

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN YENİDOĞANLARIN KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALAR İLE KOLONİZE OLMASINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İLKSEN YALÇINOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. ASLI MEMİŞOĞLU

İSTANBUL, 2021



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZLENEN YENİDOĞANLARIN KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALAR İLE KOLONİZE OLMASINDAKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İLKSEN YALÇINOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. ASLI MEMİŞOĞLU

İSTANBUL, 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. İlksen YALÇINOĞLU

İmza

ÖNSÖZ

Öğrenimimin ve tez çalışmamın tüm aşamalarında beni her konuda destekleyen, deneyimlerini paylaşan, tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aslı Çınar MEMİŞOĞLU' na,

Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Elif Karakoç Aydıner ve Prof. Dr. Perran BORAN başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

İstatistik verilerini girme, yapma süresince benimle bilgilerini paylaşan, izleyeceğimiz yöntem hakkında yol gösteren Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı' nda görevli Prof. Dr. Pınar AY' a

Kolonize hasta sayısı ve kültür ekim süreçlerini anlatarak hasta verileri ve bilgilerini toplamamda yardımcı olan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli Prof. Dr. Ufuk HASDEMİR' e

Desteklerinden dolayı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli Dr. Görkem GÖKKAYA' ya,

Zorlu ve yoğun asistanlık sürecimi güzelleştiren, başta eşkıdemlerim olmak üzere asistan arkadaşlarıma, uzman büyüklerime ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve sağlık çalışanlarına;

Emekleri sayesinde bugünlere gelebildiğim, destek ve sevgileri ile hep yanımda olan başta Annem olmak üzere güzel Aileme; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlksen YALÇINOĞLU

Temmuz 2021

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **i**

ÖNSÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **ix**

TABLO DİZİNİ ..... **x**

ÖZET **1**

ABSTRACT **3**

1. GİRİŞ ve AMAÇ 6

2. GENEL BİLGİLER 8

2.1. Yenidoğan Döneminde Normal Mikrobiyotanın Gelişimi 8

2.2. Kolonizasyon, Kontaminasyon, Enfeksiyon Tanımları ve Farkları 12

2.3. Yenidoğanın Gastrointestinal Sistem Kolonizasyonundan Sorumlu Mikroorganizmalar 14

2.3.1. Bakteriyel ajanlar 15

2.3.2. Viral ajanlar 24

2.4. Antimikrobiyal direnç sorunu 24

2.4.1. Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler 25

2.4.2. Karbapenem grubu antibiyotiklerin etki ve direnç mekanizmaları 26

2.4.3. Karbapenem dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyondan enfeksiyona geçiş süreci 29

2.4.4. Karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisi 31

2.5. Yenidoğan Bebeklerde Karbapenem Dirençli Bakterilerin Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri 34

2.5.1. İnvaziv girişimler 34

2.5.2. Beslenme 37
2.5.3. Uygulanan tedaviler 39
2.5.4. Perinatal nedenler 40
2.5.5. Hastanede kalış süresi 44
2.5.6. Yenidoğanlarda mikrobiyal kolonizasyonla ilişkili olabilecek diğer durumlar 45
2.6. Kolonizasyonun Önemi 46
2.6.1. Hastane enfeksiyonları 46
2.6.2. Yenidoğan sepsisi 47
2.7. Hastaların Antimikrobiyal Dirençli Mikroorganizmalar ile Kolonizasyonuna Karşı Yürütülen Enfeksiyon Kontrol Önlemleri 50
2.7.1. Sağlık bakımı koşullarında standart ve bulaşmaya dayalı enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekçesi ve mantığı 50
3. GEREÇ VE YÖNTEM 53
3.1. Çalışmanın Arka Planı: 53
3.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Özellikleri: 54
3.3. Rektal Sürüntü Örneklemesi, Örneklerin İşlenme Süreci ve Mikrobiyolojik Verilerin Elde Edilmesi 58
3.4. Karşılaşılan Güçlükler 58
3.5. Değişken Tanımları 60
3.6. İstatiksel Analiz 60
4. BULGULAR 62
4.1. Rektal kolonizasyon grubu ve kontrol grubunun perinatal ve demografik verilerinin karşılaştırılması 66
4.2. Kolonizasyon grubu ve kontrol grubunun enfeksiyon dışı verilerinin ve girişimsel işlemlerinin karşılaştırılması 70
4.3. Rektal kolonizasyon için olası risk faktörlerinin çok değişkenli analizi 75

4.4. Kolonizasyon grubundaki hastalarda rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı 77
4.5. Kolonize olan ve olmayan gruplar arasında sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların dağılımının karşılaştırılması 80
4.6. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplarda saptanan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkenlerinin dağılımının karşılaştırılması 82
4.7. Kolonizasyon ve kontrol gruplarının hastane yatışı süresince antibiyotik kullanımlarının karşılaştırılması 87
5. TARTIŞMA 90
5.1. Kolonizasyon Sıklığı, Etkenleri ve Süresi 92
5.2. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri Kolonizasyonu Etkeni ile Enfekte Olma Oranı 95
5.3. Kolonizasyon Etkeni ile İlişkili Risk Faktörleri 97
6. SONUÇLAR 114
7. KAYNAKLAR 118
8. EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics

ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists

AGA: Appropriate for Gestational Age

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

BPD: Bronkopulmoner Displazi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLABSI: Central Line Associated Bloodstream Infection

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CRGNB: Carbapenem Resistant Gram Negative Bacteria

C/S: Sezaryen Doğum

ÇİDGNB: Çoklu İlaç Dirençli Gram Negatif Bakteri

ÇİDKP: Çoklu İlaç Dirençli *Klebsiella Pneumoniae*

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

DNAaz: Deoxyribonuclease

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EMR: Erken Membran Rüptürü

ETA: Endotrakeal Aspirat

FDA: Food and Drug Administration

GİS: Gastrointestinal Sistem

GSBL: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-laktamaz

HHHFNC: Heated Humidified High Flow Nasal Cannula

HICPAC: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee

HIV: Human Immunodeficiency Virüs

IPPV: Intermittent Positive Pressure Ventilation

IQR: Inter Quartile Range

İVK: İntraventriküler Kanama

KDAB: Karbapenem Dirençli *Acinetobacter Baumannii*

KDB: Karbapenem Dirençli Bakteri

KDE: Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae,*

KDGNB: Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri

KDKP: Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae*

KDPA: Karbapenem Dirençli *Pseudomonas Aeruginosa*

KHE: Karbapenem Hassas *Enterobacteriaceae*

LGA: Large for Gestational Age

MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu

MRGNB: Multidrug Resistant Gram Negative Bacteriae

MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*

MRSE: Methicillin Resistant *Staphylococcus Epidermidis*

MSSA: Methicillin Susceptible *Staphyococcus Aureus*

MV: Mekanik Ventilasyon

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NHSN: National Healthcare Safety Network

NICHD-NRD: National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

NIH: National Institutes of Health

NSD: Normal Spontan Doğum

OR: Odds Ratio

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

PCR: Polymease Chain Reaction

PICC: Peripheric Inserted Central Catheter

PM: Postmenstrürel

PSVK: Periferik Santral Venöz Kateter

PVC: Polyvinyl Chloride

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP: Prematüre Retinopatisi

SGA: Small for Gestational Age

SVK: Santral Venöz Kateter

TND: Türk Neonatoloji Derneği

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

UVK: Umbilikal Venöz Kateter

VEBF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni

VP: Ventriküloperitonel

VRE: Vancomycin Resistant Enterococci

WHO: World Health Organization

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Yenidoğan bağırsak mikrobiyomunda yaygın bulunan bakterilerin sınıflandırılması

Şekil 2. Yıllara göre rektal kolonizasyon saptanan hastaların oranı.

Şekil 3. Hastaların çalışmaya alınma diyagramı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Rektal kolonizasyon grubunda exitus olan hastalarda saptanan mikrobiyolojik üremeler ve ölüm sebepleri

Tablo 2: Kontrol grubunda eksitus olan hastalarda saptanan mikrobiyolojik üremeler ve ölüm sebepleri

Tablo 3: Rektal kolonizasyon grubu ve kontrol grubunun perinatal ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4: Kolonize olan ve olmayan grupların enfeksiyon dışı verilerinin ve girişimsel işlemlerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Tek değişkenli analizde kolonizasyon ile ilişkili bulunan faktörlerin çok değişkenli analizi

Tablo 6: Kolonizasyon grubunda ilk saptanan rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı

Tablo 7: Kolonizasyon grubunda ilk kolonizasyon etkeninden farklı bir suşla tekrar kolonize olan bebeklerde kolonizasyon etkenlerinin dağılımı.

Tablo 8: Rektal kolonizasyonu olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların dağılımının karşılaştırılması.

Tablo 9a: Rektal kolonizasyonu olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona neden olan Gram pozitif bakterilerin dağılımının karşılaştırılması.

Tablo 9b: Kolonize olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona neden olan Gram negatif bakterilerin dağılımının karşılaştırılması

Tablo 10: Hastane yatışı süresince antibiyotik kullanımının, kolonizasyon ve kontrol gruplarındaki dağılımının karşılaştırılması.

Tablo 11: Rektal kolonizasyon için olası risk faktörleri ve altta yatan olası mekanizmalar.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Küresel bir halk sağlığı sorunu olan çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin (ÇİDGNB) önemli bir kısmında karbapenem direnci mevcuttur. Dirençli bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerin sınırlı olması nedeniyle, bu bakterilerle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon gelişimini önlemede, rektal kolonizasyon taraması ile kolonize hastaların kohortlanarak ünite içinde bulaş riski azaltılmaya çalışılmaktadır. Ancak yenidoğan bebeklerde karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler (KDGNB) ile rektal kolonizasyona neden olabilecek faktörler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen hassas yenidoğan popülasyonunun KDGNB ile gastrointestinal kolonizasyonunu etkileyebilecek faktörler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' nde (YYBÜ) 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında izlenmiş KDGNB' le rektal kolonize 112 yenidoğan bebek "çalışma grubu" olarak ve aynı dönemde YYBÜ' nde izlenmiş ve benzer gebelik haftasında doğmuş KDGNB ile rektal kolonize olmayan 113 yenidoğan bebek "kontrol grubu" olarak çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklerin; doğumdaki gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, doğum şekilleri, entübasyon durumları, mekanik ventilasyon alımları ve süreleri, kateterizasyon gibi invaziv işlemlere maruziyetleri ve süreleri, perinatal hipoksi, mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi, pnömoni, sepsis, intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi eşlik eden hastalıkları, orogastrik sonda kullanımı, beslenme şekilleri ve süreleri, antibiyotik kullanımları ve süreleri, mikrobiyolojik üreme bilgileri kaydedildi.

Bulgular: Üç yıl boyunca hastanemizin YYBÜ' ne yatan hastaların %13,3' ü KDGNB ile rektal kolonize oldu. Kolonize hastaların hastanede yatış süresi (ortanca 21,5 gün; IQR=9,3-74 gün) kolonize olmayan hastaların yatış süresinden (ortanca 7 gün; IQR=3-19 gün) daha fazlaydı. İlk saptanan rektal kolonizasyon etkenlerinden en sık görülen *Pseudomonas aeruginosa* idi. Farklı bir suşla tekrar kolonize olunduğunda ise en sık rastlanan etken *Acinetobacter baumannii* olarak görüldü. Karbapenem dirençli Gram

negatif bakterilerle rektal kolonize olan hastalarda; erkek cinsiyete sahip olmak, doğumda entübasyon öyküsünün olması, perinatal hipoksi gelişimi, multidoz surfaktan verilmesi, kolostomi ve/veya penröz diren uygulanmış olması, intraventriküler kanama (İVK) geçirmesi, bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi, pulmoner kanama öyküsünün olması, yedi günden uzun süreli noninvaziv ve invaziv ventilasyon tedavisi alması, nemlendirilmiş ısıtılmış yüksek akım kanül (Heated humidified high flow nasal cannula: HHHFNC) tedavisi alması, santral ve umbilikal kateter kullanılmış olması ve kullanım süreleri, mesane sondası kullanımı, kan ve/veya kan ürünü trasfüzyonu yapılması, yedi günden uzun süreli total parenteral beslenme (Total parenteral nutrisyon: TPN) tedavisi alması, orogastrik sonda kullanımı, antibiyotik kullanımı ve süresinin uzunluğu anlamlı olarak daha fazla saptandı. Anne sütü kullanımı, rektal kolonize olmayan hastalardan daha az; formula kullanımı ise daha fazlaydı ($p<0,001$). Kolonize olan hastaların tam enteral beslenmeye geçiş süreleri daha uzundu ($p<0,001$). Çok değişkenli analiz yapıldığında; orogastrik sonda kullanımının (OR=4,72), erkek cinsiyetin (OR=2,08), kolonizasyon öncesi antibiyotik almış olmanın (OR=2,44), kolostomi ve/veya penröz diren uygulanmış olmasının (OR=4,2) kolonizasyon riskini anlamlı arttırdığı saptandı. Çalışma grubunda pnömoni ($p=0,011$), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ($p=0,035$), erken ve geç sepsis ($p=0,003$; $p=0,028$), kanıtlı ve klinik sepsis ($p=0,041$; $p=0,010$) ve konjonktivit ($p=0,013$) gibi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. Hem Gram pozitif hem Gram negatif bakterilerle enfeksiyon varlığı, KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda (%32,1; %29,4) kontrol grubuna göre (%4,4; %9,7) anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerle enfeksiyonlar, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ve morbidite ile mortalitelerinin yüksekliği nedeniyle çok önemlidir. Yenidoğan bebeklerde enfeksiyondan korunmak için en önemli predispozan faktörlerden biri olan kolonizasyonun önlenmesi, bu kritik enfeksiyonların gelişiminin ve yayılmasının kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Çalışmamızda yenidoğan bebeklerde KDGNB ile rektal kolonizasyon için anlamlı risk faktörü oldukları saptanan orogastrik sonda kullanımının, kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımının, kolostomi ve/veya penröz diren uygulamalarının

azaltılabilmesi bu riskli bakterilerin kolonizasyonunu ve yayılımını önleyebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, karbapenem dirençli bakteri, rektal kolonizasyon.

ABSTRACT

Background and Aim: Carbapenem resistance is present in a significant proportion of multidrug resistant Gram negative bacteria (MRGNB), which is a global public health issue. Due to the limited use of antibiotics against resistant bacteria it is important to reduce the risk of transmission in the neonatal intensive care unit by cohorting colonized patients with rectal colonization screening in order to prevent the development of healthcare associated infections with these bacteria. However, there is not enough information about the factors that can cause rectal colonization with carbapenem resistant Gram negative bacteria (CRGNB) in neonates. In our study, the factors that may affect the gastrointestinal colonization of the susceptible neonate population followed in the neonatal intensive care unit were investigated.

Method: 112 rectal colonized neonates with CRGNB followed in Marmara University Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between January 1, 2017 and December 31, 2019, were categorised as 'study group'. A total of 113 neonates born at a similar gestational week in the same period in the NICU, which are non-colonized with CRGNB were categorised as 'control group'. Information about the neonates in the study and control groups were recorded, such as; gestational week, birth weight, delivery type, need of intubation, need of mechanical ventilation and duration, exposure and duration of invasive procedures such as catheter, perinatal hypoxia, meconium aspiration syndrome (MAS), development of bronchopulmonary dysplasia (BPD), pneumonia, sepsis, intraventricular hemorrage, retinopathy of prematurity (ROP), accompanying diseases such as necrotizing enterocolitis (NEC), orogastric feeding tube use, feeding pattern and duration, bacterial growth in different cultures such as; urine, blood, endotracheal aspiration .

Results: %13,3 of the patients hospitalized in the NICU of our hospital in three years were rectal colonized with CRGNB. The length of the stay in the hospital of colonized

patients (median :21,5 days; IQR=9,3-74 days) was longer than that of non-colonized patients (median 7 days; IQR=3-19 days). *Pseudomonas aeruginosa* was the most common of the first detected rectal colonization bacteria. When recolonized with a different strain, the most common bacteria was *Acinetobacter baumannii.* In patients rectal colonized with carbapenem resistant Gram negative bacteria; male gender, history of intubation at birth, development of perinatal hypoxia, administration of multidose surfactant, use of colostomy and/ or penrous drain, intraventricular hemorrhage (IVH), development of bronchopulmonary dysplasia (BPD), history of pulmonary hemorrhage, receiving noninvasive and invasive ventilation therapy more than seven days, receiving heated humidified high flow nasal cannula (HHHFNC) therapy, using central and umbilical catheters and duration of use, foley catheter use, blood and/ or blood product transfusion, using total parenteral nutrition (TPN) treatment more than seven days, orogastric tube use, antibiotic use and length of time were found to be significantly higher. Breastfeeding is more in rectal non-colonized patients; the use of formula was higher ($p<0,001$) in rectal colonized patients. When multivariate analysis is done; using an orogastric tube (OR= 4,72), male gender (OR= 2,08), taking antibiotics before colonization (OR= 2,44), having a colostomy and/ or penrous drain (OR= 4,72) were found to increase the risk of rectal colonization significantly. Pneumonia ($p=0,011$), ventilator associated pneumonia (VAP) ($p=0,035$), early and late onset sepsis ($p=0,003$; $p=0,028$), proven and clinical sepsis ($p=0,041$; $p=0,010$), and conjunctivitis ($p=0,013$), healthcare assosiated infections were seen significantly more in the study group. The presence of infection with both Gram positive and Gram negative bacteria was significantly higher in the CRGNB rectal colonization group (%32,1; %29,4) than in the control group (%4,4; %9,7) ($p<0,001$).

Conclusions: Infections with carbapenem resistant Gram negative bacteria are very important because of limited treatment options and high morbidity and mortality. Colonization is one of the most important predisposing factors for infection in neonates. Prevention of colonization will enable the development and spread of these critical infections to be controlled. In our study, it was concluded that the use of orogastric tube, which were found to be significant risk factor for rectal colonization with CRGNB in neonates, the use of antibiotics before colonization, reduction of

colostomy and/ or penrous drain applications could prevent the colonization and spread of these risky bacteria.

Keywords: Neonate, carbapenem resistant bacteria, rectal colonization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde antimikrobiyal dirençli bakteriler, yüksek önceliğe sahip küresel bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir [1]. Özellikle çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteriler (ÇİDGNB) arasında yer alan genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* ve *Enterobacter spp*), çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri, sağlıkla ilişkili enfeksiyonların %50' sinden fazlasından sorumludur [2] [3]. Ayrıca, çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif bakterilerin %33' ünün karbapenem dirençli olduğu bulunmuştur [4]. Karbapenemlere dirençli Gram negatif bakteriler (KDGNB), dünyadaki sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedeni olup hızlı, ilerleyici bir yayılma göstermektedir. Karbapenemler, geniş spektrumlu etkinliğe sahip olan güçlü beta-laktam grubu antibiyotiklerdir ve bu nedenle ÇİDGNB için genellikle 'son çare' olarak kullanılırlar. Bu antibiyotikler, *Enterobactericeace'* leri de içeren Gram negatif/pozitif, aerob/aneorob pek çok bakteriye karşı etkilidirler [5]. Bu nedenle karbapenem dirençli suşlara karşı tedavi imkanları sınırlı olduğundan, bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlar küresel halk sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadırlar. Birçok yaş grubunda bu bakterilerle salgınlar olabilmektedir [6]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2017' de küresel öncelikli patojen listesinde; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (KDPA) ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*' yi (KDAB) en yüksek öncelik (kritik seviye) kategorisinde sıralamaktadır [7]. Bu küresel sorunu çözebilmek için, karbapeneme dirençli Gram negatif bakterilerin kaynaklarında tanımlanması ve sürekli gözetimine ihtiyaç vardır.

Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteriler ile enfeksiyonlar, daha uzun süreli hastanede kalış ile ilişkilidir ve mortalite oranları %30-70 arasındadır [8] [9]. Bu bakterilerle enfeksiyonlar, çocuklar ve yenidoğanlarda hastaneye yatışları sonrasında, özellikle yoğun bakım ünitesine yatışları sırasında görülürler [10]. Yenidoğanlar ve küçük çocuklar, immün sistemlerinin henüz tam gelişmemiş olması, önceden antijen maruziyetinin olmaması ve mevcut bariyerlerinin mikroorganizmalara karşı kısmi geçirgenliği nedeniyle daha yüksek riske sahiptirler [11]. Enfeksiyonun önünü açan en önemli giriş kapısı ise hastanın kolonizasyonudur. Konağın karbapenem dirençli

bakteriler ile kolonizasyonu, sonradan enfeksiyonun gelişmesinde önemli bir predispozan nedendir [4]. Özellikle Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatan hastalarda bağırsaklarının kolonizasyonu, izolatların yayılımında önemli bir kaynaktır [5]. Yenidoğanlarda KDB' lere bağlı salgınlar oluştuğunda, ampirik antibiyotik tedavisi seçenekleri kısıtlı olduğundan sonuçları ağır olabilmektedir. Özellikle enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmadığında enfekte bebekler, YYBÜ' de yatan başta prematüreler olmak üzere diğer riskli yenidoğanlar için potansiyel risk kaynağı oluştururlar [6]. Ayrıca kolonize olan yenidoğanlar hastaneden taburcu olduktan sonra da topluma bu etkenleri taşıyabilirler[4].

Kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının yıllık dağılımı, hem ülkemizde hem de dünyada çocuk yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde giderek artan bir eğilimdedir. [12]. [10].

Bu nedenle, çoklu ilaç dirençli bakterilerle kolonize hastaların taranması ve bilgilerin toplanması, YYBÜ' lerinde yayılımı önleyen daha iyi bir enfeksiyon kontrol uygulanmasını ve enfeksiyon durumunda uygun antimikrobiyal planının oluşturulmasını sağlar [13].

Ancak, yenidoğanlarda KDGNB için kolonizasyon dinamikleri, karakteristikleri ve risk faktörleri hakkındaki bilgiler azdır. Özellikle bebeklerin bağırsakları, bu bakteriler için önemli bir rezervuar ve kolonizasyon odağıdır. Halen birçok YYBÜ' nde çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin kolonizasyonu için rutin bir tarama yapılmadığından gerçek yaygınlık ve sıklık bilinmemektedir. Bu nedenle YYBÜ' ne yatış sırasında KDGNB rektal kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimini araştıran geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu gerekçeyle çalışmamızda, 2017-2019 yılları arasında YYBÜ' ne yatırılan yenidoğan bebeklerin KDGNB ile bağırsak kolonizasyonu gelişiminde rol oynayabilecek risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece mortalitesi, morbiditesi ve hastane maliyetleri yüksek olan KDGNB enfeksiyonları gelişmeden önce, bu mikroorganizmalarla kolonizasyonu en aza indirgeyecek önlemler alınabilir ve risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik standardize bakım ve tedavi protokolleri geliştirilebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Döneminde Normal Mikrobiyotanın Gelişimi

İnsan vücudu steril değildir; doğduğu andan itibaren mikroorganizmalar tarafından işgale uğrayarak, içinde ve üzerinde yaşayan milyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapar. Başka bir canlı organizma (insan veya hayvan) veya cansız nesne üzerinde hastalığa neden olmadan yaşayan bu mikroorganizmaların doğal kolonizasyonu, canlının "**normal florasını**" oluşturur. Yaşam boyu sağlık sonuçlarını etkileyen bu mikroorganizmalar, vücudun kendi hücreleri ile sinerjik olarak işlev görürler ve bu durum sonraki nesiller boyu da devam eder.

Sağlıklı bir insanın çeşitli bölgelerinin normal florasını oluşturan bu karmaşık mikrobiyal topluluk, insan sağlığının ayrılmaz bir parçasıdır. "**Mikrobiyota**" olarak anılan bu mikroorganizmalar topluluğu, "**mikrobiyomları**" (mikroorganizmaların kollektif genetik yapıları-genomları) aracılığıyla , eylemlerini immünolojik, endokrin ve sinir yollarını etkileyerek gerçekleştirirler [14]. Deride, oral mukozada ve ürogenital traktusta mikrobiyotayı oluşturan çok çeşitli mikroorganizmalar olmasına rağmen, bağırsaktaki mikroorganizmalar en çok çeşitliliğe sahip olan ve mekanizmaları da en iyi anlaşılanlardır [14]. Konağın genetiği ve çevresel koşullar ile karmaşık bir etkileşimi olan bu yerleşik bağırsak mikroorganizmaları, patojenik organizmaların çoğalmasını ve kolonizasyonunu engellerler. Bu konak-mikrobiyota etkileşiminin sonucunda, söz konusu yerleşik mikroplar, patojenik organizmalara karşı korunmayı, bağışıklık sisteminin eğitimini ve düzenlemesini de sağlarlar.

Bağırsağın normal mikrobial kolonizasyonu, yaşamın yaklaşık ilk üç yılında tamamlanır. Bebek mikrobiyotasının edinimi ve gelişimi, sağlıklı bir konak-mikrobiyota birlikteliği (**simbiyoz**) oluşturmanın anahtarıdır. Çünkü sağlıklı bir bireyde, çeşitli mikroorganizmalar ile doldurulmuş olan bağırsak, kommensal bakteri ve iyi huylu antijenlere oral tolerans sağlayarak **"öbiyozis"** halindedir. Erken dönemdeki normal çeşitlilikteki mikroorganizmaların yetersiz kolonizasyonu, bu kommensal olan yararlı mikroorganizmalar ile patolojik mikroorganizmalar arasındaki uyumlu ilişki ve dengenin bozulmasına neden olabilir (**disbiyozis**) [15]. Ancak, bir bebeğin bu öncü mikropları hangi mekanizmalar ile ve hangi

kaynaktan elde ettiği henüz net olarak anlaşılabilmiş değildir. Fiziksel ortama ek olarak, bebekler mikrobiyotayı annelerinden doğum, cilt teması ve anne sütüyle beslenme yoluyla alırlar [16]. Maternal mikrobiyal rezervuarın bu süreçte en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir. Önceden kolonizasyonun doğumla başladığı düşünülüyordu. Ancak son dönemde, plasenta, göbek kordonu ve amniyonda çeşitli mikroorganizmaların varlığının gösterilmesiyle doğumdan önce bebeğin mikrobiyatasının oluşmaya başladığı düşünülmektedir [17] [18]. Sonrasında ise doğum şekli, gebelik haftası, beslenme şekli, hastane yatışı, antibiyotik kullanımı gibi birçok faktör bu "**anormal kolonizasyon**" etkenlerinin yerleşmesini ve oranlarını şekillendirmektedir [19].

Doğumdan sonra bebeğin cildi, mukozal yüzeyleri ve gastrointestinal sistemi, yenidoğanı kolonize edebilecek çeşitli maternal ve çevresel mikroplara maruz kalır. Bebeklik döneminde; ciltteki pH, su içeriği, transepidermal su kaybı ve yağ üretimindeki değişimler sonucunda, cilt yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrar ve mikrobiyota gelişimi etkilenir. Cilt olgunlaşmasının, klinik faktörlerin ve çevresel maruziyetlerin neonatal cilt mikrobiyotasını ne ölçüde şekillendirdiği tam olarak anlaşılamamıştır. Prematürelerde ise deriyi kolonize ettiği bilinen *Staphylococcus epidermidis* gibi bakteriler, birçok invaziv enfeksiyonlara neden olabilir. Çünkü, prematüre bebeklerin immatür derisindeki fiziksel ve fonksiyonel farklılıklar, yerleşik mikrobiyotanın term bebeklerden farklı gelişmesine neden olabilir [20]. Deri mikrobiyotasının gelişimini ve diğer vücut bölgeleriyle özellikle gastrointestinal sistemle ilişkisini anlamak, yenidoğan bebekler için (özellikle savunmasız prematüreler için) önemlidir. Çünkü, bebek cilt mikrobiyotası, yenidoğan enfeksiyonlarına katkıda bulunan ve yerel ve sistemik bağışıklık gelişimini uyaran bir bakteri rezervuarı görevi görebilir. Ancak, cilt mikrobiyotasının nasıl edinildiği hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bir çalışmada; hastaneye yatırılan prematüre ve zamanında doğmuş bebeklerin cilt mikrobiyotalarının gebelik yaşına, doğum sonrası yaşa ve vücut bölgesine göre değiştiği; yenidoğanların cilt mikrobiyotasında, *Streptococcus* ve *Staphylococcus* gibi tipik ciltle ilişkili bakteriler yanında *Escherichia*, *Enterobacter* ve *Enterococcus* dahil olmak üzere tipik olarak bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili birçok türün yer aldığı bulunmuştur [20]. Cilt mikrobiyotasında bol miktarda bulunan bu türlerin çoğu, prematüre bebeklerde geç başlangıçlı sepsisin yaygın nedenleri arasındadır [21]. Tüm vücut bölgelerinden

alınan numunelerde rastlanan mikrobial tür çeşitliliği ortak olmasına karşın; üst vücut cildi ve oral mukozada *Firmicutes* cinsi mikroorganizmaların çoğunlukta olduğu; alt vücut bölgelerinin cildi ve gaita numunelerinde ise, *Proteobacteria* filumundaki bakterilerin nispi olarak bol olduğu bulunmuştur. Bu durum, vücudun alt kısımlarının cildinin, potansiyel olarak fekal yolla kontaminasyonunu yansıtmaktadır. Özellikle kritik hastalığı olan bebeklerde, umbilikal ve femoral santral vasküler kateterlerin sık kullanımı göz önüne alındığında, bu cilt bölgesindeki potansiyel patojenlerin bolluğu dikkate değerdir.

Yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasının gelişimi hakkındaki bilgilerimiz ise son on yılda artmıştır. Eldeki verilere göre; yenidoğan bağırsak mikrobiyotası, yetişkine göre daha az çeşitliliğe sahiptir [15]. Genel olarak yenidoğan bağırsak mikrobiyotasında ise en sık görülen mikroorganizmalar: *Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi *Firmicutes tür*leri; *Bacteroides* ve *Prevotella* gibi *Bacteroidaceae*' ler; daha az oranda *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* türleridir [22]. Postnatal ilk üç yılın sonunda ise, bebeğin bağırsak mikrobiyotasının çeşitlilik açısından, yetişkin bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğine ulaştığı düşünülür ve genel olarak dört ana tür tarafından oluşturulur: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* [23].

Postnatal ilk üç yıl içerisinde bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde, anneye ait faktörler (stres, enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, obezite) ve bebeğe ait faktörler (doğum şekli, antibiyotik kullanımı ve beslenme paternlerini gibi yenidoğan maruziyetleri) önemli rol oynar. Annenin bağırsak mikrobiyotası, bebeğe geçen mikrobiyal suşların çoğunun kaynağıdır. Ancak, bebeğin mikrobiyotasının çeşitliliğine en önemli katkıyı sağlayan faktör aslında doğum şeklidir. Normal vajinal yolla veya sezaryen ile doğmuş olmak, bebeğin ilk mikrobiotasının öncüllerini ve çeşitliliğini belirler:

1. Vajinal yolla doğan bebekler ilk mikroorganizmalarını, annenin vajeni, gastrointestinal sistemi ve cildinden edinir. Bu bebeklerin bağırsak mikrobiyotası, annelerinin vajinal ve fekal florasına oldukça benzerdir ve doğum kanalından vertikal transferle oluşur [24]. Vajinal yol ile doğan infantlarda; *Lactobacillus, Prevotella* ve *Sneathia* dominanttır; ancak aylar içinde *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* ön plana çıkar [25]. Bazı çalışmalarda da vajinal yolla doğan bebeklerde altı hafta içinde

Atopobium, Streptococcus, Enterococcus ve *Enterobacteriaceae* türlerinin geliştiği gösterilmiştir [24] [26].

2. Sezaryenle doğan bebeklerin mikrobiyotaları ise daha farklı şekillenir. Bu bebeklerin bağırsak mikrobiyotaları, annenin cilt yüzeyinde bulunan bakterilerin bebeğe horizontal yolla aktarılmasıyla oluşur [24] [27]. Bu yenidoğanların bağırsak mikrobiyotasında, *Stafilococcus, Corynebacteria* ve *Propionibacterium spp*. hakimdir ve daha az oranda *Bifidobacteria* ve *Bacteroides spp*. bulunmaktadır [24] [26] [27]. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* patojenik mikroorganizmalara karşı koruyucu olarak kabul edilirken bazı *Stafilococcus* ve *Clostridium spp*. patojenik potansiyelde olduğu için, bu mikrobiyota farklılıkları hastalık yapabilme potansiyelleri açısından önemlidir [28] [29].

   Doğum şekli dışında, postnatal ilk andan itibaren, bebeğin zamanında veya prematüre doğması, enteral beslenmeye başlanma zamanı, anne sütü veya formula ile beslenmesi, kullanılan antibiyotikler, toksinler ve patojenler gibi çeşitli çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotası başta olmak üzere bebeğin mikrobioyatasının nasıl şekilleneceğinin belirleyicisidirler**.** Özellikle prematüre bebekler açısından bakıldığında, sık antibiyotik kullanımı, sık invaziv girişim gerekliliği, ebeveynlerle sınırlı ten-tene temas ve uzun süreli hastanede kalış gibi önemli farklılıklar, fekal mikrobiyota çeşitliliğinin yönünü değiştirecek faktörlerdir.

   Mikrobiyatadaki konak için olumsuz sonuçlanabilecek disbiyozis gibi değişiklikler (mikrobial dengenin bozulması, çeşitlilik kaybı gibi) sonucunda; yararlı mikroorganizmalar kaybolur, zararlı mikroorganizmalar yerleşir ve genel olarak çeşitlilik kaybı artar [30] [31]. Bazı simbiyotik bakteriler, bağırsakta daha fazla sayıda bulunduğunda; patojenik hale gelebilir ve enflamatuvar süreci başlatabilir [32] [33]. Disbiyozisin bir göstergesi olan bunun gibi değişiklikler, sağlık sorunlarına yol açabilir [34]. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, ampisilin kullanımının bağırsak disbiyozisine neden olduğu; yararlı enterobakterilerin, ampisiline dirençli enterobakteriler ile yer değiştirdiği gösterilmiştir [35]. Oluşan disbiyozisin ise bebeklerde enflamatuar bağırsak hastalığı [36], Crohn hastalığı [37], tip 1 diyabet [38], nekrotizan enterokolit [39], atopik hastalık ve astım [40], geç başlangıçlı sepsis [41] [42] ve infant koliği [43] ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

2.2. Kolonizasyon, Kontaminasyon, Enfeksiyon Tanımları ve Farkları

Günlük klinik pratikte karşılaşılan en yaygın hatalardan biri, aslında enfeksiyona neden olmayan bakterilerin tedavi edilmesi için antibiyotik verilmesidir. Bir mikrobiyoloji örneğinde, bir mikroorganizmanın bulunmasının üç ana nedeni olabilir. Aslında bu nedenlerden yalnızca biri "**enfeksiyon**" dur; diğerleri "**kontaminasyon**" ve "**kolonizasyon**" dur. Kolonizasyonun enfeksiyon ve kontaminasyondan farkını anlamak için öncelikle enfeksiyon ve kontaminasyonun ne olduğu doğru anlaşılmalıdır.

"**Kontaminasyon**", mikroorganizmanın mikrobiyoloji numunesine harici bir kaynaktan bulaşması ve numunenin bu mikroorganizma ile kirlenmesidir. Numuneyi alırken zayıf bir teknik kullanmaktan kaynaklanır. Örneğin; yanlış teknikle alınan idrar kültürü numunesi, perineal cilde temas edebilir ve kültürde oradan alınan "normal flora mikroorganizmaları" üreyebilir.

"**Enfeksiyon**", vücut dokularının hastalığa neden olan mikrorganizmalar tarafından istila edilmesi ve çoğalmasıyla üretilen madde ve toksinlere karşı dokuların reaksiyonudur.

"**Kolonizasyon**", mikroorganizmaların cilt, mukoza, açık yara, salgı veya sekresyonlarda bulunması, ancak enfeksiyona ait klinik belirtiye/bulguya neden olmaması durumudur [44]. Vücudun "normal florası" kabul edilen ve o vücut bölgesinde kolonize olmasının doğal süreç kabul edildiği mikroorganizmalar dışında; belli şartlar oluştuğunda, konak faktörleri değiştiğinde normalde orada olması beklenmeyen mikroorganizmalar, bazı vücut bölgelerinde hastalık (enfeksiyon) oluşturmaksızın çoğalıp yerleşebilir. Patojen olmayan ya da patojenik özelliği az olan pek çok mikroorganizma, sağlıklı bireylerde konak savunmasında saptanan önemli eksiklikler nedeniyle bu normalin dışında kolonizasyona (normal-dışı flora) ve sonrasında da bazılarında mortalite ve morbiditesi yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadırlar [44].

İnsan vücudu birçok organizmaya ev sahipliği yapar. Ortalama bir insan bağırsağı, bir insandaki hücre sayısının 10 katı kadar yani 10^{14} bakteri içerir. Üst gastrointestinal sistemde (mide, duedonum, ileum ve üst ileum) bakteri sayısı bağırsak sekresyonunun mililitresi başına 10^{4}' den biraz azdır. Kalın bağırsakta ise gram dışkı başına 10^{11}

sayıda bakteri bulunmaktadır [45]. Bu bakteriler, belirtilen miktarlardan daha fazla bulunmadıkları sürece, immüniteyi ya da bariyerleri bozmaksızın rahatsız edilmeyen ya da manipüle edilmeyen konakta çeşitlilik oluştururlar. Mevcut mikrobiyota, bağışıklık sisteminin olgunlaşmasında, patojenlerden korunmada ve besinlerin sindiriminde rol oynar [46] [47]. Bağırsak bakteri florasının bileşimi, bu hayati faydaları nedeniyle kritiktir. Normal bağırsak florası, eksojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı korunma sağlar ve mevcut var olan yerel potansiyel patojenik mikroorganizmaların sayılarını sınırlandırır [48]. Örneğin *E. coli*, enterekoklar ve mayalar belli oranda bağırsakta bulunur. Ancak bağırsağın normal florası, mukozal özellikleri, immun sistemi, salgıları, mide asiditesi gibi faktörler, bunların çoğalmasını kısıtlar [48] [49]. Bu denge bozulduğunda, normalde olmayan veya az miktarda bulunan mikroorganizmalar aşırı çoğalabilir [44]. Örneğin; bağırsağın normal dominant anaerob florası baskılandığında; normalde var olan *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif mikroorganizmalarda aşırı bir artış oluşur ve bu mikroorganizmalar potansiyel enfeksiyon kaynağı haline gelir [50]. Bunun dışında özellikle yoğun bakım ünitelerine yatanlar olmak üzere hastaneye yatan hastalar, birçok hastane kaynaklı patojen mikroorganizmaya maruz kalarak bu patojenlerle kolonize olabilmektedirler [44]. Örneğin; yetişkin yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %22' sinde ilk 24 saat içinde, %40' ında ise ilk beş gün içinde Gram negatif bakterilerle solunum yolu kolonizasyonu geliştiğini gösterilmiştir [51]. Bu duruma, Gram pozitif mikroorganizmaların ve fibronektinin kaybı ile epitel hücre yüzeyinde Gram negatif bakteri bağlanmasına izin veren reseptörlerin oluşumunun neden olduğu düşünülmektedir [52].

Tüm vücut mikrobiyatasına bakıldığında, sıklıkla deri, oronazofarenks, gastrointestinal, üriner ve genital sistem normal kolonizasyon yerleridir. Yenidoğan normal kolonizasyon modeli için en sık görülenlerden biri; burunda, umbilikusta ve deride koagülaz negatif stafilokok ve ağızda alfa hemolitik streptokokların bulunmasıdır. Nazofarenks ise alfa hemolitik streptekok, nonhemolitik streptekok, bazı *Neisseria ve Difteroid* türleri ile kolonizedir [53] [54]. Ancak bir çalışmada, rastgele seçilen sağlıklı 100 kişinin 18' inde *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobactericeaea* farinkste kolonize olarak bulunmuştur [55]. Öte yandan, özellikle hastalar tarafından yenilen hastane yemeklerinde ve hastane çevresinde yaygın olarak bulunan Gram negatif basilller, normal konağın farenksinde yer edinmezken;

bağışıklığı yeterli bir konakta, antibiyotikler tarafından normal flora inhibe edildiğinde aerobik Gram negatif bakteri florası gelişebilir [56]. Kolonizasyona etkide bulunabilecek faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda; Gram negatif bakterilerin nazofarengeal kolonizasyonunu için mevcut hastalığın derecesinin en güçlü faktör olduğu [57]; hastaların beslenme durumunun düzelmesinin *P. aeruginosa* ile orofaringeal kolonizasyonu azalttığı [58]; alkolikler, epilepsi hastaları ve diabet hastalarında *E. coli* ve *Klebsiella* gibi *Enterobactericeaea* türleri ile faringeal kolonizasyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir [59].

Vücudun en büyük mikroorganizma rezervuarı olan gastrointestinal sistemin anormal mikrobial kolonizasyonu, hastane enfeksiyonları açısından büyük önem taşımaktadır. Aslında insanoğlu, her gün ağız yoluyla birçok mikroorganizma tüketmesine rağmen, bunların çoğu insanda bağırsakları kolonize edemezler. Bağırsakta kolonize olabilmeleri için, hasta tarafından yutulması gereken mikroorganizma sayısı antibiyotik tedavisinin varlığı veya yokluğu, altta yatan sistemik hastalık ya da bağırsak hastalığı varlığı ve yokluğuna göre değişir [60].

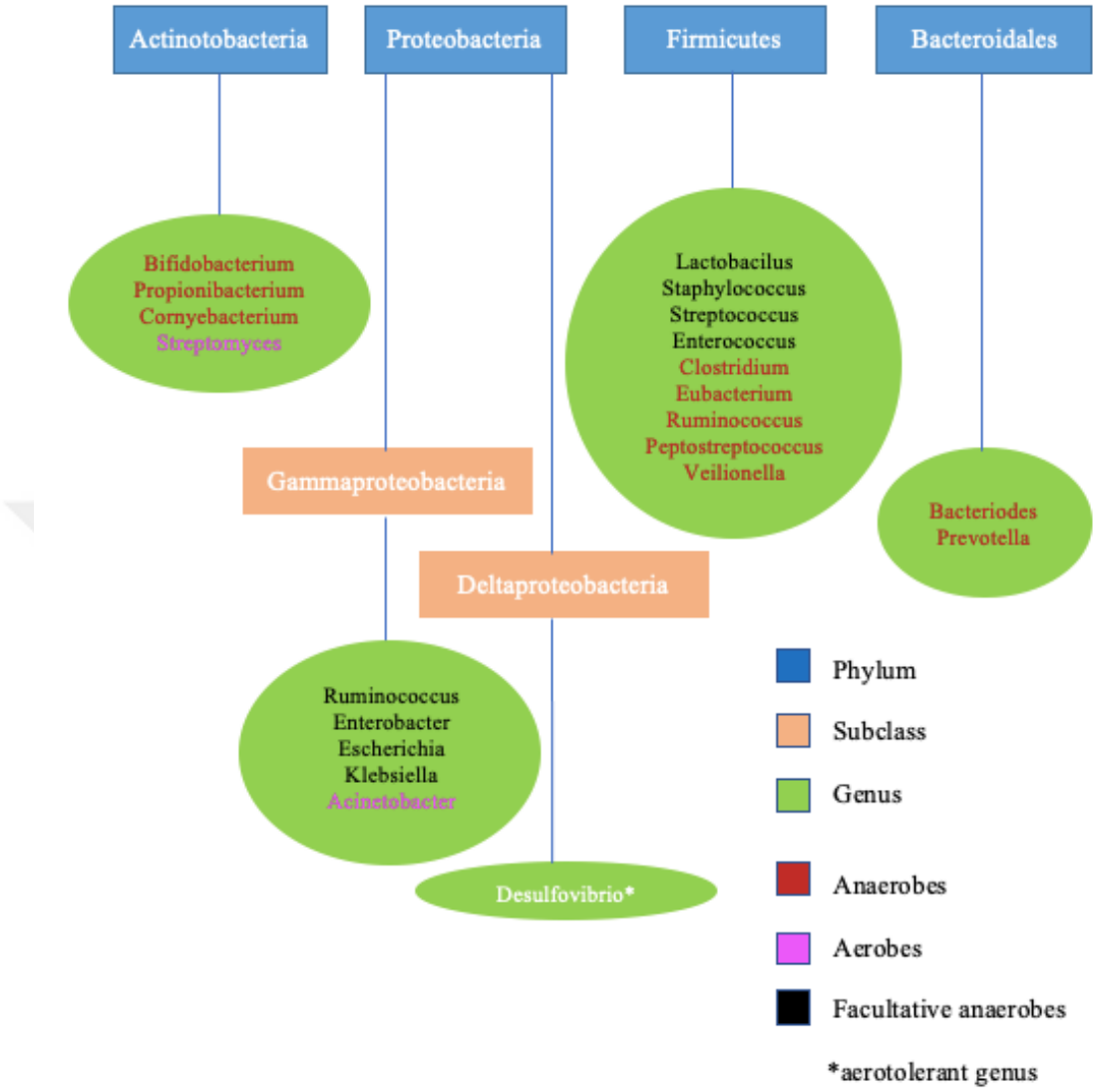
Son zamanlarda, bağırsakta bakteriyel bileşimin yaşamın erken döneminde değiştirilmesinin sağlık yararları ve sonuçları üzerinde durulmaktadır. Bağırsağın bakteriyel bileşimini değiştirmek için pre- ve probiyotik kullanımının, antibiyotik kullanımının ve deneysel fekal flora transplantasyonunun çocuklarda nekrotizan enterokolit ve antibiyotikle ilişkili ishalde sağlık sonuçlarını iyileştirdiğine dair yayınlar vardır [46] [47]. Çünkü, yenidoğan bebeğin gastrointestinal sistem kolonizasyonu, doğumda başlayan ve vücutta bir denge sağlayarak yaşam boyu devam eden doğal bir süreçtir.

2.3. Yenidoğanın Gastrointestinal Sistem Kolonizasyonundan Sorumlu Mikroorganizmalar

Bağırsak mikrobiyomu, bakterileri, ökaryotik virüsleri, bakteriyel virüsleri (bakteriyofajlar), mantarlari ve arkeleri (*Archaea* veya *Archaebacteria*) içerir [61]. Bağırsak mikrobiyatasının bu üyeleri, insan konakları ile simbiyozdan parazitizme kadar çeşitli ilişkiler içindedir [62]. Bunların baskın hale gelmeleri ve kolonizasyonları, çeşitli çevresel ve konağın kendi faktörlerinden etkilenen bir süreçle şekillenir [63].

2.3.1. Bakteriyel ajanlar

İntestinal floranın %95' inden fazlasında dört ana takson tanımlanır: *Firmicutes, Bacteriodetes, Acinetobacter* ve *Protecteobacteria* [22] [23]. Şekil 1' de bu taksonların altında yer alan mikroorganizma cinsleri görülmektedir [64]. Normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerde, bağırsak kolonizasyonu vajina ilişkili mikroorganizmalar olan *Lactobacillus* ve *Prevotella* ile olur [24] [65]. Sezaryan yoluyla doğanlar için ise, yaşamın ilk günlerinde *Proteobacteria* ve *Firmicutes* taksonları ana kolonizasyon etkenleri olup doğumdan sonraki 7-15 gün içerisinde *Actinobacter* türlerinin yerleşmeye başladığı görülmektedir. Ayrıca *Clostridium difficile* tarafından da bağırsak kolonizasyonu olur [66] [67]. Preterm yenidoğanların dışkılarında, *Enterobacteriaceae, Enterococcus* ve diğer fırsatçı patojenik mikroorganizmaların çoğunluk haline geldiği görülmüştür [67] [68] [69]. Benzer şekilde, *Stafilococcus, Enterococcus* gibi Gram pozitif bakteriler çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde bağırsakta baskın hale gelebilmektedir [70]. Anne sütü ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* ve *Lactobacilli* hakimken, formula ile beslenen bebeklerde *Stafilococcus, Bacteriodes, Clostridia, Enretococcus, Enterobactericiaceae* hakimiyeti olabilir [71] [72] [73]. Aşırı kilolu annelerin bebeklerinde ise, fekal *Bacteroidetes* ve *Stafilococcus* yüksek konstantrasyonda bulunabilir [18]. Kültür ve bundan daha gelişmiş teknolojik yöntemlerle (hibridizasyon, jel elektroforezi, 16s ribozomal RNA çoğaltma ve çeşitli polimeraz zincir reaksiyon (polymerase chain reaction: PCR) bağırsaktaki başka çeşitli mikroorganizmalar da gösterilmiştir.



Şekil 1. Yenidoğan bağırsak mikrobiyomunda bulunan yaygın bakterilerin sınıflandırılması [64].

Yukarıda bahsi geçen mikroorganizmalardan, özellikle çoklu ilaç direnç mekanizması geliştirebilen, ciltte ve gastrointestinal sistemde anormal kolonizasyonu sonucunda, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlar veya salgınlar oluşturabilen bazı alt tiplere ait bilgiler aşağıda derlenmiştir.

2.3.1.1. Gram pozitif bakteriler

Hastanede yatan hastalarda en sık rastlanan Gram pozitif kolonizasyon etkenleri *Staphylococcus aureus*, *Enterococcaaceae'* lar ve bazı *Streptoccocus*' lardır.

2.3.1.1.1. *Staphylococcus aureus*

Stafilokoklar katalaz oluşturan, Gram pozitif koklardır. Bu bakteriler, hareketsiz ve sporsuz olup, zorunlu anaerob olan *Staphylococcus saccharolyticus* dışında aerob ya da fakültatif anaerobturlar.

Staphylococcus aureus, sağlıklı bireylerin %30' unun cildinde kolonize olan ve dolaşım sistemi enfeksiyonları başta olmak üzere, pnömoni, osteomiyelit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyon hastalıklarına neden olabilir [74]. Stafilokoklarda en sık rastlanan metisilin direnci, yeni kuşak bazı sefalosporinler dışında, tüm beta laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmelerini sağlar [75].

Yenidoğanlarda özellikle umbilikus ve burun başta olmak üzere çeşitli yerlere kolonize olabilen *Staphylococcus aereus*, stafilokokal cilt enfeksiyonu, mastiti ve omfaliti de içeren birçok yumuşak doku enfeksiyonunda en sık rastlanan stafilokok türüdür. Cilt, burun umbilikus ve rektumun stafilokokal kolonizasyonu, enfeksiyonun öncüsü olabilir; fakat kolonizasyon ve enfeksiyon oranları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Salgın durumu olmadığı sürece, sürveyans için kültürle tarama programı rutin olarak önerilmez. Maternal kolonizasyon, anogenital taşınma, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve medikal aletler *S. aureus* ile kolonizasyondaki risk faktörleridir [76]. Bu bakterinin taşınması en sık bakım verenin direk temasıyla olur. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) salgınları için risk faktörleri sezeryan doğum, erkek cinsiyet, enfeksiyon kontrol kurallarına uymamak, enfekte sağlık çalışanı ile temastır. Bu salgınların yönetimi, standart enfeksiyon kontrol kurallarına uyum, dezenfeksiyon ve sterilizasyon uygulamalarının yerine getirilmesiyle sağlanır [77].

2.3.1.1.2. *Streptococcus agalactiae* (Grup B Streptococcus) ve *Streptococcus viridans*

Streptokoklar zincir ya da çiftler halinde bulunan küresel, sporsuz, hareketsiz, Gram pozitif, katalaz negatif koklardır [78]. *Streptococcus agalactiae* adı verilen B grubu streptokoklar, streptokokların genel özelliklerini gösterirler. B grubu streptokoklar, insanların genital bölge ve bağırsak normal florasında, yenidoğanların umbilikus ve çevresinde hastalık yapmadan bulunurlar. Bu bakterinin taşınması en sık olur. Enfeksiyon koşulları oluştuğunda, yenidoğanlarda septisemi, pnömoni, osteomiyelit, artrit, menenjit yapabilirler [79] [80].

2.3.1.1.3. *Enterococcaceae* ailesi

Fakültatif anaerob, Gram pozitif, katalaz negatif mikroorganizmalardır. Streptokoklardan Lancefield grup D antijeni ile ayrılırlar. İnsan ve hayvan gastrointestinal sistem florasının önemli bir parçasıdırlar. Az miktarda genitoüriner ve oral mukozada da bulunabilirler. Zorlu çevre koşullarına dayanıklılık gösterebilirler. En sık görülenler *Enterecoccus faecium* ve biraz daha fazla olarak *Enterococcus faecalis'* dir. Enterokoklar, üriner sistem enfeksiyonlarına, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlara, bakteriyemi ve endokardite neden olabilirler. Yenidoğan sepsisine de neden olabilirler. Son yıllarda, vankomisin gibi glikopeptid antibiyotiklere karşı oluşan dirençli enterokok türleri, dirençli hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadırlar. [81]. En önemli vankomisin dirençli enterekok (Vancomycin resistant enterococci: VRE) kaynağı gastrointestinal sistemdir. Vankomisin dirençli enterekok kolonizasyonu için risk faktörleri; genel olarak uzun süreli hastanede kalış, yoğun bakım yatışı, invaziv prosedürler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon önlemlerine yetersiz uyulmasıdır [82] [83]. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki hastalar tüm bu risklere sahip olabilirler [84] ve vankomisin dirençli enterekoklar salgınlara yol açarak YYBÜ' nde hızla yayılabilirler [85] [86].

2.3.1.1.4. *Clostridium difficile*

Gram pozitif, zorunlu anaerob, toksin üreten bir gastrointestinal basildir [87]. Ana virülans faktörü Toksin A (endotoksin) ve Toksin B (sitotoksin)' dir. Normal floranın bir parçasıdır. Ancak normal bağırsak mikrobiyatası bozulduğunda, toksinlerinin etkisiyle ishalden ölüme dek sonuçlanabilen, toksik megakolona kadar uzanan geniş bir yelpazede hastalıklara neden olabilirler [88]. Hastane enfeksiyonlarına ve salgınlara neden oldukları bilinmektedir [89] [90]. Literatürde, sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %70' inde bağırsakta kolonizasyon bildirilmiştir [91] ve yaş ilerledikçe kolonizasyon oranları azalmaktadır. Bağırsakların bu bakteriyle kolonizasyonu, asemptomatik olabildiği gibi fulminan kolitle de sonuçlanabilir [92]. Ancak genel olarak küçük bebeklerde patojenik değildirler. Bunun altında, anne sütünün koruyucu mekanizmaları [93] [94] ya da kolostrumun toksinleri nötrolize edici antikorlarının olduğu [91] [95] gibi farklı teoriler vardır.

2.3.1.2. Gram negatif bakteriler

Hastanede kalış sırasında hastalarda rastlanan en sık Gram negatif rektal kolonizasyon etkenleri, *Escherichia spp*., *Klebsiella spp*., *Enterobacter* ve *Citrobacter gibi Enterobacteriaceae* ailesi, *Pseudomonas spp*. ve *Acinetobacter spp*. gibi etkenlerdir.

2.3.1.2.1. *Enterobacteriaceae* ailesi

Enterobacteriaceae ailesi, Gram negatif basillerden oluşan, hem çevrede hem de insan ve hayvan gastrointestinal sisteminde bulunan geniş bir topluluktur [96]. Bu ailenin başlıca ayırt edici özellikleri, tipik olarak 1-5 mikrometre uzunluğunda çubuk şeklindeki basiller olmaları, Gram negatif boyanmayı sağlayan lipopolisakkarit hücre duvarı içermeleri, peroksidaz üretimini belirten "negatif oksidaz reaksiyonu" ve oksijen kullanarak solunum yaptıklarını gösteren "pozitif katalaz reaksiyonu" oluşturmalarıdır. Şekeri fermente eden (bazıları süreç içinde gaz üretirler) ve spor formu oluşturmayan fakültatif anaeroblardır.

Enterobacteriaceae ailesi, insanlarda ve hayvanlarda bağırsak mikrobiyomunun üyesidirler ve burada yani konakta enfeksiyon oluşturmadan çoğalırlar. Bununla birlikte, konağın immün sistemi veya bağırsak bütünlüğü zayıfladığında doğal fiziksel bariyerin bozulması ile birlikte bu ailenin üyeleri bağırsaklardan steril vücut

bölgelerine çıkabilir ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilecek fırsatçı patojenler haline gelebilirler. İnsanda gastrointestinal sitemdeki bu mikrobiyom, bu organizmaların enfeksiyon durumu için potansiyel bir kaynak oluşturmaktadır [97] [98]. Bu kommensal bakterilerin neden olduğu yaygın enfeksiyonlar; üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, intraabdominal enfeksiyonlar ve pnömonidir [99].

Enterobacter spp., pediatrik hastalarda hastane ilişkili enfeksiyon nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Özellikle kronik hastalığı olanlarda hastane kaynaklı patojenler arasında en sık rastlanılanıdır. *Enterobacter spp.,* ameliyat sonrası yara yeri enfeksiyonlarına, menenjite, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına, üriner ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır [100].

Enterobacteriaceae, doğal olarak bağırsaktan dışkı ile vücut dışına atıldığından su ve toprakta bulunur. Bu nedenle, bu bakterilerin bulaşması hayvanlardan ve/veya insanlardan olabilir. Bazen de insanın kendi florasında bulunan mikroorganizmalar endojen enfeksiyonlara yol açarlar.

Enterobacter spp., yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde de gösterildi. *E.cloacae* bazı yenidoğan yoğun bakımlarda sepsis salgınlarına da neden olabilen baskın patojen olarak görülmektedir [100] [101]. *Enterobacter* suşlarının anneden çocuğa vertikal yayılımı doğum sırasında olabilir; ancak yenidoğan bebeğin kolonizasyonu çoğunlukla çevresel nedenler ile oluşur. Bir çalışmada, YYBÜ' sinde yürütülen bir sürveyans programı sonucunda, *E. cloacae* ile kolonize bebeklerin sadece %8,8' inin anneden çocuğa geçiş ile olduğu gösterilmiştir [102].

Enterobacteriaceae ailesi içerisinde bilinen birçok cins bulunur: Klinik olarak önemli fırsatçı patojenler olan çeşitli *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Morganella*, *Proteus* ve *Serratia* türlerini içerir. Bu ailedeki *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia spp.* ise normal insan bağırsak florasının bir parçası değildir; insan için her zaman patojendirler ve kontamine gıdalar veya su ile alındığında ishale neden olabilirler [99].

Enterobacter enfeksiyonları gelişimi için, sıklıkla risk faktörü, özellikle 3.kuşak sefalosporinler başta olmak üzere yanlış/uygunsuz antibiyotik kullanımıdır. Diğer risk faktörleri, özellikle yoğun bakım olmak üzere uzun süreli hastanede yatış, altta yatan

ciddi hastalık (yanık, malignite, diabet gibi), yenidoğanlar için prematür doğum, immun baskılanma, organ transplantasyonu ve yabancı cisim ile girişimdir [100].

Enterobacteriaceae ailesinin bazı üyeleri tarafından GSBL üretilmektedir. Bu enzim, penisilinleri, 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamları inaktive eder. Genellikle *K. pneumoniae* ve *E. coli* tarafından bu enzim üretilse de diğer Gram negatif bakteriler tarafından GSBL üretimi artmaya başlamıştır. Bunların tedavisinde ön planda "karbapenem grubu" antibiyotikler kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda tüm hasta gruplarında karbapenemaz üreten suşlar dünyanın birçok yerinden bildirilmektedir [103]. Dünya çapında *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *Enterobacter spp*. karbapenemaz üreten en sık *Enterobacteriaceae* türleridir [103].

2.3.1.2.1.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli, Enterobacteriaceae ailesine ait olan *Escherichia* cinsinin spesifik bir türüdür. Bu cins, yenidoğanların dışkı mikrobiyolojisi konusunda öncü çalışmalar yapan ve mikroorganizmayı 1885' te tanımlayan Theodore Escherich' in adını almıştır. *E. coli*, insan gastrointestinal sisteminde bulunan fakültatif bir anaerobtur ve *Enterobacteriaceae* ailesinin en sık rastlanan patojenidir [104]. *E. coli* suşları her tür ortamda üreyebilirler. Optimum 37º C sıcaklıkta, 16-18 saatte üreyerek yaklaşık 2-4 mm çapında pürüzsüz yuvarlak koloniler oluştururlar.

E. coli, altı *Escherichia* cinsi içinde insan için en önemli olan türdür. Çünkü *Escherichia* cinsi içinde insanda en sık hastalık oluşturan tür *E. coli*'dir. Gram negatif, glikozu fermente eden, oksidaz enzimli negatif basillerdir. Bazı suşlar, immünitesi düşkün bireylerde olduğu kadar sağlıklı kişilerde de bağırsak dışı ve bağırsak enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, neonatal menenjit ve gastroenteritler, *E. coli*' nin başlıca neden olduğu, en sık gözlenen klinik tablolardır. Özellikle K1 kapsülü üreten *E. coli* organizmaları yenidoğan sepsisi ve menenjit vakalarından yüksek oranda izole edilmektedir [105]. *Escherichia coli* sağlık hizmeti ilişkili Gram negatif bakteriyemilerde etken olarak ilk sırayı alır [106].

2.3.1.2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Enterobacteriaceae ailesinin bir diğer cinsi olan *Klebsiella*; 19. yüzyılın sonlarında Edwin Klebs tarafından izole edildiğinden beri bilinen bir insan patojenidir. Gram negatif, çomak şeklinde, laktozu fermente eden, hareketsiz, aerobik bir bakteridir [107].

Bu bakteri normalde %5-38 oranında sağlıklı insanların bağırsak ve solunum yolu floralarında bulunur. *Klebsiella* aynı zamanda fırsatçı bir patojendir. Septisemi, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. *Klebsiella spp*. enfeksiyonları hastane ilişkili enfeksiyon olarak da görülür ve hastane kaynaklı enfeksiyonların %5-7' sini oluşturur. *K. pneumoniae* insanlarda nazofarenks ve intestinal sistemde bir saprofit olarak bulunur [107].

2.3.1.2.1.3. *Enterobacter sakazakii*

Enterobacteriaceae familyasında yer alan, hareketli, Gram negatif çubuk şekilli bir bakteridir. *Enterobacter sakazakii* yenidoğanlarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonun nadir nedenlerinden biridir. Bu bakteriden kaynaklanan enfeksiyonlar menenjit ve beyin apsesi gibi ciddi enfeksiyonlardır. Güçlendirilmiş formulalar beslenme, bu enfeksiyon salgınlarında bir neden olarak gösterilmiştir. Çünkü güçlendirilmiş formulalar steril ürünler değildir [108]. Yenidoğandaki özel ürünlerle beslenme kararı verilirken, bunların spesifik faydaları ile küçük bir olasılıkla ama ciddi enfeksiyona yol açabilen *E. sakazakii* ve diğer patojenlerle enfekte olma olasılıklarını göz önüne almak gerekmektedir [77].

2.3.1.2.1.4. *Citrobacter*

Biyokimyasal özellikleri ve görünümleri ile *E. coli*' ye benzerler. Gram negatif, hareketli, oksidaz negatif, katalaz pozitif, glikozdan asit ve gaz yapan *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer bir üyesidir.

Citrobacter koseri (eskiden *C. diversus* olarak adlandırılırdı) yenidoğanlarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon salgınlarının önde gelen nedenlerindendir. Çoğu yenidoğan bu mikroorganizma ile kolonize olmasına rağmen klinik hastalık genelde gelişmez. Ancak *Citrobacter* ile enfekte olan yenidoğanlarda neredeyse her zaman menenjit gelişir; sahip oluğu nörolojik yayılım potansiyeli nedeni ile bir veya daha fazla beyin

apsesi eşlik edebilir. *Citrobacter* enfeksiyonuna ilişkin sporadik salgınlar rapor edilmiştir. Bazı salgınlarda yenidoğana bakım verenin elinden bu bakterinin geçtiğinin düşünüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca moleküler tekniklerle *C. koseri*' nin de vertikal yol ile perinatal taşınabileceği bilgisi elde edilmiştir [77].

2.3.1.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, çoğu toprak ve suda bulunan, zor koşullarda üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilen, normal florada bulunabilen bir bakteridir. Gram negatif, hareketli, kapsüllü, oksidaz ve katalaz pozitif, non-fermentatif bir çomaktır. Hastane kaynaklı enfeksiyonların %10-15' inden sorumludur. Bakterinin virulansını pili, kapsül, endotoksin, ekzotoksin ve elastaz oluşturur. Karbapenem direncini ilk kazanan mikroorganizmadır. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonlar çoğunlukla fırsatçı tipte olup, invaziv girişimlere, yanıklara, cerrahi girişimlere ve mekanik ventilasyona bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tedavi sırasında antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneği nedeniyle yakından izlenmesi gerekir [109].

2.3.1.2.3. *Acinetobacter*

Acinetobacter cinsi bakteriler nonfermentatif, oksidaz negatif, deoxyribonuclease (DNAaz) negatif, jelatinaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, nitratları redükte etmeyen, zorunlu aerob üreyen Gram negatif kokobasillerdir [110]. Kuruluğa, farklı ısı ve pH değerlerine dayanıklıdırlar ve toprak, su, yiyecek ve cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedirler [111].

Acinetobacter baumannii çoğunlukla fırsatçı patojendir ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Kırkdört derecede üreyebilme özelliği ile diğer türlerden ayırt edilir [112]. Diğer *Acinetobacter* türlerine kıyasla daha fazla virülans faktörüne sahiptir ve daha dayanıklıdır [113]. Nazokomiyal bir patojen olup birçok araştırmada septisemi, bakteriyemi, pnömoni, endokardit, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyonlara neden olduğu ve ayrıca salgınlar yaptığı bildirilmiştir [114]. *Acinetobacter baumannii* suşları hızlı direnç gelişimi ve zorlu çevre koşullarında canlı kalabilmeleri nedeniyle immun sistemi baskılanmış maligniteli,

yanıklı hastalar ile yaşlı ve yenidoğan hastalarda çok ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadırlar [115].

2.3.2. Viral ajanlar

İnsan mikrobiyomunun viral bileşeni "virom" olarak adlandırılır. İnsan bağırsağı viromu, kendi hücrelerimizi ve diğer komensal organizmaları enfekte eden ve sağlığımızı doğrudan etkileyen çok çeşitli virüsler içerir. Buna rağmen virom, bağırsak mikrobiyotasının en az anlaşılan bileşenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Ökaryotik konak hücrelerinin viromları ve bağırsak bakterilerinin viromları beraber tüm bağırsak viromunu meydana getirirler [19]. Bakterilerin bu viromlarla etkilenmesiyle oluşan "bakteriyofaj"ların, bağırsak bakteri topluluğunun şekillenmesinde büyük önemi olduğu düşünülmektedir [116]. Bağırsak konak ve bakteri viromları ile ilgili çalışmalar çok azdır. Yapılan araştırmalarda, yenidoğan bir bebeğin ilk dışkısında hiç virüs bulunmazken kısa süre sonra yapılan analizlerde bebek dışkısında virüs saptamıştır. Bu virüslerin çoğu da bakteriyofajlardan oluşmaktadır. Doğumumuzdan birkaç gün sonra vücudumuza yerleşen bu virüsler bize ömür boyu eşlik etmektedir [61]. Doğumdan sonraki ilk aylarda bağırsakta *Caudovirales* türleri gözlenmektedir. Sonrasında ise *Microviridae* baskılı bir yapı oluşur [61] [117]. *Anelloviridae* de bebek dışkı örneklerde gösterilmiştir [118].

2.4. Antimikrobiyal direnç sorunu

Mikroorganizmalar diğer bakterilerden direnç genlerini alarak ya da önceden kromozomları üzerinde olan bastırılmış genleri aktive ederek ilaç dirençli hale gelirler [119]. İmmunsupresyon, altta yatan hastalık, cerrahi işlem, antibiyotik kullanımı, yoğun bakım yatışı, hastanede kalış süresi, kateter gibi invaziv medikal alet varlığı antibiyotik direnci gelişmesine neden olan faktörlerin başında gelmektedir. Çoklu antibiyotik direnci gösteren bakteriler, genellikle hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadırlar. En sık görülen çoklu ilaç dirençli etkenler: Metisilin dirençli *Staphylicoccus aureus* (Metisilin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA), vankomisin dirençli *Enterococcus* (Vancomycin resistant *Enterococcus*: VRE), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli*,

karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, karbapenem dirençli *A. baumannii*' dir [120]. Çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar ile enfekte olan yenidoğanların patojene karşı ampirik antibiyoterapiden fayda görme olasılığı düşük olduğu için morbidite ve mortaliteleri yüksektir [121]. Son beş yıl içinde dünya üzerinde coğrafi olarak farklı YYBÜ' lerinde çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar ile hem endemik kolonizasyonda hem de salgın sıklığında artış görülmüştür [122] [123]. Metisilin dirençli *Staphylococcus*' lar, vankomisin dirençli Enterococcus' lar ve GSBL üreten Gram negatif bakteriler en sık görülen etkenlerdir. Vankomisin dirençli *S. aureus* ve karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin bildirimi de giderek artmaktadır [121]. Antibiyotik direnci oluşması durumunda tedavi seçenekleri fazlasıyla kısıtlanmaktadır. Oluşan direnç, bakteriler arasında farklı mekanizmalarla yayılabilir ve kolonize olan bebeklerde enfeksiyon gelişip kültürde üreme sağlanana dek bu durum fark edilmeden kalabilir.

2.4.1. Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler

Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteriler (ÇİDGNB), GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae, E. coli* ve *Enterobacter spp.*), çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter'* i içerir [2] [3]. Yoğun bakım ünitelerinde en sık karşımıza çıkan "karbapenemaz" içeren karbapenem dirençli etkenler; *Enterobacteriacea, Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* olmaktadır [5]. Bu etkenlere karşı kısıtlı tedavi seçenekleri ve rutin tarama yapılmayan yerlerde, öncesinde karbapenem dirençli bakteri olasılığının bilinmemesi nedeni ile tedavinin de gecikmesi sonucunda karbapenem direnci ciddi bir mortalite sebebidir. Yakın gelecekte de bu çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar için yeni ve çok etkin bir tedavi seçeneğinin gündeme gelmesi olası gözükmemektedir. Bu bakımdan özelikle sağlık kurumlarında, bu gibi dirence sahip kökenlerin yayılımlarının önlenmesi yüksek önem taşımaktadır [124] [125].

Hastalar hastanede yattıkları süreçte ilaç direncinin yayılmasını etkileyen faktörlere daha fazla maruz kaldıkları ve başka hastalardan bu mikroorganizmalar geçebildiği için bu mikroorganizmalar çoğunlukla hastane kökenli olsa da, toplum kökenli de olabilmektedir. Bu nedenle bu etkenlerin özellikle yaygın olduğu bölgelerde, yoğun

bakım yatışı öncesinde taranması, ancak enfeksiyon sıklığının arttığı endemik durumlar ya da salgınlarda hastane yatışı öncesinde de taranma yapılması, buna göre temas-izolasyon önlemlerinin alınması ve bu kolonizasyona sahip hastalardaki enfeksiyonlarda uygun amprik tedavi kullanımı çok önemlidir. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control) klavuzuna göre karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) taşınmasındaki epidemiyolojik risk faktörlerinin bir listesi oluşturulmuştur. Buna göre risk altındaki hastaların aktif taranması, rektal taramayı ve aktif olarak enfekte olan bir bölge varsa oradan yapılan taramayı kapsar. Genel olarak KDE taşınması için risk oluşturan etkenler:

-Son 12 ay içerisinde bir sağlık hizmeti ortamında bir gece kalma

-Son 12 ay içerisinde diyaliz bağımlı olmak ya da kemoterapi almak

-Son 12 ayda bilinen önceden KDE kolonizasyonu

-Bilinen KDE taşıyıcısı ile epidemiyolojik bağlantı [126].

Bu risk faktörlerinin varlığında, hastaneye kabul sırasında risk altında olan hastalar için izolasyon, KDE taraması ve temas önlemleri yerine getirilmelidir [126]. Uluslararası Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu da benzer şekilde, (International Society For Infectious Diseases) hastaneye kabulde ve/veya yoğun bakım üniteleri gibi yüksek riskli alanlara kabulde yüksek riski olan hastalar belirlenmesini önermektedir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*' nin endemik olduğu bölgelerden olan, yakın zamanda KDE kolonizasyon öyküsü olan ve bilinen KDE taşıyıcısı ile yakın zamanda teması olan (aynı odayı paylaşmak gibi) hastalar "yüksek riskli" olduğundan hastaneye kabul sırasında taranmalıdır. Koğuşta bulaşma ihtimali, kolonize ya da enfekte hasta varsa hastane enfeksiyon kontrol ekibi bilgilendirilmeli ve etkilenen koğuşta ek tarama yapılmalıdır [127].

2.4.2. Karbapenem grubu antibiyotiklerin etki ve direnç mekanizmaları

2.4.2.1. Karbapenemler

Karbapenemler, toprak organizması olan *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir antibiyotik olan tienamisinin türevleridir. Etki spektrumu en geniş beta laktam grubu

antibiyotiklerdir. Karbapenemler; bakteri membranına güçlü penetrasyonu, birçok penisilin bağlayan proteine (PBP) yüksek afinitesi, birçok beta-laktamazlara ve grup A (genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz "GSBL") ve grup C beta-laktamazlara karşı stabilitesi nedeni ile Gram pozitif ve Gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir spektrumda aktiftir. Bu nedenle bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonu, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar gibi çok çeşitli orta ile şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdırlar. Gram pozitif etkenlerden; hemolitik streptoloklara, penisilin duyarlı ve bazı penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarına ve metisilin duyarlı stafilokoklara etkili iken, Gram negatif aerob mikroorganizmalardan; *Enterobacteriaceae* ailesine, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*. suşlarının çoğuna, ayrıca beta-laktamaz yapan *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Mycobacterium avium intracellulare* suşlarına etkilidir [128].

Beta-laktam antibiyotikler içerisinde en geniş spektruma sahip karbapenemlerden; birinci grup karbapenemler olan ertapenem ve panipenem, özellikle toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde; ikinci grup karbapenemler olan meropenem, imipenem, doripenem ise güçlü non-fermantatif etkinlikleri nedeniyle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır [129].

Meropenem, imipenem ve ertapenem; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration: FDA) tarafından çocuklarda kullanım için onaylanmıştır. Yenidoğanlarda karbapenem klirensi düşüktür; maturasyona ve böbrek fonksiyonuna göre klirens değişkenlik gösterir. Karbapenemlerin yenidoğandaki farmakokinetik ve farmakodinamik yapılarıyla ilgili geçerli çalışmaların sayısı oldukça azdır [130]. Yenidoğanlarda karbapenemlerin kullanımında kararlar bireysel olarak ilgili patojene ve enfeksiyon yerine göre verilmelidir [130]. Karbapenemler Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob bakteriler üzerinde bakterisidal etkiye sahiptirler. İmipenem ile kıyaslandığında meropenem, Gram pozitif bakterilere karşı daha az, Gram negatifler bakterilere karşı daha fazla etkilidirler [131]. Dirençli bakterilerde, aerob ya da anaerobların ikisini de içeren enfeksiyonların tedavisinde kullanımı tavsiye edilmektedir. İmipenem ve meropenem neredeyse tüm koliform basillere (GSBL veya Amp-C üreten sefotaksim dirençli grup da dahil), *Pseudomonas aeruginosa*' ya (çoğu

seftazidim dirençli suşlar da dahil olmak üzere), anaeroblara (*B. fragilis* dahil) etkilidir. *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere bazı Gram negatif basillerin yeni geliştirdiği karbapenemaz üreten suşlar, tüm karbapenemlerin etkisini azaltıp inaktif hale getirebilir. Bu suşlar, dünyanın birçok yerinde yayılmaktadır ve bu durumda mevcut antibiyotik paterninin yeniden düzenlenme ihtiyacı vardır [132]. Karbapenem dirençli bu suşlara alternatif antibiyotik az olduğu gibi bu antibiyotiklerin yan etkileri de rahatsızlık vericidir.

2.4.2.2. Karbapenem direnci

Karbapenemlere direnç aşağıdaki mekanizmalardan biri veya kombinasyonu aracılığıyla gerçekleşir:

1. Dış zar proteinlerinin expresyonunun bozulmasına bağlı olarak geçirgenliğin azalması (porin değişimi)
2. İlacın dış zar boyunca efflüks pompaları ile atılması
3. Gram pozitif bakterilerle daha alakalı olan, değişmiş veya düşük afiniteli bir hedef üretilmesi (Penisilin bağlayan protein (PBP) değişimi)
4. Karbapenemleri hidroliz eden beta-laktamaz enzimlerinin üretimi (karbapenemazlar) (TEM, SHV, CTX-M, OXA deriveleri, Amp-C enzimleri ve karbapenemazlar bilinen aktif beta-laktamaz enzimleridir [104])

Gram negatif bakterilerde, tek bir mekanizma klinik olarak anlamlı bir direnç oluşturmak için yeterli olmayabilir. Direnç, beta-laktamaz üretimi, membran geçirgenliğinin değişmesi ve efflüks pompasının artması gibi yöntemlerin etkileşimi ile ortaya çıkar [104]

Karbapenemazlar; karbapenemleri, en azından imipenem ve/veya meropenemi, diğer penisilin ve sefalosporin antibiyotikleri önemli ölçüde hidroliz eden beta-laktamazlardır [133]. *Enterobacteriaceae*' nin ilk karbapenemaz üreten üyesi 1993 yılında tanımlanmış ve o zamandan beri, öncelikle karbapenemaz enzimlerinin üretimine atfedilen karbapenem direnci küresel bir sorun haline gelmiştir [134].
Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazların ve plazmid aracılı Amp-C üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin ortaya çıkması ile karbapenemler daha sık olarak ampirik tedavide kullanılmaktadır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ailesinde beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli genlerin aktarımının ortaya çıkması ile

mevcut antibiyotiklerin bu antimikrobiyallere yetersiz kalması şeklinde önemli bir halk sağlığı problemi ortaya çıkmıştır [5].

2.4.3. Karbapenem dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyondan enfeksiyona geçiş süreci

Konağın karbapenem dirençli bakteri ile kolonizasyonu, daha sonra enfeksiyon gelişmesi için önemli bir predispozan faktördür [4]. Karbapenem dirençli enterekoklar ile kolonizasyon, asemptomatik olabilir ve aktif sürveyans uygulanmayan hastanelerde bu durum rezervuarların farkedilmeden kalmasına yol açabilir. Özellikle bu etkenlerin gastrointestinal kolonizasyonu sonucunda fekal yayılım büyük bir problemdir. Çünkü karbapenem dirençli bakterilerden kaynaklanabilecek enfeksiyonlar, hızla yayılırlar ve yüksek riskli hasta gruplarında önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Son zamanlarda, artan çoklu ilaç direnci olan bakteriler global halk sağlığı problemi olarak tanımlanmaktadır [10]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nden (World Health Organization: WHO) elde edilen veriler, 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *E. coli* ve karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* için bakıldığında, antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalarda dirençli olmayanlara göre ölüm riskinin iki kat fazla olduğunu doğrulamaktadır. Çoklu ilaç dirençli *E. coli* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlu hastalar, duyarlı *E. coli* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlu hastalara göre daha kötü klinik sonuçlara ulaşmakta ve daha fazla sağlık bakımı kaynağını tüketmektedirler. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ise tüm DSÖ alanlarında rapor edilmiştir. Bu durumda alternatif tedavi seçeneklerinin azlığı büyük bir problem oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara ve hastane maliyetinin artmasına neden olan bir durumdur [135].

Yapılan tüm küresel uyarılara ve çağrılara rağmen ne yazık ki; özellikle yoğun bakım ünitelerinde artık son seçenek olarak elimizde kalan antibiyotiklerden olan kolistin ve diğer birkaç antibiyotiğin kullanımına yol açan karbapenem dirençli bakteriyal enfeksiyonların oranı giderek artmaktadır [136]. Örneğin; *Enterobacteriaceae* gibi son yıllarda önemli ölçüde karbapenem direnci geliştirdiği bilinen bakteriler, hem toplum hem de sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların önde gelen nedenleri haline gelmiştir [6].

Le doare ve arkadaşları tarafından çocuklarda Gram negatif bakteriyemi açısından yapılan incelemede; Asya' dan incelenen çalışmalardaki hastaların %30' u, Afrika' dan incelenen çalışmalardaki hastaların ise %75' i çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerle enfektedir [137]. Tayvan' da bir YYBÜ' nde yapılan bir çalışmada, Gram negatif basil ile bakteriyemilerin %18,6' sının çoklu ilaç direncine sahip Gram negatif basil olduğu raporlanmıştır [138]. Brezilya' da yapılan bir çalışmada ise YYBÜ' nde çoklu ilaç dirençli bakterilerle enfeksiyon %23,5 olarak gösterilmiştir [10].

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, invaziv araçlar ve diğer faktörlerle konağın normal savunma mekanizmasının ihlal edilmesiyle oluşan mikrobiyal invazyonla meydana gelirler. Genellikle kolonize veya enfekte kişilerin veya sağlık bakımı veren kişilerin kontamine ettiği eşyalarla, suyla veya havayla; preterm yenidoğanlar gibi immun sistemi hassas hastalara patojenlerin taşınmasıyla bu enfeksiyonlar oluşur. [77]. Dolaylı temas yolu ile taşınma aracı (bir insan, bir nesne ya da herhangi bir yüzey) ile mikroorganizmalar hastalara transfer edilebilir. Bakım vericinin eli dolaylı temasla taşınma için en yaygın yoldur; kontamine hasta çevre alanları da karbapenem dirençli etkenler için önemli bir yol olabilir [139] [140].

Spesifik immunitesinde eksiklik olan birinin, bu patojenlere maruziyeti genellikle enfeksiyonla sonuçlanır. Bu enfeksiyonlar, altta yatan hastalığı (prematürite, kalp ya da akciğer hastalığı gibi) ya da immun baskılanması olan çocuklarda daha ağır geçmektedir. Semptomu az ya da asemptomatik ziyaretçi ve bakıcıların kolonize olması, bu ajanlar için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Kısa hastane yatışı olanlarda bu etkenlere bağlı enfeksiyonların oranı daha az görülmektedir; ancak taburculuk sonrası sürveyans programı uygulanmadığı için belki de taburculukta bebekte mikroorganizmaların kolonize olup olmadığını ve eve döndükten sonra enfeksiyon ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir [77].

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bulunan bebeklerin söz konusu etkenlerle kolonizasyonu ve enfeksiyonu, hastanede yatış, invaziv girişime maruziyet, orogastrik sonda varlığı, beslenmenin değişebilme durumu gibi nedenlerle sağlıklı yenidoğanlara göre oldukça farklı bakım gerektirir. Bu hasta grubunda, kolonize olunan organizmanın tipi ve suşların çeşitliliği sağlıklı infantlardan farklı bulunmuştur [77]. Hastanede yatan yenidoğanlar, sağlıklı yenidoğanlar ile karşılaştırıldıklarında intestinal floralarında *E. coli*, *Klebsiella spp*., *Enterobacter spp*., *P. aeruginosa*, *S.*

marcescens ve *Citrobacter spp.'* nin de dahil olduğu aerobik Gram negatif basillerin daha fazla olduğu görülmüştür. Birçok yenidoğanda, bu bakterilerin antimikrobiyal dirençleri büyük bir problemdir [77].

Çok hızlı biçimde yüksek konsantrasyona ulaşan bu mikroorganizmalar, bakım verenin elinin sıklıkla kontamine olmasına yol açar ve bu el hijyeni pratiğindeki aksamanın mikroorganizmaların aktarımında önemli bir yol olabileceğini gösterir. Özellikle, intravasküler araçlar ve mekanik ventilasyon gibi invaziv tıbbi durumlarda el hijyeni pratiğindeki kırılmalar bu ajanlarla enfeksiyon riskini arttırır. Henüz gelişmemiş cildi olan yenidoğanların, özellikle cerrahi yara alanının bulunması bu mikroorganizmaların steril alana geçişine ve enfeksiyon oluşturmasına daha büyük bir olanak sağlar [77].

Yoğun bakımda yatıyor olmak, her türlü invaziv maruziyitin artışı, beslenme yolu ve tipine ait özellikler ve immun zayıf olma potansiyeli nedeni ile yenidoğanların enfekte olmasını kolaylaştırmaktadır. Özellikle prematüre yenidoğanlar, henüz immun sistemlerinin yeterince gelişmemiş olması nedeniyle enfeksiyona daha açıktırlar. Kolonize hastalardan bulaş riski oldukça fazladır ve buradaki en önemli aktarıcı hasta bakımı yapan kişilerdir. Bu nedenle hastane enfeksiyon kontrol komitesinin verdiği yönergelere uygun izolasyonu sağlamak ve hijyene dikkat etmek büyük önem arz etmektedir. Ayrıca enfeksiyona oldukça açık olan YYBÜ' de yatan bu hastaların kolonize olması, enfekte olması için en önemli predispozan nedenlerden biridir. Bu hastaların kolonize olmasının ve var olan mikroorganizmaların yayılmasının engellenmesiyle, bu morbidite ve mortalitesi yüksek zorlu enfeksiyonların oluşumu da engellenebilir.

2.4.4. Karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisi

Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler ile oluşan yenidoğan sepsisi ya da menenjitinin tedavisinde, özellikle amikasin olmak üzere aminoglikozidler, trimetoprim-sülfometaksozol veya kolistin kullanılabilir. İzolatlar sıklıkla tigesiklin, florokinolon ve polimiksin B' ye karşı duyarlı olmalarına rağmen yenidoğanlarda bu antibiyotiklerle deneyimler çok sınırlıdır. Sıklıkla kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır [141].

Kinolonlar, Gram pozitif ve negatif bakterilere etkili güçlü bakterisidal aktiviteye sahip antimikrobiyal ajanlardır. Yetişkin hastalarda serebrospinal sıvı da dahil olmak üzere tüm dokulara yaygın penetrasyonu nedeniyle kullanımı yaygındır [142]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan 'Çocuklar İçin Temel İlaçlar' listesine dahil edilen tek kinolon siprofloksasindir [143]. Siprofloksasin karbapenem dirençli Gram negatif basiller gibi çoklu ilaç dirençli suşlara bağlı enfeksiyonlarda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır [142]. Siprofloksasin enterik basillere (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Salmonella, Shigella*) ve *P. aeruginosa*' ya karşı çok iyi bir etkinliğe sahiptir. Levofloksasinin ise pediatrik respiratuvar yol hastalıkları, toplum kaynaklı pnömoni ve otitis media için etkinliği gösterilmiştir. Yeni geliştirilen florokinolonlardan neredeyse hiçbiri Gram negatif bakterilere karşı siprofloksasin kadar etkili değildir [132]. Antibiyotiğe dirençli *Enterobacteriaceae*' nin neden olduğu neonatal menenjitte başarısı gösterilmiştir, ancak florokinolonlar birinci basamak tedavi olarak seçilmemelidir. Siprofloksasin ayrıca, çeşitli çalışmalarda çoklu ilaca dirençli patojenlerin tedavisi için "hayat kurtaran" bir ilaç olarak yenidoğanlarda hassas ve dikkatli kullanım temelinde kullanılmıştır [144].

Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilere karşı bazı geliştirilmekte olan antibiyotikler vardır; ancak bunların yenidoğanlarda çalışmaları henüz bulunmamaktadır. Seftazidim-avibaktam kombinasyonu, karbapenemaz üreten karbapenem dirençli enterokoklarda kullanılmaktadır; özellikle karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarının çoğunda etkili bulunmuştur; ancak kısa sürede direnç bildirilmiştir. Bu antibiyotik yenidoğan bebeklerde henüz tecrübe edilmemiştir [145] ve karbapenem dirençli mikroorganizmalara etkisini ölçen randomize klinik çalışma yoktur; ancak kolistin ve aminoglikozid içeren rejimlerle karşılaştırıldığında sağkalım ve klinik başarısı daha iyi görünmektedir [146].

Deneme aşamasında olan bazı diğer ilaçlar, sefalozon-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam kombinasyonlarıdır; yanıt alındığına dair çalışmalar olmakla birlikte henüz yenidoğan çalışması bulunmamaktadır [147] [148]. Erevasiklin, imipenem-silastatin-relebaktam kombinasyonu ve sefiderokol de karbapenem dirençli farklı enfeksiyonlarda denenmekte ve pozitif geri bildirimli çalışmalar olmakla birlikte çocuklar üzerinde dahil henüz bir tecrübe bulunmamaktadır [149] [150] [151].

2.4.4.1. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* tedavisi

Enterobacter tedavisi sefolosporin ve aminoglikozid dirençleri nedeniyle oldukça problemlidir. *Enterobacter* türleri GSBL plazmidi ile birlikte GSBL tespit sisteminde problem olabilen *amp*C beta laktamaz içerebilirler. Karbapenemaz içeren izolatları tanımlamak oldukça zordur. Şimdilik çoğunluğu PCR olan moleküler teknikler tanımlamada kullanılmaktadır [152]. Terapötik seçenekler arasında; fosfomisin ve kolistin gibi eski tedaviler ile birlikte tigesiklin ve doripenem gibi daha yeni antibiyotikleri vardır [153]. Kolistin, *Enterobactericiaceae* ailesinin çoğuna etkilidir ve kullanılmaktadır, ancak nörotoksik ve nefrotoksik olup yan etki profili büyük bir engel oluşturmaktadır. Yeni antimikrobiyal ajanların uygun olması için etkilerinin gösterildiği daha fazla çalışmada test edilmesi gerekmektedir. Özellikle çoklu ilaç dirençli suşların tedavisi için tigesiklin umut vermektedir [154] [155].

Bazı araştırmacılar, şüpheli test sonuçlanana kadar, ilk aminoglikozide ek olarak sefepim ya da karbapenem (imipenem veya meropenem) kombinasyon tedavisini tavsiye etmektedirler. Üçüncü kuşak sefolosporinler, ilk şüpheli sonuçlar uygun çıksa da dikkatli kullanılmalıdır. Suşlar gentamisin ve tobramisin dirençli olduğu zaman amikasin uygun bir alternatiftir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* tedavisinde rutin olarak gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin duyarlı *Enterobacteriaceae* suşlarının tedaviye cevabı iyi olmuştur [100]. Tek başına veya aminoglikozidlerle kombine trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolon tedavisi ayrı bir endişe yaratan menenjit dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* tedavisinde iyi bir alternatif olarak görülmektedir [100].

2.4.4.2. Karbapenem dirençli *Klebsiella* tedavisi

Çoklu ilaç dirençli *Klebsiella* için etkin tedavide, artık yaygın olarak kullanılmayan antibiyotiklerin kullanımı ve yaratıcılık gerektirir. Bu suşlarda in vitro yapılan çalışmalarda, doripenem ve kolistin kombinasyonu %75 bakterisidal aktivite sağlamıştır [156]. Siprofloksasinin, preterm bebeklerdeki çoklu ilaç dirençli *Klebsiela pneumoniae* için başarılı tedavileri rapor edilmiştir ancak kısa dönem yan etkileri incelenmemiştir [157]. Başka bir karbapenem dirençli hayvan modelinde OXA 48 üreticisine bağlı (çoğunlukla *K. pneumoniae* ve *E. coli*) bir enfeksiyonun tedavisinde seftazidim karbapenemler de dahil olmak üzere test edilen diğer moleküllerin

(piperasilin tazobaktam, ertapenem, imipenem-cilastatin, sefotaksim) herhangi birinden çok daha aktif bulunmuştur [158].

2.5. Yenidoğan Bebeklerde Karbapenem Dirençli Bakterilerin Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri

Karbapenem dirençli enterekoklar ile kolonizasyon için bilinen faktörler; antibiyotik kullanımı, kalıcı tıbbi cihazlar, paranteral beslenme, invaziv girişimler, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine kabul edilme zamanı gibi durumlardır [159].

2.5.1. İnvaziv girişimler

İnvaziv girişimler, vücudun doğal bariyerinin bozulmasına, içeriden ve dışarıdan mikroorganizma maruziyetine, immunitenin zarar görmesine ve sonuç olarak bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun artışına neden olur [160]. Kalıcı tıbbi cihazlar ve invaziv girişimler, karbapenem dirençli enterekoklar ile ilgili kolonizasyon için etkili bir faktör olarak gösterilmiştir [159].

Yoğun bakımda yatan çocuklar, hastanede kalışları süresince genellikle daha fazla invaziv girişime maruz kaldıkları için enfeksiyonlara daha açıktırlar [161]. Dirençli bakterilerle kolonizasyon veya enfeksiyonun invaziv işlemlerle ilişkisi belgelenmiştir [162] [163]. Gelişmiş ülkelerde invaziv cihazla ilişkili kan dolaşım ve solunum yolu enfeksiyonları, çocuk yoğun bakım ünitesinde en sık görülen hastane ilişkili enfeksiyon nedenleridir [11].

2.5.1.1. Entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon

Entübe hastalar, solunum yolu sekresyonları vasıtasıyla *Enterobacter* ile yaygın kolonize olabilirler; entübe kalmak ventilatör ilişkili pnömoninin gittikçe artan nedenlerindendir [164]. Çünkü, endotrakeal tüpün varlığı, normal koruyucu havayolu refleksini ve etkin öksürmeyi engelleyerek kolonizasyona zemin hazırlar. Endotrakeal tüplerin iç cidarında oluşan bakteriyel biofilmler, tüp iç alanından daha aşağıdaki havayolları için mikrobiyal invazyona doğrudan bir yol oluştururlar [165].

Mekanik ventilasyon, yenidoğanlarda da çoklu ilaç dirençli Enterobakter ile enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir [166]. Aynı şekilde, yenidoğanlarda karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ilişkili hastane enfeksiyonlarında mekanik ventilasyonun bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [167].

Tüm çoklu ilaç dirençli bakteriler arasında KDGNB' lerin, YYBÜ' de ventilatör ilişkili pnömoniye (VİP) en sık neden olan ajan olduğu da bilinmektedir [168]. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda mekanik ventilasyon başlandıktan en az 48 saat ve sonrasında gelişen pnömonidir [169]. Pediatrik ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane ilişkili enfeksiyonların en sık ikinci nedenidir [170] [171]. Bakteri mekanik ventilatördeki hastanın pulmoner parankimini istila ettiğinde VİP ortaya çıkar [172]. Bu süreç, korkutucu potansiyeldeki patolojik organizmanın bulunduğu orofaringeal ya da gastrik sekresyonun aspirasyonu ile doğrudan ilişkilidir [173]. Kapalı devre aspirasyon sisteminin kullanılmaması, bu durumu kolaylaştıran faktörlerdendir. Patojen alt havayoluna geldiğinde; enfeksiyon oluşup oluşmamasında konağın savunması çok önemlidir. Mukosilier temizlemedeki bir hastalık ya da immun sistem bozukluğu, enfeksiyon oluşumunu önemli derecede arttırır.

Ventilatör ilişkili pnömoni için risk faktörleri yetişkinlerde bazı kategorilerde sınıflandırılmıştır [77]:

1. Altta yatan kronik akciğer hastalığı, immunsupresyon ya da yaş gibi pnömoniye neden olabilecek konak ile ilişkili nedenler
2. Orofarinks ya da midede patojen mikroorganizmalarla kolonizasyonu arttıran antimikrobiyal ajan ya da gastrik pH' yı yükseltici ajanlar gibi tedavi ilişkili nedenler
3. Mental durum bozukluğu, sırtüstü pozisyon, enteral beslenme, nazogastrik tüp gibi gastrik sekresyonun alt hava yoluna yayılımını arttıran nedenler
4. Ventilasyon süresinin uzamasına neden olan durumlar
5. Torasik veya abdominal cerrahi ve immobilizasyon gibi yeterli ventilasyon sağlayacak pulmoner alanı engelleyen faktörler

Çocuklar için yeterli çalışmanın olmadığı biliniyor olsa da yetişkinler için olan bu risk faktörlerinin çoğu çocuklarda da önemlidir. Kritik hasta çocuklarda yapılan prospektif

çalışmalarda; genetik sendrom varlığı, ameliyat sonrası olma, öncesinde antibiyotik kullanımı, narkotik ilaçların kullanımı, enteral beslenme ve reentübasyon "ventilatör ilişkili pnömoni" için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur [174]. Bunu engellemek için hava ve sindirim yolunun kolonizasyonunu azaltmak ve kontamine olmuş ekipmanların kullanımından kaçınmak çok önemlidir.

2.5.1.2. Kateter ve sonda kullanımı

İntravasküler kateter ile ilişkili kan enfeksiyonları; endokardit, septik tromboflebit, hematojen yayılımın yan etkileri gibi ciddi komplikasyonlara sebep olabilir ve bağımsız olarak hastanede kalış süresini ve maliyeti arttırır [175] [176]. Kateter ilişkili kan enfeksiyonu için ana risk faktörleri; kateter çevresindeki cildin veya kateterin kolonizasyonu, üç günden uzun süreli hastane yatışı, tekli lümenin aksine çoklu lümen kullanılması ve mural ya da atriyal trombüs varlığı olarak bildirilmiştir [77].

İntravasküler kateter kontaminasyonunun 4 ana mekanizması vardır.

1. Kateterin yerleştirildiği yerin dış yüzeyindeki ciltte kolonize olan mikroorganizmaların dışarıdan kan damarı içine göçü (ekstraluminal kontaminasyon)
2. Sağlık bakımı çalışanı tarafından katetere elle dokunarak kontaminasyon (intraluminal kontaminasyon)
3. Başka odaktaki enfeksiyondan hematojen yayılım
4. Enfekte vasküler alana yeni kateter takılması
5. Başka odaktaki enfeksiyondan kontaminasyonun aşılanması [77] [175].

İlk iki mekanizma en önemlisidir. Ekstraluminal kontaminasyon, ilk on günde daha sık görülmektedir. Buna karşılık intraluminal kontaminasyon sıklığı, kateterizasyon süresince artmaktadır ve 30 günden sonra daha yaygındır.

Amerikan Hastalıktan Korunma ve Kontrol Merkezi' nin (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) Ulusal Sağlık Bakımı Güvenlik Ağı (National Healthcare Safety Network-NHSN) tarafından kullanılan "santral kateter ilişkili kan enfeksiyonu (Central line assosiated bloodstream infection: CLABSI)" tanımı ile santral kateterli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonunun tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bu standart tanım, aktif sürveyansın amacını kolaylaştırır [77].

Kateterlerin yapıldığı materyallerin kolonizasyonda rolü olduğu bilinmektedir. Polivinil klorid (Poly Vinyl Chloride: PVC)) gibi katı plastikten yapılan polietilen kateterler, in vitro ortamda poliüretan kateterlere göre kolonizasyona daha az dirençlidir ve daha fazla damar travmasına neden olabilirler [77].

Periferik arteryel keterler, santral venöz kateterler ile karşılaştırıldığında daha az enfeksiyona neden olurlar. Çocuklarda endemik kateter ilişkili enfeksiyonların büyük çoğunluğu santral venöz kateter ilişkilidir. Özellikle non-trombojenik materyalden yapılan modern periferik venöz kateterler nadiren kan enfeksiyonu ile ilişkilidir. [77].

Pediatrik çalışmaların azlığına rağmen; genel olarak 2 yaşından küçük olmak, kateterizasyon süresi (>7 gün), parenteral beslenme, kan transfüzyonu kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu gelişimi için bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [177] [178].

Diğer bir invaziv kateter işlemi ise üriner kateter kullanımıdır. Üriner kateter kullanımı da kontaminasyon ve enfeksiyon gelişimini arttırabilir. Üriner kateter takılması, konak savunmasını bozarak üropatojenlerin daha kolay biçimde meseneye girmesini sağlar; böylece üriner enfeksiyonlarda ilk basamak olan idrarın mikrobiyal kolonizasyonunu kolaylaştırır. Ancak mesane kolonizasyonu sonucu enfeksiyon kaçınılmaz değildir. Birçok kronik idrar kateteri olan hasta, kolonizasyona dair kanıta sahip olmalarına rağmen uzun zaman boyunca enfeksiyonun klinik kanıtı oluşmamaktadır. Kateter yerleştirildikten sonra iç ve dış alandaki mikroorganizmaların varlığı, kolonizasyona yol açar ve iç yüzeyinde biyofilm tabakasının oluşumunu kolaylaştırır. Bu biyofilm tabaka polimikrobik olur ve bir ile üç gün içirisinde mesaneye göç eder. Kateterizasyon süresi en önemli risk faktörüdür [77] [179]. Kısa süreli üriner kateter kullanımıyla (<30 gün) ilişkili olan üriner kateter kaynaklı enfeksiyonlar, genellikle tek bir mikroorganizmadan kaynaklanırken, uzun süreli kateter kullanan (>30 gün) hastalarda daha sıklıkla polimikrobiyal etkenlerden kaynaklanmaktadır. Kateter ilişkili üriner yol enfeksiyonunda *E. coli* en sık izole edilen bakteridir [180]. *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa* dahil diğer Gram negatif bakteriler, *Enterococcus spp.* ve çeşitli *Candida* türleri de izole edilmiştir. [77] [179] [180].

2.5.2. Beslenme

2.5.2.1. Enteral beslenme

Anne sütü ile beslenme, yenidoğan için optimal besin desteğini sağlamasının yanı sıra yaşamın ilk yılında enfeksiyon ve sepsis oranında azalma ile de ilişkili bulunmuştur [181] [182]. Anneden ayrılma, stabil olmayan respiratuvar durum ve emme refleksinin yeterince gelişmemesi nedenleriyle YYBÜ' lerinde bebekler sıklıkla meme ile beslenememektedir. Bu sebeple birçok yenidoğanın annesi, süt sağma makineleri ile süt toplarlar ve bunlar orogastrik sonda aracılığıyla bebeğe verilir. Pompa ile sağma ve süt depolanması sütün kontaminasyonu için ortam sağlar. Ayrıca ekipmanlar anneler arasında paylaşıldığında çapraz enfeksiyon oluşumu gerçekleşebilir. Birçok çalışmada; süt sağma pompalarının, sağılmış-dondurulmuş ve çözülmüş sütlerin kontaminasyonu ve bunlarla beslenen yenidoğanlarda yüksek seviyede bakterilerle kolonizasyonu gösterilmiştir [181] [183] [184]. Bazı çalışmalarda da benzer şekilde, güçlendirilmiş formula desteği ile beslenmenin kontaminasyon riskini arttırarak *Enterobacter sakazakii* enfeksiyonun sıklığını arttırdığı saptanmıştır [108].

Nazogastrik sonda kullanımı; birçok çoklu ilaç dirençli mikroorganizma, özellikle beta laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, vankomisin dirençli *Enterococcus* ve karbapenem dirençli *Pseudomonas* kolonizasyonu ile ilişkilidir [185] [186]. Bu durum, sindirim sisteminin mukozal zayıflaması, sistemik bağırsak florasının değişimi ve bakteri taşınmasının kolaylaşması ile açıklanabilir [187]. Yenidoğanlarda ve pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada da nazogastrik sonda kullanımı ve parenteral beslenme, kolonizasyon için risk faktörü olarak bulunmuştur [2]. Bunlara paralel olarak Singh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, emme en güvenilir beslenme şekli olarak saptanmıştır [6]. Ayrıca, anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda kolonizasyon daha az görülmektedir [100].

2.5.2.2. Parenteral beslenme

Hastanede yatan yetişkin hastalardan perianal alınan örneklerde saptanan karbapenem dirençli enterekok kolonizasyonunda parenteral beslenme risk faktörü olarak gösterilmiştir [159]. Parenteral nutrisyon süresinin uzaması, yenidoğanlarda çoklu ilaç dirençli *Klebsiella pneumonia* (ÇİDKP) enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur [188]. Daha fazla paranteral beslenme tedavisi gerektiren gastrointestinal sistem anomalisi olan yenidoğanlarda da, *Enterobacter* ile kolonizasyon ve sepsis oranı daha yüksektir [189]. Beslenme intoleransı, uzamış parenteral beslenme, yenidoğanlarda *Pseudomonas* enfeksiyonu için risk faktörüdür [190].

2.5.3. Uygulanan tedaviler

2.5.3.1. Antibiyotik kullanımı

Çoklu ilaç dirençli bakterilerin ortaya çıkışının ana nedenlerinden biri de antibiyotiklerin uygunsuz kullanımıdır [3]. Zamanla fenomen haline gelen antibiyotiklerin kötüye kullanımı ve sınırlı tedavi seçeneğine neden olan antimikrobiyal direnç, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara ve hastane maliyetlerinin artmasına neden olan bir durumdur [191]. Gelişen ilaç direncinin, öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda daha sık olduğu raporlanmıştır [138]**.** Benzer şekilde, yenidoğanlarda fekal örneklerde saptanan GSBL üreten mikroorganizmalarla gastrointestinal kolonizasyon, fazla antimikrobiyal kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [192]. Fazla miktarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı da (özellikle kinolon) GSBL üreten Gram negatif bakteri üreme riskini arttırmaktadır [193] [194]. Daha önceden 3. kuşak sefalosporin kullanımı, çocuklarda çoklu ilaç dirençli *Enterobacter* pozitif kan kültürü ihtimalini arttırmaktadır. Ancak hastaneye yatan yenidoğanların bazılarında daha önceden sefalosporin kullanımı olmamasına rağmen, çoklu ilaç dirençli suşları muhtemelen çapraz bulaşla hızlıca edinebilmektedirler [100].

Genel olarak enfeksiyonların tedavisinde 3. basamak seçenek olan karbapenemler, yoğun bakımlarda ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin enfeksiyonlarında ampirik tedavide kullanılmaktadır ve bu da karbapenem dirençli enfeksiyonların oluşumuna

neden olabilmektedirler [195]. Karbapenem dirençli enterekoklar ile ilgili perianal kolonizasyonda etkili faktörlerden biri ise öncesinde antibiyotik kullanımıdır [159]. Kritsokis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, florokinolon ve karbapenem kombinasyonları ve bunlarla tedavi süresinin artması, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) riskini arttırmıştır [196]. Benzer şekilde, KDKP enfeksiyonu için antibiyotik kullanım öyküsünün bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi [162] [197] [198], antimikrobiyaller ile KDKP izolasyonu arasında korelasyon olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır [199] [200] [201]. Yenidoğan bebeklerde uzun süreli antimikrobiyal kullanımı *Pseudomonas* enfeksiyonu için de önemli bir risk faktörüdür [190].

2.5.3.2. Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonları

Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonlarının enfeksiyon için bir risk faktörü olduğu bildiriliyor. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile rektal kolonizasyon için pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, kan ve/veya kan ürünü tranfüzyonu olanlarda kolonizasyon fazla görülmekle birlikte istatistiksel anlamlı çıkmamıştır [198]. Ayrıca çalışmalar kültür pozitif vakaların eritrosit transfüzyonuna olan ihtiyacı arttırdığını da göstermiştir [202]. Bu nedenle kan ürünü transfüzyonları ile kolonizasyonun nedensellik ilişkisi henüz net değildir.

2.5.4. Perinatal nedenler

Prematürite, *Enterobacter* kolonizasyonunu arttıran bir risk faktörüdür [100]. Ayrıca, prematürite ve erken membran rüptürü YYBÜ' nde karbapenem dirençli *Acinetobacter baumanii* (KDAB) ilişkili hastane enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [167]. Prematürite, düşük doğum ağırlığı yenidoğanda ÇİDKP enfeksiyon oranının artışı ile ilişkili bir risk faktörü olarak görülmüştür; daha yüksek gebelik yaşı ve daha yüksek doğum ağırlığı ÇİDKP enfeksiyon riskini azaltabilir. Aynı çalışmada koryoamniyonit ÇİDKP ile enfekte hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur. [188]. Maternal enfeksiyonlar da antenatal geçişle, bebekte kolonizasyona ve enfeksiyona neden olabilmektedir. Yenidoğanlarda *E. coli* ve *C. albicans* ile rektal kolonizasyon term doğum, vaginal doğum ve anne sütüyle beslenme gibi perinatal

faktörlerle ilişkili iken; *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter* ve *Enterobacter cloacea* ile kolonizasyon, çoğunlukla tedavi süresi ve dışardan müdahaleleri içeren hastane ortamı ve gebelik yaşının <28 gestasyon haftası olması ile ilişkilidir [203]. Çoğul gebelik, sezeryan ile doğum, gebelik haftasına göre büyük (Large for gestational age: LGA) ya da gebelik yaşına göre küçük (Small for gestational age: SGA) doğmak, düşük doğum ağırlığı gibi nedenler hastanede kalış süresini uzattığı için anormal mikrobial kolonizasyon için risk oluşturmaktadır. Ancak doğum ağırlığı, gebelik haftası, erken membran rüptürü yapılan bazı çalışmada kolonizasyon için anlamlı bulunmamıştır [6] [198].

2.5.4.1. Yenidoğan yoğun bakımda izlenen ve rektal kolonizasyon gelişen bebeklerde sık rastlanan morbiditeler

Prematür retinopatisi (ROP), nekrotizan enterekolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), respiratuvar distres sendromu (RDS), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), intraventriküler kanama (İVK), perinatal hipoksi, pulmoner kanama gibi eşlik eden hastalıklar hastanede kalış süresinin artmasına, girişimsel müdahale ve operasyon ihtimaline, beslenme durumunun değişerek paranteral beslenmeye, emme ile beslenmenin gecikmesine, mekanik ventilatör kullanımına veya kullanım süresinin uzamasına, kan veya kan ürünü transfüzyon ihtimalinin artmasına neden olarak rektal kolonizasyon ihtimalini arttırabilir [8] [204].

- **Bronkopulmoner displazi (BPD):** Bronkopulmoner displazi insidansı, incelenen hasta popülasyonuna bağlıdır. Doğum ağırlığı 1000 gram altında olan ve postmenstrürel (PM) 36 haftaya kadar canlı kalan, Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişme Enstitüleri Yenidoğan Araştırma Ağı (National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: NICHD-NRD)' nda kayıtlı 4866 preterm yenidoğandan toplanan verilerden bu hastaların %44' ünün postmenstrüel 36. haftada BPD oldukları tespit edilmiştir [205]. Gebelik yaşı <32 hafta olan prematüreler için, PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense), gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. gün sonrası ve 56. gün öncesi bir zamanda veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen (O_2) ve/veya solunum desteği ihtiyacında olması BPD olarak tanımlanır [206]. Şiddetine göre aşağıdaki şekilde sınıflanır:

1. Hafif BPD: En az 28 gün ≥%21 O_2 gereksinimi olması ve PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O_2 gereksiniminin olmaması
2. Orta BPD: Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O_2 gereksiniminin olması
3. Ağır BPD: Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O_2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (aralıklı PBV veya nazal CPAP) gereksiniminin olması [206].

   Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde preterm infantlara bakıldığında, Gram negatif basillerle trakeal aspirat kolonizasyonu BPD ile ilişkili bulunmuştur [207]. Pediatri ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan başka bir çalışmada KDKP ile rektal kolonize hastaların %55,7' sinde BPD ya da kistik fibröz hastalığının mevcut olduğu görülmüştür [12].

- **Pulmoner kanama:** Sıklığı 1000 canlı doğumda 0.8-12 arasında değişen, mortalitesi %50 kadar yüksek olabilen bir durumdur. Genel olarak endotrakeal tüpte kanlı sekresyonlar görülür. Pulmoner hemoraji sonrası yaşayan bebekler daha uzun süre ventilatör desteğine ihtiyaç duyarlar ve birçoğunda BPD/kronik akciğer hastalığı gelişir [208]. Literatüre bakıldığında pulmoner hemoraji ile rektal kolonizasyon ilişkisine dair bir yayın bulunmamaktadır.
- **Mekonyum Aspirasyon Sendromu (MAS):** Mekonyum yenidoğan bebeğin ilk intestinal atığıdır. Intrauterin mekonyum çıkışı olursa mekonyumla boyalı amniyotik sıvı aspire edilme riski vardır. Trakeada mekonyum varlığı, havayolu tıkanıklığına yol açabilir; ses tellerinden daha aşağıya aspire edilmesi tıkanıklığı arttırabilir; hava hapsine ve enflamatuvar cevaba yol açarak daha ciddi solunum sıkıntısına neden olabilir. Mekonyumla boyalı doğan bebekte; erken başlangıçlı solunum sıkıntısı, düşük akciğer kompliyansı, hipoksemi gelişebilir ve karakteristik akciğer grafisi bulguları vardır [209]. Mekonyum aspirasyon sendromu düşünülen hastalarda özellikle gereksiz olabilecek profilaktik antibiyotik kullanımı, dolaylı olarak kolonizasyon ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olur [210]. You ve arkadaşlarının yenidoğanlarda ÇİDKP enfeksiyonu ile ilgili risk faktörlerini inceledikleri çalışmada mekonyum boyalı doğmak anlamlı bulunmamıştır [188].

- **İntraventriküler kanama (İVK):** Preterm bebeklerin en sık komplikasyonudur. Oluşumu en çok lateral ventrikülllerin germinal matriksinin immatüritesi ile ilişkilidir. İmmatür beynin germinal matriksteki damarları hipoksik/iskemik hasara eğilimlidir [211] [212]. Aşırı prematür doğan bebeklerde *E. coli* sepsisinin ciddi intraventriküler kanama riskinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir [213] İntraventriküler kanamanın ÇİDKP nedenli geç başlangıçlı sepsisle ilişkili olabileceği görülmüştür [188].
- **Perinatal asfiksi (PA) veya neonatal hipoksi-iskemik ensefalopati**: İntrauterin ve/veya natal ve/veya erken postnatal dönemde bebeğin oksijen bulabilirliğinde geçici bir kesinti yaşanması sonucu gelişen, mortalite ve başta nörolojik handikaplar olmak üzere ciddi morbiditeler ile sonuçlanabilen neonatal bir patolojidir. Literatüre bakıldığında perinatal hipoksi ile rektal kolonizasyon ilişkisine dair bir yayın bulunmamakla birlikte çoklu organ yetmezliği veya diğer sistem morbiditeleri nedeniyle YYBÜ maruziyeti KDGNB kolonizasyonu riskini artırabilir.
- **Respiratuar distress sendromu (RDS):** Özellikle prematüre bebeklerde görülen akciğerin fonksiyonel ve yapısal immatüritesinden kaynaklanan surfaktan eksikliğinin neden olduğu doğumdan hemen sonra pulmoner yetmezlikle sonuçlanan bir hastalıktır. Klasik radyolojik görünümü hava bronkogramları ile buzlu cam görünümü olan RDS' nin ciddiyeti ve sonuçları, erken sürfaktan tedavisi ve erken CPAP tedavisi ile azalmıştır. Respiratuar distress sendromu yönetiminin amacı, BPD dâhil potansiyel olumsuz riskleri en aza indirip sekelsiz hayatta kalmayı arttırmaktır [214]. Prematürite, eylemsiz sezaryan doğum, perinatal asfiksi, çoğul gebelik RDS riskini arttıran nedenlerdendir [215] [216]. Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada respiratuvar yetmezlik, KDKP ile rektal kolonize hastalarda daha fazla görülmüştür [198].
- **Prematüre retinopatisi (ROP):** Özellikle 32 hafta ve altında doğan prematüre bebeklerin yeni oluşmakta olan immatür retinal damarlarının normal ilerleyişinin kesintiye uğraması sonucunda retinal vaskülarizasyon gelişiminde meydana gelen, basit kırılma kusurlarından kalıcı körlüğe dek ciddi sonuçları olabilen bir bozukluktur [217]. Literatüre bakıldığında prematür retinopatisi ile rektal kolonizasyon ilişkisine dair bir yayın bulunmamaktadır.
- **Erken membran rüptürü (EMR)**: doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce koryoamniotik membranın yırtılmasıdır [218]. Yenidoğan bebeklerde KDE ile rektal

kolonizasyonun incelendiği bir çalışmada, EMR ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [6]. Benzer şekilde, You ve arkadaşlarının yenidoğan bebeklerde ÇİDKP ile enfeksiyonlar gelişme risk faktörlerini inceledikleri çalışmada da EMR ile bir ilişki bulunamamıştır [188].

- **Nekrotizan enterekolit (NEK)**: Başlıca prematüre yenidoğanları etkileyen, enteral beslenme başlandıktan sonra ortaya çıkan bağırsakların iskemik ve enflamatuar nekrozudur. Multifaktöriyel teoriye göre prematürite, formula ile beslenme, iskemi ve bakteriyel kolonizasyon gibi çeşitli risk faktörlerinin birbirleriyle etkileşmesi ve enflamatuar zincirleme reaksiyonu aktive etmesi mukozal hasarı başlatır [219] [220]. Nekrotizan enterokolitde, bağırsak florasındaki mikroorganizmaların patojen enfeksiyona dönüşümüne neden olacak bağırsak flora bozukluğu (disbiozis) oluşur. Karbapenem dirençli enterekoklarla rektal kolonizasyonun, yenidoğan dönemindeki erken ve geç sepsis, NEK, atopi, enflamatuar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği bilinmektedir [8] [204]. Pediatrik hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyon için kolostomi varlığının ilişkili olabileceği görülmüştür [198]. Hem *E. coli* hem *Klebsiella spp*. NEK olan bebeklerin dışkısında olmayanlara göre belirgin şekilde daha yüksek oranda elde edilmiştir [221]. Ayrıca *E. coli* ile ilişkili NEK salgıları görülmüştür [222] ve çoklu ilaç dirençli *Enterobacteriaceae* ile yenidoğan enfeksiyonu Evre 2-3 nekrotizan enterokolit ile ilişkili bulunmuştur [166]. Ayrıca *Pseudomonas* ile ilişkili NEK hakkında bazı raporlar da vardır [223]. Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, altta yatan NEK ya da kısa bağırsak sendromu kolistin dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında belirleyici bir faktör olarak görülmüştür [224]. 1994 ve 1995 yılında Bogara' da birçok kalabalık halk hastanesindeki NEK vakalarında, çoklu ilaç dirençli *Klebsiella* endemik bir bakteri olarak bulunmuştur [225]. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ilaca dirençli bakterilerle invaze olmuş bir yenidoğan, NEK veya komplikasyonları açısından daha fazla risk altındadır [225]. Bu durum kolonizasyonun NEK' e; NEK' in de rektal kolonizasyon artışına ve enfeksiyona neden olabileceğini göstermektedir.

2.5.5. Hastanede kalış süresi

Hindistan' da yapılan bir çalışma, yenidoğanlarda YYBÜ' nde kalış süresi arttıkça, GNB ile bağırsak kolonizasyonunun arttığını göstermiştir [226]. Genişletilmiş

spektrumlu beta-laktamaz üreten mikroorganizmalarla yenidoğanlarda rektal kolonizasyon, uzun süreli hastane yatışı ile ilişkilendirilmiştir [192]. Daha kısa hastanede kalış süresi, hastane ortamında karbapenem dirençli mikroorganizmaların yayılmasını azaltmada belirleyici rol oynar [227]. Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerle sepsis geçiren yenidoğanlarda, hastanede kalış süresinin uzunluğu, karbapenem duyarlı enfeksiyonu olanlara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur [228]. Uzamış hastane yatışı, yenidoğan yoğun bakımda karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ilişkili hastane enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [167].

2.5.6. Yenidoğanlarda mikrobiyal kolonizasyonla ilişkili olabilecek diğer durumlar

Cerrahi girişime maruz kalan hastalar; bakteriyemi, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları en sık olarak da cerrahi alan enfeksiyonu da dahil birçok sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon için risklidirler. Ayrıca ameliyatın tipine göre enfeksiyon riski değişmektedir. Çocuklarda sıklıkla kardiyovasküler cerrahi, enfeksiyon gelişimi açısından yüksek riske sahiptir. Serebrospinal sıvı şant uygulanması sonrasında da enfeksiyon oldukça yaygındır. Cerrahi alandaki mikrobiyal kontaminasyon için en büyük risk yara açıkken olur. Eğer infüzyon alanı primer olarak kapatılırsa, başka nedenlerle sonradan oluşan kontaminasyon çok nadirdir. Kontaminasyonun çok büyük çoğunluğu, cerrahi alanın yakınındaki mikroorganizmalarla kolonize olan ciltten, mukoz membrandan ve içi boş organları içeren endojen floradan ("endojen kontaminasyon") kaynaklanır. Operasyon sonrası endojen floradan uzak alanlara hemotojen yayılım olabilir ama nadirdir. Kolonize ya da enfekte personelden, cerrahi aletlerden veya operasyon odası çevresinden kaynaklanan "eksojen kontaminasyon" ise enfeksiyonun sık karşılaşılan diğer nedenleridir [77]

İleri derece düşük doğum ağırlıklı immatür bebekler ise, kuruyan, çatlayan ve bakteri kolonizasyonunu invaze edebilen bir cilt yapısına sahip oldukları için bakteriyel kolonizasyon ve invazyona çok yatkındırlar [77]. Yenidoğanın gastointestinal sistemi ve hasta bakım verenin eli, *Enterobacteriaceae* ailesi için önemli bir kaynak oluşturur. Bu nedenle bu organizmanın yayılmasını ve kolonizasyonunu engellemek için enfeksiyon kontrol önlemlerinde el hijyenine, kolonize hastaların ve o hastalara bakan

personelin kohortlanmasına ve izolasyon önlemlerine aşırı önem verilir [184] [229] [230].

2.6. Kolonizasyonun Önemi

Hastanede yatan bağışıklık sistemi düşkün, yüksek riskli ve mikrobial kolonizasyonu olan başta prematüreler olmak üzere hassas hasta grupları; hastane enfeksiyonu, salgın (epidemi), antibiyotik direnci gelişimi, geç sepsis ve mortalite açısından önemli riskler taşımaktadırlar.

2.6.1. Hastane enfeksiyonları

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC)' nin tanımına göre "hastane enfeksiyonları", hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında enkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır [231]. Genellikle hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra veya taburcu olduktan sonra ilk 10 gün içinde oluşur [231]. Enfeksiyon, hastaneye yatış sırasında var olan enfeksiyöz bir olayın komplikasyonu veya uzantısı ise hastane ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilmez. Yenidoğan bebek için hastane enfeksiyonu; annede doğum için hastaneye yatış sırasında enfeksiyon olmayıp, yatıştan 48-72 saat sonra gelişen enfeksiyondur. Transplasental yoldan geçen enfeksiyonlar bu kategoride yer almaz [231].

Hastane enfeksiyonları; üriner sitem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, kardiyovasküler sistem enfeksiyonları, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve kemik, eklem, kulak burun boğaz, gastrointestinal sistem gibi diğer enfeksiyonlar şeklinde olabilir [231]. Çocuklarda en sık görülen hastane enfeksiyonu kan dolaşım sistemi enfeksiyonudur. Bu enfeksiyonların %90 gibi büyük bir çoğunluğunda santral venöz kateter mevcuttur [232] [233]. El antisepsi kurallarına dikkat edilmesi, kateter kullanım süresinin minimuma indirilmesi kan dolaşım yolu enfeksiyonlarını azaltacaktır [234]. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, yaş, altta yatan hastalık (konjenital anomali varlığı gibi), bağışıklık sistemi durumu çocuk hastalarda hastane enfeksiyonu gelişimindeki en önemli risk faktörleridir [235] [236] [237] Hasta

dışı en önemli faktör ise invaziv girişim uygulanmasıdır [238]. Bu riskleri en sık gördüğümüz hastalar YYBÜ' nde yatan hastalardır. Bir çalışmada YYBÜ' nde yatan hastalarda en sık görülen hastane enfeksiyonları; başta kan dolaşım enfeksiyonları (%52,5) ve ikinci sırada ise solunum yolu enfeksiyonları (%12,9) olarak gösterilmiştir [239].

Hastane enfeksiyonlarına neden olan en sık etkenler *E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, Enterobacter spp*.' dir [240]. Türkiye' de erişkinde en sık kan dolaşımı enfeksiyonu nedenleri, *Acinetobacter* ve *S. aureus* (%23,2); en sık kateter ilişkili üriner enfeksiyon nedeni *Candida spp* (%44,9) ve *Enterobacteriaceae* (%24,9) , en sık ventilatör ilişkili pnömoni nedeni *Acinetobacter* (%29,2) ve *Pseudomonas* (%26,7)' dır [241].

Hastane enfeksiyonunun günümüzde en önemli sorunlardan biri olmasının bir nedeni, antibiyotiklere dirençli nazokomiyal patojenlerin insidansının artmasıdır. Metisiline dirençli *S. aureus* ve çoklu ilaç dirençli Gram negatif çomaklara ek olarak vankomisine dirençli enterokoklar ve GSBL üreten Gram negatif çomaklar başta yoğun bakım birimlerinde olmak üzere, hastane florasına yerleşmiş durumdadırlar [242]. Karbapenem dirençli enfeksiyonlar ise antibiyotik seçeneğinin kısıtlılığı nedeniyle en çok korkulan hastane enfeksiyonlarından biridir. Direnç gelişimi farklı bakterilerde farklı mekanizmalar ile olabilmekte, aynı sınıfın birçok üyesini ve alt grup üyelerini etkileyebilmektedir [243]. Bu dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri kolonizasyondur. Örneğin; vankomisin dirençli enterekoklarla gastrointestinal sistemin kolonizasyonu, nozokomiyal yayılımda en önemli sebeplerden birisidir [244].

2.6.2. Yenidoğan sepsisi

Yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik bir durumdur. Klinik ve laboratuvar bulgularına ve mikroorganizmanın üremesine göre üç şekli vardır [245].

1. **Şüpheli sepsis:** Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesidir.

2. **Klinik sepsis (Varsayılan sepsis):** Klinik ve labaratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamaması, ancak etkenin gösterilememesidir.
3. **Kanıtlanmış sepsis:** Etkenin kültürde saptandığı sepsistir.

Ortaya çıkma zamanına göre de "erken başlangıçlı", "geç başlangıçlı" ve "çok geç başlangıçlı" olarak ayrılır:

1. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın üçüncü gününden önce (<72 saat) ortaya çıkar. Tipik olarak bebek mikroorganizmayı doğum öncesinde veya sırasında annenin genital yollarından alır.
2. Geç başlangıçlı sepsis ise yaşamın 4.-30. günlerinde ortaya çıkar [245] [246].
3. Çok geç başlangıçlı sepsis: 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsistir.

Geç başlangıçlı sepsis, genellikle erken obstetrik komplikasyonlarla ilişkili değildir. Doğum sonrasında insanlara ya da kontamine çevre/aletlerle temas (hasta bakımı ilişkili) sonrasında bulaşabilir. Bu nedenle yatay bulaş geç başlangıçlı sepsiste önemli bir rol oynamaktadır. Hasta bakımıyla ilişkili bulaşma durumunda patogenez altta yatan hastalık ve bebeğin direncinin düşüklüğü, YYBÜ' nin ortam florası ve invaziv ventilasyon veya YYBÜ' nde kullanılan diğer teknikler ile ilişkilidir. Cildin ve bağırsakların doğal bariyer fonksiyonlarındaki bozulmalar, fırsatçı mikroorganizmaların invazyonuna ve yenidoğanı etkilemesine yol açar. Yenidoğanların özellikle prematüre bebeklerin enfeksiyona yatkınlıkları artmıştır; çünkü altta yatan hastalıkları ve immün savunmalarının olgunlaşmamış olması nedeniyle bakteriyel enfeksiyonu temizlemede ve lokalize etmede etkin olamazlar [247] [248]. Yenidoğan yoğun bakımda yatan Gram negatif bakteri ile kolonize bebeklerde de sonradan enfeksiyon (geç sepsis) gelişme riski artmıştır [249].

Salgın açısından bakıldığında; yoğun bakım veri tabanlarının tarandığı 276 YYBÜ salgını ve 452 diğer yoğun bakım üniteleri salgınını inceleyen bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerindeki tüm salgınların %38' inin YYBÜ' de olduğu bulunmuştur. Bu incelemede *Enterobacteriaceae* yenidoğanlarda diğer yoğun bakım hastalarından daha sık rastlanan bir etkendir ve ortalama mortalite %6' dır [250]. Salgının kaynağı YYBÜ' lerinde %49, diğer yoğun bakım ünitelerinde %38 oranında tespit

edilememiştir. Genel olarak en sık kaynak hastalardır (%40); sonrasında kontamine ekipman/araç (%21) ve çevre (%20) gelmektedir [250].

Hastane enfeksiyonları önemli morbidite ve mortalite nedenidir; hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini arttırır. Kolonizasyon ise hastane enfeksiyonunu ve yayılımı en çok arttırabilecek etmenlerden biridir. Kolonizasyon için en yaygın edinilme yolu, hastane ve sağlık hizmeti ilişkilidir. Kolonize bebekler taburculuk sonrası topluma da bu kolonizasyonu taşıyabilirler [4]. Bu nedenle normal yenidoğanlarda erken taburculuk kolonizasyon riskini azaltır [77].

Yenidoğan döneminde ampirik antibiyotik tedavi seçenekleri kısıtlı olduğundan ve kolonize bebeklerin bakımı sırasında mikroorganizmaların çok yüksek yayılma potansiyeline sahip olduğundan yenidoğanların dirençli bakterilerle kolonizasyonu oldukça kritiktir [6]. Bunlar arasında en önemlileri olan *Enterobacteriaceae* ailesinin dirençli üyeleri tarafından genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretilmektedir. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli* 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamları inaktive eder. Genellikle *K. pneumoniae* ve *E. coli* tarafından üretilse de diğer Gram negatif bakteriler tarafından üretilebilmektedir [184]. Karbapenem grubu antibiyotikler, GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılsa da, geniş etki spektrumlu karbapenem grubuna direnç geliştiren bakteriler kolonizasyon mevcut sıkıntıları daha da artırmaktadır. Kolonizasyon, enfeksiyonunun en büyük predispozan nedenlerinden biridir. Kolonize hastalar enfekte olduğunda hastanede kalış süresi uzamakta, hasta bakım maliyeti ve en önemlisi ölüm oranı artmaktadır. Ampirik antibiyotik tedavisi, çoklu ilaç dirençli olan mikroorganizmalara karşı etkisiz kalmaktadır [100].

Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler, DSÖ tarafından acil yeni antibiyotik gelişimi gerektiren, yüksek düzey antimikrobiyal direnci olan ve yüksek mortalite ilişkili bakteriler olarak belirlenmiştir [168]. Birçok çalışma, karbapenem dirençli enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranlarının karbapenem duyarlı enfeksiyonlara göre önemli derecede fazla olduğunu göstermiştir [251] [252].

Çoklu ilaç dirençli bakterilerle kolonize hastalar hakkındaki bilgilerin toplanması ve elde edilen antibiyogramlar, YYBÜ' nde yayılımı önleyen daha iyi bir enfeksiyon kontrol uygulaması oluşumunu ve enfeksiyon durumunda en uygun antimikrobiyal tedavi planının oluşturulmasını sağlar [13].

2.7. Hastaların Antimikrobiyal Dirençli Mikroorganizmalar ile Kolonizasyonuna Karşı Yürütülen Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

2.7.1. Sağlık bakımı koşullarında standart ve bulaşmaya dayalı enfeksiyon kontrol önlemlerinin gerekçesi ve mantığı

Bir sağlık bakımı ortamında, enfeksiyöz etkeninin bulaşması üç unsur gerektirir. Bunlar; enfeksiyöz etkeni için "bir kaynak", "duyarlı bir konak" ve etken için "bulaşma yolunun" varlığıdır [253]. Sağlık bakımı sırasında bulaşan etkenlerde kaynak, genel olarak insan (sağlık personeli, hastalar, aile üyeleri ve diğer ziyaretçiler) olmakla birlikte cansız çevresel kaynaklar (kontamine yiyecek, su veya intravenöz sıvı gibi) da rol oynamaktadır. Diğer bir kaynak ise hastanın endojen florasıdır. Kaynak olan insanlar aktif enfeksiyona sahip olabilir, hastalığın asemptomatik ve/veya inkübasyon döneminde olabilir ya da patojenik mikroorganizmalarla kolonize olabilirler. Ayrıca enfeksiyon gelişiminde etkenin patojenitesi, virülansı ve antijenitesi de önemlidir. Bazı kişilerde hiçbir zaman hastalık gelişmezken, bazıları ciddi şekilde hastalanır hatta ölür. Bazı bireyler geçici ya da kalıcı olarak kolonizasyona eğilimli olabilir, kişi bu kolonizasyon ile asemptomatik olabileceği gibi bir dönem sonra semptomatik olabilir [253].

Enfeksiyonun ortaya çıkması ve ciddiyeti çoğunlukla konak ile ilgilidir. Enfeksiyöz ajana maruz kalındığındaki bağışıklık durumu, altta yatan hastalık, hasta yaşı, cerrahi ve diğer girişimsel işlemler, normal florayı değiştiren ilaçların kullanımı gibi faktörler enfeksiyöz ajana duyarlılığı arttırabilir [253].

Enfeksiyöz etkenin bulaşımında üç ana iletim yolu vardır:

- Bunlardan ilki temas ile iletimdir. Temas ile iletim en yaygın iletim şekli olup doğrudan temas ve dolaylı temas olarak iki gruba ayrılır. Doğrudan temas ile iletimde mikroorganizma ara bir nesne ya da kişi olmaksızın aktarılır. Dolaylı bulaşmada ise mikroorganizma kontamine bir nesne ya da kişi (ör: sağlık personelinin eli) aracılığıyla aktarılır [253].
- Diğer bir iletim şekli ise damlacık ile iletimdir. Bu iletim yolu bulaşıcı ajanın doğrudan ya da dolaylı temas ile iletilmesidir. Damlacık ile iletimde genellikle kısa mesafede solunum damlacıklarının enfeksiyonu olan bireyin solunum yolundan öksürmesi,

hapşırması, konuşması, emmesi, endotrakeal entübasyonu, göğüs fizyoterapisi gibi durumlarla alıcıya iletilir. Damlacık boyutu ve mesafe bu iletimi etkileyen değişkenlerdendir. Damlacık yoluyla bulaşan ajanlara *Bordetella pertussis*, influenza virüsü, adenovirüs, rhinovirüs, *Mycoplasma pneumoniae*, SARS ilişkili coronavirüs (SARS-CoV), A grubu streptekoklar ve *Neisseria meningitidis* örnek verilebilir [253].

- Üçüncü iletim yolu olan hava yolu ile iletim ise uygun zaman ve mesafede enfeksiyöz kalabilen etkenin havadaki solunabilir boyuttaki küçük partiküllerinin alınmasıyla oluşur. Havayolu ile bulaşan patojenlerle yayılmanın önlenmesi özel hava işleme sistemlerinin kullanılmasını gerektirir. Havayolu ile iletim yapabilen ajanlara *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus spp,* rubeola virüs, varicella- zoster virüs örnek verilebilir.

  Önceden de vurgulandığı gibi, özellikle karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler; tedavi imkanlarının sınırlı çok farklı çeşitlerde enfeksiyonlara neden olması, ayrıca mortalite ve morbiditelerinin yüksekliği nedeniyle çok önemlidir. Bu bakterilerle kolonizasyonun engellenmesi ve bulaştırıcılık açısından dikkat edilmesi ile bu enfeksiyonların da engellenmesi ve böylece hastane ilişkili enfeksiyonların azalması sağlanabilir.

  Amerikan Hastalıktan Korunma ve Kontrol Merkezine (CDC) bağlı bir alt komite olan Sağlık Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Kurulu (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee-HICPAC) hasta bakımı ile ilgili enfeksiyonların yayılımını engellemek için stratejilerini anlatan 'İzolasyon Prosedürleri için Kaynak' adında bir rehber yayınlamıştır. Bu stratejiler, hastanede yatan tüm hastalarda kullanılan standart prosedürleri ve hastalardan başka hasta ya da hastane çalışanlarına aktarıma neden olan faktörlere karşı önlemleri içerir. Aktarım kaynaklı önlemler; hastanın yattığı odanın temizliği ve izolasyonuna, eldiven kullanımı ve değişim sıklıklarına, el hijyenine, koruyucu kıyafete, hasta transferine, hasta bakım ekipmanlarına, venöz, arteryel, üriner kateter takımı ve kullanımına, hastane yatış süresinin azaltılmasına, cerrahi işlem yapılırken ve sonrasındaki temizlik yapılmasına ait temas önlemleridir [253].

  Enfeksiyon kontrol politikasına sıkı bağlılık, kısıtlı antibiyotik kullanımı, izolasyon ve düzgün el yıkama ile dirençli suşların yayılması önlenebilir [157]. Hastadan hastaya ÇİDGNB taşınmasında köşe taşı "el hijyenidir". Alkol bazlı dezenfektanlar ile el ovma

işlemi patojenik mikroorganizmalarla el kolonizasyonundan kaçınmada en etkili işlemdir [184]. Bu mikroorganizmaların kaynaklarının tanımlanması ve kontrolü için standart önlemler ve temas önlemlerinin uygulanması gerekmektedir. Paylaşılan hasta ekipmanlarının ve sağlık bakımı çevresinin etkin temizliğini ve antimikrobiyal kullanımını denetleyen ek ölçümler yapılmalıdır [77]. Bunların dışında YYBÜ' nde ek olarak meme pompalarının temizliğine, el ve meme ucu hijyeninin öneminin aileye anlatılmasına da dikkat edilmelidir. Anne sütü beslenme sondalarından verilirken, devamlı infüzyonun 4-6 saatten daha uzun takılmamasına dikkat edilmelidir [184]. Bebeklerin izlendiği servislerde, formula hazırlanması için aseptik tekniklerin kullanıldığı özel hazırlama odası olmalıdır. [254].

Genel olarak "aktif sürveyans sistemi" çok önemlidir. Sürveyans; belirli hastalıkların nasıl ortaya çıktığı ve dağıldığına ilişkin sistematik olarak yapılan gözlem anlamına gelmektedir ve hastane enfeksiyonlarının kontrolü amacıyla verilerin sistematik olarak toplanması, analizi ve yorumunu içerir. Kolonize ya da enfekte bebeklerin izole edilmesi, temas izolasyon önlemlerine dikkat edilmesi, hasta bakımı veren kişilere bu eğitimlerin belirli aralıklarla tekrarlanması, mümkünse hastalardan belirli aralıklarla KDGNB kolonizasyonu açısından sürüntü alınması ve kolonizasyonun engellenmesi için mevcut risk faktörlerine (invaziv girişim, antibiyotik kullanımı gibi) dikkat edilmesi, günlük olarak hasta başında girişimsel işlemlerin ve invaziv araçların gerekliliğini ve süresini denetleyen formların kullanımı, kolonizasyonun ve dolayısıyla sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların azalması için en etkin önlemlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Arka Planı:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' nde 2011 yılından itibaren, ünitede yatmakta olan hastalardan rutin olarak haftada bir kez rektal sürüntü ile karbapenem dirençli Gram negatif bakteri (KDGNB) kolonizasyonu taraması yapılmaktadır. Bu rutin uygulamanın bir parçası olarak, üniteye ilk yatışları esnasında 24 saat içinde yeni yatan tüm hastalardan rektal sürüntü örneği alınmaktadır.

3.1.1. Çalışmaya alınacak vaka ve kontrol grubu için örneklem hesaplaması:

"Retrospektif kohort araştırma" olarak planlanan çalışmamızın amacına uygun olarak, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ile görüşülerek, oluşturulacak çalışma ve kontrol gruplarının örneklem sayıları hesaplandı. Yapılan literatür araştırmasında; yenidoğan bebeklerde rektal kolonizasyon riskini artıran esas etkenlerden birinin 'orogastrik/nazogastrik sonda uygulaması' olarak (OR=6,7) sunulmasından yola çıkarak örneklem büyüklüğü hesaplandı [2].

3.1.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında doğan
- Postnatal ilk 30 gün içerisindeyken Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi' ne (YYBÜ) yatışı yapılan
- En az 24 saat süreyle YYBÜ' nde yatarak izlenen bebekler çalışmaya alındı.

Bu kriterlere uygun olan bebekler arasından, karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler (KDGNB) ile rektal kolonize olanlar alınarak çalışma grubu oluşturuldu.

3.1.3. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Başka bir merkezde YYBÜ' nde yatışını takiben hastanemizin YYBÜ' ne sevk edilen bebekler
- Servise kabulünden sonra ilk 24 saatte eksitus olan bebekler

3.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Özellikleri:

Bu çalışmaya 12.02.2020 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Dosya No 2020/258). Araştırmaya başlarken çalışma grubu ve kontrol grubu aşağıda tanımlandığı şekilde oluşturuldu ve aşağıda belirtilen değişkenlere ait bilgiler "retrospektif" olarak hastane işletim sistemindeki hasta epikriz ve laboratuvar verilerinden toplandı.

3.2.1. Çalışma grubu

Çalışma grubu için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Bilim Dalı' nda postnatal yaşı 0-30 gün arasında iken yatışı yapılan, 112 tane KDGNB ile rektal kolonize olan hasta alındı. Çalışma grubuna alınacak KDGNB rektal kolonizasyonu olan hastaların isimleri Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nın kayıt sisteminden elde edildi.

3.2.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna, çalışma grubundaki bebeklerle benzer tarih aralıklarında doğan ve benzer gebelik haftalarında olup hastanemizin YYBÜ' nde izlenen, çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve rektal kolonizasyonu olmayan 113 bebek alındı. Bu grup oluşturulurken, mümkün olduğunca aynı bakım standartlarında izlenmiş, benzer hemşirelik bakımı ve hekimlik uygulamalarını almış olma koşulunu sağlayacak şekilde, aynı tarih aralıklarında ve benzer gebelik haftalarında doğmuş bebekler, çalışma grubundaki bebeklerle eşleştirilerek seçildi.

3.2.3. Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, klinik verileri ve tetkik sonuçları retrospektif olarak hastaların epikrizlerinden ve hastane laboratuvar işletim sisteminden elde edildi. Epikrizlerde eksik olan bilgiler için hastane arşivinden yararlanıldı.

Tüm hastaların epikrizleri ve eksik bilgiler için dosyaları taranarak hastaların aşağıdaki bilgileri elde edildi ve çalışmanın veritabanı oluşturuldu.

-Cinsiyeti

-Doğum tarihi

-Yeniden hastaneye yatış bilgisi

-Hastanede yatış süreleri

-Eksitus olup olmadıkları ve eksitus nedenleri

-Gebelik haftaları

-Doğum ağırlıkları (gram)

-Doğum şekilleri

-Doğumda entübe olup olmadıkları

-Erken membran rüptürü varlığı

-Son trimesterde maternal enfeksiyon durumu

-Çoğul gebelikten doğma

-Mekonyum aspirasyon varlığı

-Perinatal hipoksi varlığı

-Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (small for gestational age "SGA"), gebelik haftasına göre uygun doğum ağırlığı (appropriate for gestational age "AGA"), gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlığı (large for gestational age "LGA")

-Umbilikal kateter varlığı ve süresi

-Periferik yoldan takılan santral kateter (periferik santral venöz kateter: PSVK, peripheric inserted central catheter "PİCC") veya santral kateter varlığı ve kalış süresi

-Yatışı boyunca toplam kateter süresi

-Mesane sondası uygulanması

-Göğüs tüpü uygulanması

-Periton diyalizi uygulanması

-Isıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanül (Heated humidified high flow nasal cannula “HHHFNC”) tedavisi alma

-Diğer noninvaziv ventilasyon (nazal CPAP, nazal İPPV, BiPAP) uygulamaları ve süreleri

-İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi

-Birden fazla doz (multidoz) surfaktan uygulaması

-Respiratuvar distres sendromu (RDS) gelişmesi

- Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi

- Postnatal steroid kullanımı

-İntraventriküler kanama (İVK) geçirmesi ve derecesi

-Rezervuar ve ventrikülоperitonel (VP) şant uygulamaları

-Prematür retinopatisi (ROP) gelişimi, ROP nedeniyle lazer veya Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEBF) uygulaması

-Evre 2 ve üzerinde nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimi, penröz diren ya da kolostomi açılması

-Kan değişimi ya da kan ve/veya kan ürünleri transfüzyonu yapılması

-Orogastrik sonda kullanımı

-Enteral beslenmeye başlandığı gün

-Total parenteral nutrisyon (TPN) verilmesi ve toplam uygulanma süresi

-Beslenme şekli (sadece anne sütüyle beslenme, sadece formula, anne sütü ve formula ile beslenme, karışık beslenme durumu)

-Aldığı antibiyotikler ve süreleri

-Konjenital pnömoni, pnömoni, ventriküler ilişkili pnömoni (VİP), erken sepsis, geç sepsis, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, göbek kateteri ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu, konjonktivit varlığı

-Postnatal kaçıncı gün rektal kolonizasyon geliştiği, yatışı boyunca rektal kolonizasyon durumuna ait veriler

-Rektal sürüntüden üreyen mikroorganizmaların isimleri

Endotrakeal aspirat kültür üremesi olan hastalar, üreyen etkenin "kolonizasyon" olarak kabul edildiği, hastanın kliniği ile örtüşmeyen durumlarda "ventilatör ilişkili pnömoni" olarak değerlendirilmedi. Hastalardan alınan kan, beyin-omurilik sıvısı (BOS), kateter, endotrakeal aspirat (ETA), idrar örnekleri hastanemizin Mikrobiyoloji Laboratuvarı' nda ekimi yapılarak çalışıldı. Bu örneklere ait kültür sonuçları, hastanemizin laboratuvar işletim sisteminden elde edildi.

Toplam rektal kolonizasyon süresini hesaplarken; rektal sürüntü örneğinin ilk pozitif olduğu tarih ile negatifleştiği tarih arasındaki süre "gün" olarak hesaplandı. Uzun süre yatan bazı bebeklerde, rektal sürüntü negatifleştikten sonra yeniden pozitif geldiğinde ise; yeniden negatif geldiği tarihe dek olan süre tekrar hesaplandı, bu süreler birbirine eklendi. Hasta taburculuğunda kolonize ise taburculuk tarihini kolonizasyonun son günü olarak kabul edilip kolonizasyon süresi buna göre hesaplandı.

Total parenteral nutrisyon (TPN) uygulama süresini hesaplarken; tam enteral beslenmeye geçilip sonra tekrar TPN başlanan bebeklerde bu süreçler ayrı ayrı toplanarak hesaplandı. İlk enteral beslenmeye başlanma zamanı olarak, ilk enteral beslenmeye başlanan postnatal gün alındı; eğer beslenmesi durdurulup sonra tekrar enteral başlanmış ise bu yeni başlangıç günü değerlendirmeye alınmadı.

Antibiyotik kullanım süreleri hesaplanırken, aralıklı durdurulup tekrar başlanma durumlarında bu süreçler toplandı ve söz konusu "antibiyotiğin toplam kullanım süresi" veri olarak kaydedildi.

Kan değişimi yapılmış olma verisi için, tam veya kısmi kan değişimi yapılmış olanlar dahil edildi.

Multidoz surfaktan parametresi için, birden fazla surfaktan uygulaması yapılması esas alındı.

Postnatal steroid uygulanması verileri toplanırken, sadece BPD nedeniyle IV steroid verilenler dahil edildi; inhale steroid tedavisi verilenler dahil edilmedi.

Isıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanül (HHHFNC) kullanım süresi, bir noninvaziv yöntem olmasına rağmen, gün içerisinde aralıklı uygulamalar yapılması ve epikrizlerden uygulama süresi hakkında net ve sağlıklı veri elde edilememesi nedeniyle noninvaziv mekanik ventilasyon süresine dahil edilmedi.

3.3. Rektal Sürüntü Örneklemesi, Örneklerin İşlenme Süreci ve Mikrobiyolojik Verilerin Elde Edilmesi

Hastanemizin rutin uygulaması olarak, hastaların YYBÜ' ne kabulünden itibaren ilk 24 saat içerisinde rektal sürüntü örneği alınmaktadır. Hastanın YYBÜ' nde yatışı devam ettiği sürece, haftada bir sıklıkta olacak şekilde rektal sürüntü örneği taburcu olana kadar alınmaktadır.

3.3.1. Rektal sürüntü alınma şekli: Örnek alımının öncesinde eller yıkanır ve steril olmayan eldiven giyilir. Steril bir sürüntü çubuğunun (swab) ucu yaklaşık 2,5 cm anal sfinkterin içine geçirilir, anal bölgede dikkatlice bir yandan diğer yana döndürülerek hareket ettirilip, emilim için 10-30 saniye izin verilir ve sonra çubuk geri çekilir. Bu sürüntü çubuğu, Cary-Blair besiyeri veya tamponlu gliserol salin içinde gönderilir. Çubuğun hiçbir yere dokunmadan rektumdan örneğin alınması ve alınan örneğe gaita bulaşmaması gerekmektedir. Bu durumlar meydana gelirse, örnek yenilenir [255].

3.3.2. Rektal sürüntü örneklerinin mikrobiyoloji laboratuvarında işlenmesi: Hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri karbapenem dirençli mikroorganizmaları tespit edebilmek için, kromojenik bir besiyeri olan chromID CARBA agara (bioMérieux) doğrudan ekilir. Bir gecelik inkübasyon sonrasında üreyen kolonilerin tanımlanması VITEK-MS (bioMérieux) cihazı ile yapılır. Mikrobiyolojik tür tanımlanması yapıldıktan sonra, antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi için VITEK2 (bioMérieux) cihazı kullanılarak karbapenem direnci doğrulanarak raporlanır.

Rektal sürüntülerinde KDGNB ile kolonizasyon saptanan bebekler, bir hafta arayla üst üste en az üç örnekte üreme saptanmayıncaya dek kohortlanarak temas izolasyon prosedürleri uygulandı.

3.4. Karşılaşılan Güçlükler

Taburculuğuna dek kolonize kalarak taburcu edilen bebeklerden, taburculuk sonrası rutin rektal sürüntü alınamadığından daha sonraki kolonizasyon durumları takip edilemedi.

Çalışmanın retrospektif olması, hastaların mevcut epikrizlerinin çok detaylı olmaması ve hastane işletim sistemindeki kayıtların yetersizliği nedeniyle, rektal kolonizasyon riski oluşturabilecek olası faktörlerin, rektal kolonizasyon öncesinde var olup olmadığı kayıtlardan retrospektif olarak netleştirilemediği için klinikte olası görülen bazı risk faktörlerinin istatistiki olarak çok değişkenli analizi yapılamadı.

Özellikle YYBÜ' ne yatan bebeklerin önemli bir kesimini, prematüre, sorunlu ve komplike gidişata sahip yenidoğanlar oluşturduğu için; söz konusu bebeklerin mevcut sorunları nedeniyle daha fazla invaziv girişim gerektirmesi, enteral beslenmelerinin gecikmesi, hastanede kalış sürelerinin daha uzun olması, hastane enfeksiyonu gelişimi, antibiyotik kullanımı, sağlıklı ve dengeli bir bağırsak florasının oluşamaması gibi birçok faktörün iç içe geçmesi neticesinde KDGNB rektal kolonizasyona zemin yaratan bağımsız risk faktörlerini retrospektif olarak tarayıp analiz etmek karşımıza çıkan en önemli güçlüklerden biriydi.

Kontrol grubu oluştururken, kolonize gruptaki bebeklerin doğum günlerine mümkün olan en yakın tarih aralığındaki benzer gebelik haftalarındaki bebekler seçilmeye çalışıldıysa da bakım vericilerin ve ortam koşullarının değişme ihtimali nedeni ile ölçülemeyen ek değişkenler olabilir. Çünkü farklı vardiyalarda çalışan sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumu konusunda yeterli veriye sahip değildik.

Kontrol grubu hastaları, belirlenen çalışma grubundaki hastalarla eşleştirilirken, cinsiyet eşleştirmede kullanılamadı çünkü eşleştirme yapılırken aşağıdaki sıralamadaki kriterlere bakılarak seçim yapılabildi:

1. Aynı gebelik haftasında doğmuş olmak

2. Yaklaşık aynı zaman diliminde doğmuş olmak

Özellikle daha küçük gebelik haftalarında olan çalışma grubundaki bebeklerin eşleştirmesinde, bu kriterlerin sağlanmaya çalışılması, çalışmamızın bir diğer zorluğu idi.

Cinsiyet değişkeni, eşleştirme kriterlerine dahil edilmek istendiğinde, aynı tarih aralığında eşleştirme yapmak olanaksız hale geldi. Bu nedenle, bebeğin çalışma grubundaki bebekle aynı dönemde doğmuş ve bakım almış olması, daha öncelikli eşleştirme kriteri olarak cinsiyete karşı seçildi.

3.5. Değişken Tanımları

Gebelik yaşı, Amerikan Pediatri Akademi (American Academy of Pediatrics: AAP) tarafından ‘son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süredir’ şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmamızda, gebelik yaşı verisi veritabanı tablosuna "tamamladığı hafta sayısı; tam sayı kısmına” yazılıp, “ondalık sayı kısmına; kalan gün sayısı/7” şeklinde formülize edilerek girildi. Örneğin; 26 hafta 2 günlük doğmuş bir bebek için, bir haftada 7 gün bulunduğundan, 2 gün için 2/7 yapılarak, bulunan 0,28 değeri 26 haftaya eklenerek 26,28 gebelik yaşı olarak girildi.

Çalışmamızdaki bebeklerin doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri Intergrowth-21 eğrilerine göre değerlendirildi [256].

Bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı ve sınıflaması, TND 2018 rehberinde de gösterilen Jobe ve Bancalari’ nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institudes of Health, ‘NIH’) Çalıştayı’ nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın kullanılan BPD tanım ve sınıflamasına göre yapıldı [206].

Çalışmamızdaki bebekler için, nekrotizan enterokolit (NEK) tanı ve sınıflaması “modifiye Bell evreleme kriterlerine” göre yapıldı [221]. Bu evreleme kriterlerine göre, spesifik radyolojik bulgu oluşumu evre 2 ile başlar [219] [220]. Çalışmamızdaki bebeklerde, Evre 2 ve üzerindeki NEK saptanan bebekler “kesin NEK” olarak kabul edildi.

Perinatal hipoksi tanısı, ACOG (American College of Obstetricians and Gynaecologists) rehberine göre yapıldı [257].

Respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı, 2015 RDS Yönetimi Avrupa Birliği Kılavuzu (European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome)’ na göre konuldu ve bu rehberdeki önerilere göre surfaktan verildi. [258].

Çalışmamızdaki bebeklerde, prematüre retinopatisi (ROP) tanı ve evrelemesinde ‘Uluslararası ROP sınıflandırması’ kullanıldı [259].

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 2020 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; oran (%), ortalama ± SS, ortanca ve çeyreklikler arası aralık (Inter Quartile Range: IQR) ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, histogram ve Kolmogorov Smirnov testleriyle değerlendirildi. Ölçümsel veriler, normal dağılıma uymadığı için iki grupta ve üç grupta karşılaştırılması amacıyla sırasıyla Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, Ki-kare ve gereğinde Fisher testleri yapıldı. Çok değişkenli analizler için, lojistik regresyon enter yöntemi kullanılarak uygulandı. İlişkinin gücü, Odds ratio (OR) olarak ifade edildi ve %95' lik güven aralıkları hesaplandı. Çok değişkenli analiz de dahil olmak üzere, istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ' ne yatmış yenidoğan bebeklerden; yatışları süresince en az bir kez KDGNB ile rektal kolonizasyonu saptanan 112 bebek ve bu bebeklerle gebelik haftalarına göre eşleştirilmiş yatışları süresince hiç rektal kolonizasyonu saptanmayan 113 bebek alındı. Üç yıl boyunca yatan 843 tane hastanın %13,3' ünde (n=112) KDGNB ile rektal kolonizasyon geliştiği saptandı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine 2017, 2018 ve 2019 yılında toplam 843 hasta yatmıştır; bunların 112 tanesi (%13,3) KDGNB ile kolonize olmuştur. 2017 yılında 336 hasta yatmıştır; bunların 52 tanesi (%15,5) kolonize olmuştur. 2018 yılında YYBÜ' ne 230 hasta yatmıştır; bunların 31 tanesi (%13,5) kolonize olmuştur. 2019 yılında ise 277 hasta YYBÜ' ne yatmıştır; bunların 29 tanesi (%10,5) kolonize olmuştur. Bu üç yıllık sürede yıllara göre YYBÜ' ye yatan hastaların kolonizasyon oranlarında bir azalma trendi vardı ancak bu sonuç istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,191).

Kolonize gruptaki hastaların %46,4' ü (n=52) 2017 yılında, %27,7' si (n=31) 2018 yılında, %25,9' u (n=29) 2019 yılında YYBÜ' ne yatmıştır. Kontrol grubundaki hastaların ise %43,4' ü (n=49) 2017 yılında, %24,8' i (n=28) 2018 yılında, %31,8' i (n=36) 2019 yılında YYBÜ' nde yatmıştır.

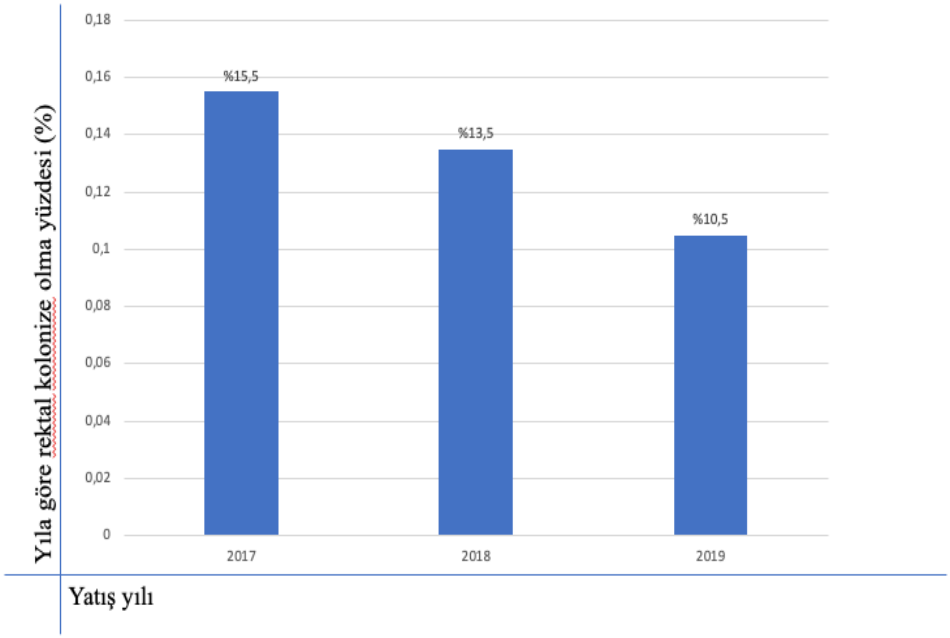
Mikroorganizma açısından değerlendirildiğinde üç yıl boyunca yatan hastaların 48'i (%5,7) KDAB ile; 43'ü (%5,1) KDPA ile; 17' si (%2) KDE ile; 9' u (%1,1) KDKP ile kolonize idi.

Kolonizasyon grubunda KDGNB ile rektal kolonizasyon gelişmesi için hastaneye yatışı sonrası geçen süre, ortanca 27,5 gün (IQR=18-49,3) olarak hesaplandı. Bu gruptaki bebekler için kolonize olarak kalınan süre ise ortanca 14 gün (IQR=7-29,8) olarak saptandı.

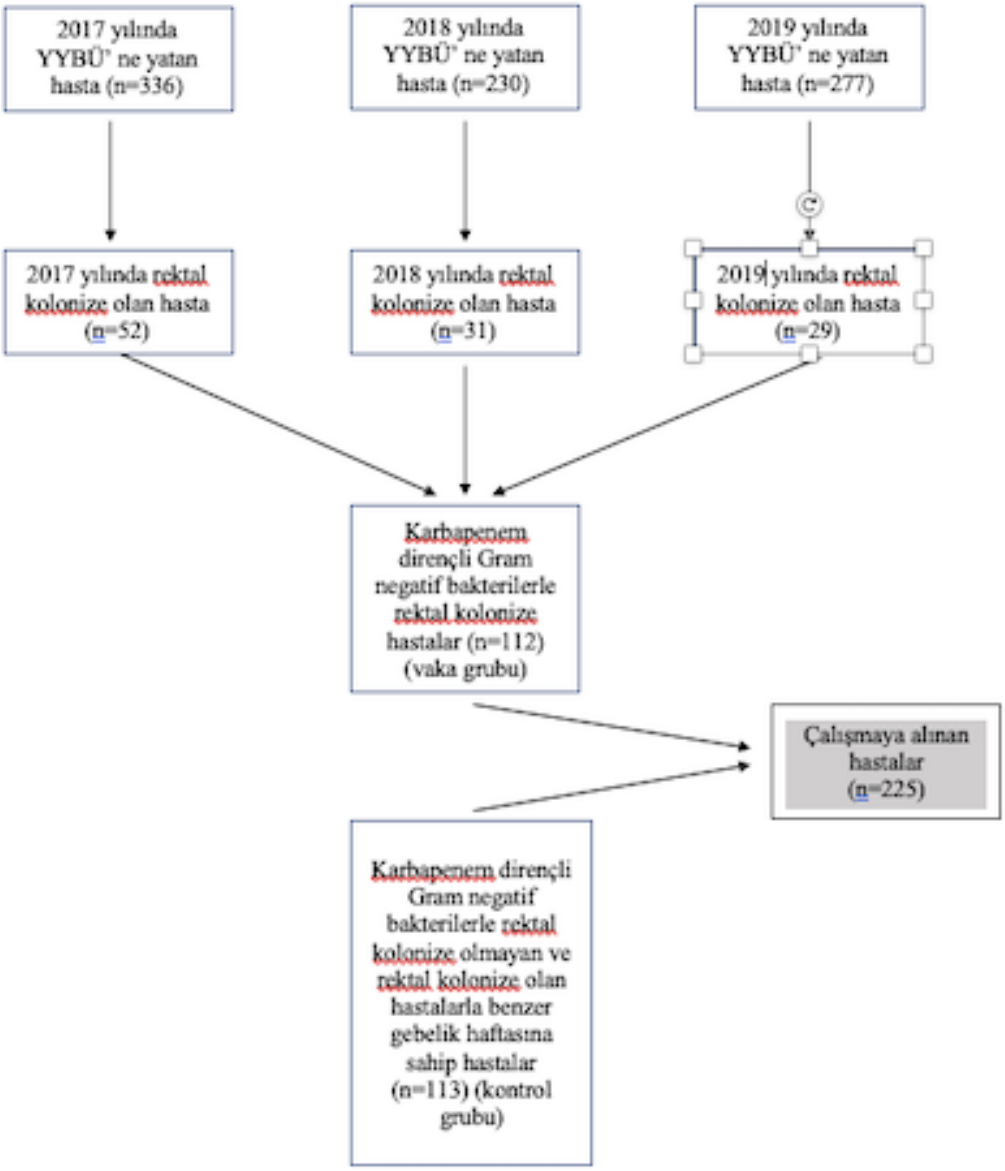
Kolonizasyon grubundaki hastaların sekiz tanesi eksitus olmuştur. Bu hastaların rektal kolonizasyon etkenleri, kültürlerindeki üremeler ve eksitus sebepleri Tablo 1' de verilmiştir. Kolonize olmayan hasta grubunda ise dokuz bebek eksitus olmuştur. Bu hastaların kültürlerindeki gebelik haftaları, üremeler ve eksitus sebepleri Tablo 2' de

verilmiştir. Kolonizasyon grubunda kanıtlı ve klinik sepsis nedeniyle exitus olan hastalar %62,5 oranındadır. Kontrol grubunda ise klinik ve kanıtlı sepsis kaynaklı exitus olan bebeklerin oranı %37,5' tir. Bu oran kolonize olan grupla kıyaslandığında düşük olsa da istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,499).

Çalışmaya alınan tüm hastaların %58,7' si (n=132) erkek, %41,3' ü (n=93) kız hastaydı. Kolonizasyon grubundaki hastaların %65,2' si (n=73) erkek, %34,8' i (n=39) kız idi. Kontrol grubundaki hastaların %52,2' si (n=59) erkek, %47,8' i (n=54) kız idi. Kolonizasyon grubundaki erkek bebeklerin oranı kolonizasyon olmayanlara göre istatistiki olarak daha yüksekti (p=0,048) (Tablo 3).



Şekil 2: Yıllara göre rektal kolonizasyon saptanan hastaların oranı.



Şekil 3: Hastaların çalışmaya alınma diyagramı.

Tablo 1. Rektal kolonizasyon grubunda exitus olan hastalarda saptanan mikrobiyolojik üremeler ve ölüm sebepleri.

Hasta numarası	**Gebelik haftası**	**Rektal kolonizasyon etkeni**	**Kan kültürü**	**Kateter kültürü**	**BOS kültürün**	**Exitus sebebi**
1	26,0	*A. baumannii*	*A. baumannii*	Üreme yok	Üreme yok	Kanıtlı sepsis
2	35,0	*P. aeruginosa*	*E. aerogenes*	Üreme yok	*E. faecalis*	Kanıtlı sepsis
3	22,0	*A. baumannii*	Üreme yok	*A. baumannii*	Üreme yok	Kanıtlı sepsis
4	32,85	*P. putida* ve *A. baumannii*	MRSA	Üreme yok	Üreme yok	Kanıtlı sepsis
5	39,0	*A. pittii*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Klinik sepsis
6	40,14	*K. pneumoniae*	MRSE	MRSA	Üreme yok	Pnömotoraks ve kalp yetmezliği
7	28,0	*P. putida*	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Evre 4 intraventriküler kanama, Kc* yetmezliği
8	38,0	*A. baumannii*	Üreme yok	Üreme yok-	--	Asfiksiye sekonder çoklu organ yetmezliği

BOS: Beyin omurilik sıvısı, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus,* MRSE: Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis,* *Kc: Karaciğer.

Tablo 2. Kontrol grubunda eksitus olan hastalarda saptanan mikrobiyolojik üremeler ve ölüm sebepleri.

Hasta numarası	Gebelik haftası	Kan kültürü	Kateter kültürü	BOS kültürü	Exitus sebebi
1	29,42	Üreme yok	MRSE	-	Kanıtlı sepsis
2	33,57	Üreme yok	-	Üreme yok	Klinik sepsis
3	24,71	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Klinik sepsis
4	31,42	Üreme yok	-	-	Trunkus arteriozus
5	25,42	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Evre 4 nekrotizan enterokolit
6	21,85	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Trizomi 13, holoprozensefali
7	25,0	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Pnömoni
8	26,57	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok	Pulmoner kanama
9	22,28	Üreme yok	Üreme yok	-	Prematürelik komplikasyonları

MRSE: Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis.*

4.1. Rektal kolonizasyon grubu ve kontrol grubunun perinatal ve demografik verilerinin karşılaştırılması

Kolonizayon grubunun ortanca gebelik haftası 35,1 hafta (IQR=29,8-39,0), kontrol grubundaki hastaların ortanca gebelik haftası 35,1 haftaydı (IQR=30,7-38,6). İki grup arasında ortanca gebelik haftaları açısından istatistiki fark yoktu (p=0,938). Gruplar arasında gebelik haftalarının dağılımı açısından da anlamlı fark yoktu (p=0,983) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların ortalama doğum ağırlığı 2431,8 (±1134,1) gr idi. Kontrol grubundaki hastaların ortalama doğum ağırlığı 2440,5 (±1098,4) gr idi. İki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,929) (Tablo 3).

Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı açısından bakıldığında; kolonizasyon grubunda SGA' lı bebek oranı daha fazla olsa da, iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,292) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların %42,0' si (n=47) sezaryen (C/S) doğum ile, %58,0' i (n=65) normal spontan doğum (NSD) ile doğmuştur. Kontrol grubundakilerin %39,8' i (n=45) C/S doğum ile %60,2' si (n=68) NSD ile doğmuştur. İki grup arasında doğum şekli açısından istatistiki bir fark bulunmadı (p=0,744) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubunun %4,5' inde (n=5) çoğul gebelik varken; kontrol grubunun %8,0' inde (n=9) çoğul gebelik vardı ve aradaki bu fark anlamlı değildi (p=0,277) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların %34,8' inde (n=39) son trimesterde maternal enfeksiyon varken; kontrol grubundaki hastaların %35,4' ünde (n=40) son trimesterde maternal enfeksiyon vardı. İki grup arasında son trimesterdeki maternal enfeksiyon açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,928) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların %8,0' inde (n=9) EMR mevcuttu; kontrol grubundakilerin %8,8' inde (n=10) EMR mevcuttu ve aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,826) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubunun %17,9' unda (n=20) perinatal hipoksi öyküsü mevcutken; kontrol grubunun %1,8' inde (n=2) perinatal hipoksi öyküsü vardı. Kolonizasyon grubunda perinatal hipoksi öyküsü anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Ayrıca doğumda entübasyon kolonizasyon grubunda istatistiki olarak daha fazlaydı (p=0,007) (Tablo 3).

Kolonizasyon olan hastaların %4,5' inde (n=5), kontrol grubunun %1,8' inde (n=7) MAS oluşmuştu. Kolonizasyon grubunda MAS oranı daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,244) (Tablo 3). Kolonizasyon grubunda %35,7 oranında (n=40) RDS mevcutken, kontrol grubunun %26,5' inde (n=30) RDS saptandı. Kolonizasyon grubunda daha fazla RDS görülmüş olmasına rağmen, aradaki fark anlamlı değildi (p=0,138) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların %22,3' ünde (n=25) multidoz surfaktan kullanımı varken; kontrol grubundakilerin %12,4' ünde (n=14) multidoz surfaktan kullanımı

vardı. Kolonizasyon grubunda multidoz surfaktan uygulaması anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,049) (Tablo 3).

Kolonizasyon grubundaki hastaların %13,4' ünde (n=15); kontrol grubundakilerin %13,3' ünde (n=15) konjenital pnömoni saptandı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,979) (Tablo 3).

Tablo 3. Rektal kolonizasyonu grubu ve kontrol grubunun perinatal ve demografik verilerinin karşılaştırılması.

		Kolonizasyon grubu (n) (%)	**Kontrol grubu (n) (%)**	**Toplam (n) (%)**	**p**
Doğum yılı	2017	52 (%46,4)	49 (%43,4)	101 (%44,9)	0,609
	2018	31 (%27,7)	28 (%24,8)	59 (%26,2)	
	2019	29 (%25,9)	36 (%31,8)	65 (%28,9)	
Gebelik haftası		35,1 (29,8-39,0)*	35,1 (30,7-38,6)*		0,938
	<24	3 (%2,7)	2 (%1,8)	5 (%2,2)	0,983
	24-28	19 (%17,0)	16 (%14,2)	35 (%15,6)	
	28-32	14 (%12,5)	15 (%13,3)	29 (%12,9)	
	32-34	11 (%9,8)	13 (%11,5)	24 (%10,7)	
	34-37	18 (%16,1)	19 (%16,8)	37 (%16,4)	
	>37	47 (%42,0)	48 (%42,5)	95 (%42,2)	
Doğum şekli	C/S	47 (%42,0)	45 (%39,8)	92 (%40,9)	0,744
	NSD	65 (%58,0)	68 (%60,2)	133 (%59,1)	
Cinsiyet	Erkek	73 (%65,2)	59 (%52,2)	132 (%58,7)	**0,048**
	Kız	39 (%34,8)	54 (%47,8)	93 (%41,3)	
Doğumda entübasyon		51 (%45,5)	32 (%28,3)	83 (%36,9)	**0,007**
Perinatal hipoksi		20 (%17,9)	2 (%1,8)	22 (%9,8)	**<0,001**
Multidoz surfaktan		25 (%22,3)	14 (%12,4)	39 (%17,3)	**0,049**
EMR		9 (%8,0)	10 (%8,8)	19 (%8,4)	0,826
Maternal enfeksiyon		39 (%34,8)	40 (%35,4)	79 (%35,1)	0,928
Çoğul gebelik		5 (%4,5)	9 (%8,0)	14 (%6,2)	0,277
MAS		5 (%4,5)	2 (%1,8)	7 (%3,1)	0,244
SGA/AGA/LGA	SGA	17 (%15,2)	11 (%9,7)	28 (%12,6)	0,292
	AGA	74 (%66,1)	85 (%75,2)	159 (%70,8)	
	LGA	21 (%18,7)	17 (%15,1)	38 (%16,9)	
Konjenital pnömoni		15 (%13,4)	15 (%13,3)	30 (%13,3)	0,979
RDS		40 (%35,7)	30 (%26,5)	70 (%31,1)	0,138
Doğum ağırlığı		2431,8 (±1134,1)**	2440,5 (±1098,4)**		0,929

C/S: Sezaryen doğum, NSD: Normal spontan doğum, EMR: Erken membran rüptürü, SGA: Small for gestational age, AGA: Appropriate for gestational age, LGA: Large for gestational age, RDS: Respiratuvar distres sendromu, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu

*Ortanca (IQR), **Ortalama (± Standart sapma)

4.2. Kolonizasyon grubu ve kontrol grubunun enfeksiyon dışı verilerinin ve girişimsel işlemlerinin karşılaştırılması

Kolonizasyonu olan hastaların toplam ortanca yatış günü 21,5 (IQR=9.3-74) gündü. Kontrol grubunun ise ortanca yatış günü 7 (IQR=3-19) gündü. Kolonizasyon grubundaki hastaların toplam yatış günü, kolonizasyon olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha uzundu (p<0,001).

Kolonizasyon grubunun rehospitalizasyon oranı %8,9 (n=10) iken, kontrol grubununki %1,8 (n=2) idi. Kolonizasyon grubunun rehospitalizasyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,017) (Tablo 4).

İntraventriküler kanama (İVK), kolonizasyon grubundaki hastaların %25,9' unda (n=29), kontrol grubundaki hastaların %11,5' inde (n=13) mevcuttu. Kolonizasyon grubundaki hastaların 21' inde (%18,8) Evre 1, dördünde (%3,6) Evre 2, birinde (%0,9) Evre 3, üçünde (%2,6) Evre 4 kanama görülmüştü. Kontrol grubunda, 29 hastada (%12,9) Evre 1, dört hastada (%1,8) Evre 2, üç hastada (%1,3) Evre 3, altı hastada (%2,7) ise Evre 4 kanama saptanmıştı. Kolonizasyon grubunda İVK oranı, kolonizasyonu olmayanlara göre istatiski olarak anlamlı biçimde daha yüksekti (p=0,019) (Tablo 4). Kolonizasyon grubundaki üç hastaya (%2,7) rezervuar takılmıştı; dört hastaya (%3,6) ventrikülo-peritoneal şant yerleştirilmişti. Kontrol grubunda ise rezervuar konulan hasta sayısı üç (%2,7), ventriküloperitoneal şant takılan hasta sayısı bir (%0,9) idi. Her iki grup arasında ventriküloperitoneal şant takılma oranı açısından (p=0,200) ve rezervuar yerleştirme oranı açısından anlamlı bir fark yoktu (p=1,000).

Prematüre retinopatisi (ROP) muayenesi toplam 225 hastanın 66 tanesinde yapılmış olup; taranan hastaların %25,8' inde (n=17) ROP gelişmişti. Kolonizasyon grubunun %31,8' inde (n=14), kontrol grubunun %13,6' sında (n=3) ROP mevcuttu. Kolonizasyon grubunda ROP oranı, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,098) (Tablo 4). Kolonizasyon grubundaki sekiz hastada (%18,2) Evre 1, dört hastada (%9,1) Evre 2, iki hastada (%4,5) Evre 3 ROP saptanmıştı. Bu hastalardan bir tanesine lazer fotokoagülasyon, üç tanesine ise intravitreal vaskülo-endotelyal büyüme faktörü (VEGF) antagonisti enjeksiyonu uygulanmıştır. Kontrol grubunda, iki hasta (%9,1) Evre 1, bir hasta (%4,5) Evre 3 ROP idi. Bu hastalardan bir tanesine lazer

fotokoagülasyon, bir tanesine de intravitreal VEGF antagonisti uygulanmıştır. Prematüre retinopatisi evrelerine göre bakıldığında, gruplar arasında ROP açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,327). Lazer fotokoagülasyon uygulanması (p=1,000) ve intravitreal VEGF antagonisti uygulanması (p=1,000) açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiki bir farklılık bulunmadı.

Bronkopulmoner displazi (BPD), kolonizasyon grubundakilerin %23,2' sinde (n=26), kontrol grubundakilerin %8,0' inde (n=9) gelişmişti ve bu fark istatiski olarak anlamlıydı (p=0,002) (Tablo 4).

Verilerimize göre KDGNB ile kolonizasyonu olan bebeklerin 15 tanesinde (%13,4), kontrol grubundaki bebeklerin ise yedi tanesinde (%6,2) postnatal steroid kullanılmıştır. Kolonizasyon grubunun daha yüksek postnatal steroid kullanım oranı, istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,069).

Pulmoner kanama, kolonizasyon olan hastaların %8,0' inde (n=9), kolonizasyon olmayan hastaların %1,8' inde (n=2) mevcuttu. Kolonizasyon grubundaki pulmoner kanama oranı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,029) (Tablo 4).

Noninvaziv ventilasyon uygulanma oranı, kolonizasyonu olan hastalarda istatiksel olarak daha yüksekti (p=0,001) (Tablo 4). Yedi günden fazla noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi alma oranı da, kolonize olan grupta istatistiksel olarak daha fazla bulundu (p=0,011) (Tablo 4). Ayrıca, kolonizasyon grubundaki hastalara HHHFNC uygulama oranı da anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001) (Tablo 4).

Yedi günden fazla invaziv mekanik ventilasyon tedavisi alma oranı, kolonizasyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001) (Tablo 4).

Kolonizasyon grubundaki hastaların toplam invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi alma süresi ortalaması (20,9±38,3 gün), kontrol grubununkinden (6±15,3 gün) anlamlı şekilde uzundu (p<0,001) (Tablo 4).

Periferik yollu santral venöz kateter (PSVK) veya santral kateter uygulama oranı, kolonizasyon grubundaki hastalarda anlamlı biçimde daha yüksekti (p=0,009) (Tablo 4). Buna paralel olarak, kolonizasyon grubunda ortalama PSVK ve/veya santral kateter kullanım süresi (16,8±34,3 gün), kolonize olmayan hastalarınkinden (6,7±18,2 gün) anlamlı biçimde daha uzundu (p=0,007) (Tablo 4). Umbilikal venöz kateter (UVK) takılma oranı, kolonizasyon grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha

fazlaydı (p<0,001) (Tablo 4). Buna uygun olarak, kolonizasyon grubunda ortalama UVK kalış süresi (5,8±6, gün) kolonize olmayan hastalarınkinden (2,7± 4,9 gün) anlamlı derecede uzundu (p<0,001) (Tablo 4). Sonuç olarak, kolonizasyonu olan hastaların ortalama toplam kateter kullanım süresi de (23±38,1 gün), kolonizasyonu olmayan hastalarınkinden (9,5±21,6 gün) anlamlı derecede uzun bulundu (p<0,001) (Tablo 4).

Göğüs tüpü ve periton diyalizi uygulaması açısından gruplar arasında fark saptanmadı(p=0,986) (p=0,309) (Tablo 4). Kolonizasyon grubunda mesane sondası uygulanma oranı ise anlamlı biçimde daha yüksekti (p=0,001) (Tablo 4).

Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonu yapılma oranı, kolonizasyon grubunda kolonize olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (p<0,001) (Tablo 4).

Kan değişimi öyküsü, kolonizasyon grubunun %5,4' ünde (n=6), kolonizasyon olmayan grubun %0,9' unda (n=1) bulunmaktaydı. Aradaki fark fazla olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi (p<0,053) (Tablo 4).

Yedi günden uzun süre TPN tedavisi uygulanma oranı, kolonizasyon grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001) (Tablo 4). Kolonizasyon grubundaki hastaların TPN kullanım süresi (ortanca 6,5; IQR=0-17,8 gün), kolonizasyon olmayan hastalarınkinden (ortanca 0; IQR=0-6,5 gün) anlamlı düzeyde uzun bulundu (p<0,001).

Orogastrik sonda kullanımı, kolonize olan hastaların %80,4' ünde (n=90), kolonize olmayan hastaların %43,4' ünde (n=49) mevcuttu. Kolonizasyon grubundaki orogastrik sonda uygulama oranı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001) (Tablo 4).

Evre 2 ve üstünde NEK gelişimi, kolonizasyon grubundaki hastaların %8,9' unda (n=10), kontrol grubundakilerin %4,4' ünde (n=5) mevcuttu. Kolonizasyon grubunda daha fazla evre 2 ve üstü NEK gelişen vaka olmasına rağmen, bulunan fark anlamlı değildi (p=0,176). Kolonize gruptaki hastaların %4,5' inde (n=5) ilerleyen NEK nedeniyle kolostomi açılmıştır. Kontrol grubunda ise sadece bir hastaya (%0,9) kolostomi açılmıştır. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,119). Kolonize olan hastaların dördüne (%3,6) penröz diren açılmışken, kolonize olmayan hastaların sadece birine (%0,9) penröz diren açılmıştır. Kolonizasyon

grubunda daha fazla penröz diren uygulanmasına karşın, iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,212). Kolostomi ve/veya penröz diren açılma açısından incelendiğinde; kolonizasyon grubunda hastaların %6,3' ünde (n=7), kontrol grubunda hastaların %0,9' unda (n=1) kolostomi ve/veya penröz diren açılmıştır. Kolonizasyon grubunda kolostomi ve/veya penröz diren açılma oranı, anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,035) (Tablo 4).

Beslenme içeriği açısından incelendiğinde; kolonizasyon grubunun %34,8' i (n=39) sadece anne sütü ile, %4,5' i (n=5) formula ile, %58,9' u (n=66) anne sütü ve formula ile karışık olarak beslenmiştir; %1,8' i (n=2) ise hiç beslenemeden eksitus olmuştur. Kontrol grubundakilerin %60,2' si (n=68) anne sütü ile, %2,7' si (n=3) formula ile, %29,2' si (n=33) anne sütü ve formula karışık olarak beslenmiştir; %8,0' i ise (n=9) hiç beslenemeden eksitus olmuştur. Kolonizasyon grubundaki bebekler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az anne sütü alıp daha fazla formula destekli beslenmişlerdir (p<0,001) (Tablo 4). Anne sütü güçlendiricisi kullanım oranı açısından, kolonizasyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla: %27,2 (n=31); %19,8 (n=22)) (p=0,168).

İlk enteral beslenmeye geçiş zamanı, kolonizasyon grubundaki hastalarda ortanca 1 gün (IQR=1-2), kontrol grubunundaki hastalarda ortanca 1 gün (IQR=1-1,8) idi. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,077). Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, kolonize olan hastalarda (ortanca 9; IQR=4-17 gün) kontrol grubundaki hastalardan (ortanca 3; IQR=2-9 gün) anlamlı şekilde daha geç idi (p<0,001) (Tablo 4).

Kolonizasyon öncesi antibiyotik alma oranı, kolonizasyon grubunda kolonize olmayan gruptaki antibiyotik kullanımına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 4).

Tablo 4. Kolonize olan ve olmayan grupların enfeksiyon dışı verilerinin ve girişimsel işlemlerinin karşılaştırılması.

		Kolonizazyon grubu (n) (%)	Kontrol grubu (n) (%)	Toplam (n) (%)	p
Toplam yatış süresi (gün)		21,5 (9,3-74)	7 (3-19)		**<0,001**
Rehospitalizasyon		10 (%8,9)	2 (%1,8)	12 (%5,1)	**0,017**
Evre 2 ve üstü NEK		10 (%8,9) *	5 (%4,4)	15 (%6,7)	0,176
Kolostomi		5 (%4,5) *	1 (%0,9)	6 (%2,7)	0,119
Penröz diren		4 (%3,6) *	1 (%0,9)	5 (%2,2)	0,212
Kolostomi ve /veya penröz diren		7 (%6,3) *	1 (%0,9)	8 (%3,6)	**0,035**
İVK		29 (%25,9)	13 (%11,5)	42 (18,7)	**0,019**
ROP		14 (%31,8)	3 (%13,6)	17 (%25,8)	0,098
BPD		26 (%23,2)	9 (%8,0)	35 (%15,6)	**0,002**
Pulmoner kanama		9 (%8,0)	2 (%1,8)	11 (%4,9)	**0,029**
Noninvaziv ventilasyon		64 (%57,1)	40 (%35,4)	104 (%46,2)	**0,001**
>7 gün noninvaziv MV		35 (%31,2)	19 (%16,8)	54 (%24,0)	**0,011**
>7 gün invaziv MV		45 (%40,2)	2 (%1,8)	47 (52,9)	**<0,001**
HHHFNC desteği		47 (%42,0)	24 (%21,2)	71 (%31,6)	**0,001**
Toplam noninvaziv ve invaziv MV süresi (gün)		20,9 (±38,3)	6 (±15,3)		**<0,001**
PSVK veya santral kateter		38 (%33,9)	21 (%18,6)	59 (%26,2)	**0,009**
UVK takılması		63 (%56,3)	37 (%32,7)	100 (%44,4)	**<0,001**
UVK kalış süresi (gün)		5,8 (±6,1)	2,7 (±4,9)		**<0,001**
PSVK/santral kateter kalma süresi (gün)		16,8 (±34,3)	6,7 (±18,2)		**0,007**
Toplam kateter kalma süresi (gün)		23 (±38,1)	9,5 (±21,6)		**<0,001**
Göğüs tüpü		7 (%6,3)	7 (%6,2)	14 (%6,2)	0,986
Periton diyalizi		3 (%2,7)	1 (%0,9)	4 (%1,8)	0,309
Mesane sondası		16 (%14,3)	2 (%1,8)	18 (%8,0)	**0,001**
Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonu		50 (%44,6)	22 (%19,5)	72 (%32,0)	**<0,001**
Kan değişimi		6 (%5,4)	1 (%0,9)	7 (%3,1)	0,053
>7 gün TPN		55 (%49,1)	28 (%24,8)	83 (%36,9)	**<0,001**
TPN süresi (gün)		6,5 (0-17,8)	0 (0-6,5)		**<0,001**
Orogastrik sonda		90 (%80,4)	49 (%43,4)	139 (%61,8)	**<0,001**
Beslenme içeriği	Anne sütü	39 (%34,8)	68 (%60,2)	107 (%47,6)	**<0,001**
	Formula	5 (%4,5)	3 (%2,7)	8 (%3,6)	
	Karışık	66 (%58,9)	33 (%29,2)	99 (%44,0)	
Enteral beslenmeye başlandığı postnatal gün		1 (1-2)	1 (1-1,8)		0,077
Postnatal tam enteral beslenmeye geçiş günü		9 (4-17)	3 (2-9)		**<0,001**
Antibiyotik alma		90 (%80,4) *	64 (%56,6)	154 (%68,4)	**<0,001**

İVK: İntraventriküler kanama, BPD: Bronkopulmoner displazi, ROP: Prematüre retinopatisi, PSVK: Periferik santral venöz kateter, HHHFNC: Heated humidified high flow cannula, MV: Mekanik ventilasyon, UVK: Umbilikal venöz kateter, TPN: Total paranteral nutrisyon, NEK: Nekrotizan enterokolit.

*Ortanca (IQR),

**Ortalama (± standart sapma)

***Kolonizasyon öncesi

4.3. Rektal kolonizasyon için olası risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

Tablo 3 ve 4' de karşılaştırması yapılan parametrelerin tek değişkenli analiz istatistiklerinde; $p<0,05$ olan ve/veya $p>0,05$ olmasına rağmen klinik görüşümüze göre anlamlı olabileceği kabul edilen ve birbiriyle nedensellik ilişkisi olmadığı düşünülen veriler çok değişkenli korelasyon analizine dahil edildi. Bunlar; cinsiyet, orogastrik sonda kullanımı, antibiyotik alımı (kolonizasyon grubunda kolonizasyon öncesindeki antibiyotik kullanımı temel alındı), kolostomi ve/veya penröz diren varlığı (kolonizasyon grubunda kolonizasyon öncesindeki dönemin verisi alındı) verileriydi. Yedi günden fazla TPN kullanımı karşılaştırmasının p değeri $<0,05$ olmasına rağmen, genellikle hastalarda bu parametrenin analize alınacak diğer parametrelerle eş zamanlı bulunması nedeniyle çok değişkenli korelasyon analizine alınmadı. Çünkü, birbirinden bağımsız olmayan ve genellikle aynı hastada birlikte olma olasılığı yüksek olan paralel seyreden karşılaştırma parametrelerinin, kural olarak aynı anda çoklu korelasyon analizine alınmaması gerekmektedir. Çünkü aynı hastada var olan benzer morbidite ve tedavi izlem protokolleri nedeniyle, birliktelik gösterebilen parametrelerin aynı analize sokulması, bu korelasyon analizini mantıksal olarak hatalı sonuçlara götürebilmektedir. Nedensellik bağlamında bakıldığında, penröz diren takılan ve/veya kolostomi açılan hastalar, TPN ile daha uzun süre beslenmektedirler. Bu nedenle TPN ile beslenme bu analize alınmamıştır. Benzer şekilde, tek değişkenli analizde doğumda entübasyon, kolonizasyon için anlamlı bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmasına rağmen; doğumda entübe olan her bebeğe zaten orogastrik sonda takıldığı için çok değişkenli korelasyon analizine doğumda entübasyon dahil edilmedi. Orogastrik sonda kullanımının ekstübe olduktan sonra da bir süre daha devam edebilmesi, ayrıca entübe edilmeyen çocuklarda da orogastrik sonda kullanımının olabilmesi nedeniyle çok değişkenli analize sadece "orogastrik sonda kullanımı" dahil edildi. Umbilikal venöz kateter uygulaması da benzer şekilde, entübe olan ve orogastrik sonda takılan

her hastaya yapıldığı ve bir süre kaldığı için; tek değişkenli analizde kolonizasyonla ilişkisi anlamlı görülmesine rağmen, çok değişkenli analize orogastrik sonda kullanımı ile olan ilişkisi nedeni ile alınmadı.

Yapılan çok değişkenli analizin öngörülebilirliği > %50 (%72) olarak saptandı. Çok değişkenli korelasyon analizinde, orogastrik sonda kullanımının rektal kolonizasyon riskini 4,7 katına çıkardığı bulunmuş olup, bu sonuç istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 5). Aynı analizde erkek cinsiyetin anlamlı biçimde kolonizasyon riskini iki katına çıkardığı saptanmıştır ($p=0,018$) (Tablo 5).

Kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımının ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde rektal kolonizasyon riskini 2,4 katına çıkardığı ortaya çıkmıştır ($p=0,007$) (Tablo 5). Kolonizasyon öncesi meropenem ve sefalosporin kullanımları farklı modeller ile çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde kestirim gücünün düştüğü görülmüş olup modele genel antibiyotik kullanımının kolonizasyona etkisi olarak yaklaşılması daha uygun görülmüştür.

Evre 2 ve üstü NEK geliştiren hastaların bir kısmı perfore olup cerrahi işlem gerektirmiştir. Bu gruptaki hastalardan genel durumu çok kötü olan ve ameliyathaneye gidemeyecek hastalara YYBÜ' nde yatak başında penröz diren takılmıştır. Ameliyathaneye gidebilecek olan hastalara ise kolostomi açılmıştır. Çalışmamızda yapılan çok değişkenli korelasyon analizinde; kolostomi ve/veya penröz diren varlığının kolonizasyon riskini 4,2 katına çıkardığı saptandı, ancak bu sonucun istatistiki anlamlılığı yetersizdi ($p=0,192$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tek değişkenli analizde kolonizasyon ile ilişkili bulunan faktörlerin çok değişkenli analizi.

	OR	**%95 güven aralığı**	**p**
Orogastrik sonda			
Var	**4,72**	2,5-8,8	**<0,001**
Yok	1		
Cinsiyet			
Erkek	**2,08**	1,1-3,8	**0,018**
Kız	1		
Antibiyotik alma*			
Var	**2,44**	1,2-4,6	**0,007**
Yok	1		
Kolostomi ve/veya penröz diren*			
Var	4,20	0,4-36,4	0,192
Yok	1		

OR: Odds ratio

*Kolonizasyon öncesi

4.4. Kolonizasyon grubundaki hastalarda rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı

Üç yıl boyunca toplam 843 hastaya rektal kolonizasyon taraması yapıldı. Bunların 39 tanesinde ilk kolonizasyon etkeni *Acinetobacter baumannii* idi. Başlangıçta diğer bir suşla kolonize iken daha sonraki taramalarda *A. baumannii* saptanan dokuz hasta vardı. Genel olarak üç yıla bakıldığında, *A. baumannii* ile toplam rektal kolonizasyon oranı toplamda %5,7 (n=48) idi.

Hastaların 40 tanesinde P. *aeruginosa* ilk kolonizasyon etkeni olarak görüldü. Başlangıçta farklı bir suşla kolonize olup sonrasındaki taramalarda *P. aeruginosa* saptanan dört hasta vardı. Genel olarak üç yılda *P. aeruginosa* ile toplam rektal kolonizasyon oranı %5,1 (n=43) olarak saptandı.

Hastaların yedi tanesinde ilk kolonizasyon etkeni *K. pneumoniae* idi. Başlangıçta farklı bir suşla kolonize olup sonrasındaki taramalarda *K. pneumoniae* kolonizasyonu

saptanan hasta sayısı iki idi. Genel olarak üç yılda *K. pneumoniae* ile toplam rektal kolonizasyon oranı toplam %1,1 (n=9) idi.

4.4.1. Kolonizasyon grubunndaki hastalarda ilk saptanan rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı

Kolonizasyon grubunda en sık karşılaşılan ilk kolonizasyon etkeni %35,7 oranında (n=40) *P. aeruginosa* idi. Bunu sırasıyla %34,8 oranı (n=39) ile *A. baumannii* ve %12,5 oranıyla (n=14) *P. putida* takip etti. Tablo 6' da kolonizasyon grubunda ilk saptanan rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 6. Kolonizasyon grubunda ilk saptanan rektal kolonizasyon etkenlerinin dağılımı.

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Pseudomonas aeruginosa	40	35,7
Acinetobacter baumannii	39	34,8
Pseudomonas putida	14	12,5
Klebsiella pneumoniae	7	6,3
Escherichia coli	4	3,6
Pseudomonas spp	3	2,6
Acinetobacter pittii	2	1,8
Pseudomonas fluorescens	1	0,9
Enterobacter aerogenes	1	0,9
Stenotrophomonas maltophilia	1	0,9
Toplam	112	100,0

4.4.2. İlk kolonizasyonundan farklı bir suşla rekolonize olan hastalardaki ikinci kolonizasyon etkenlerin dağılımı

Rektal kolonize olan hastaların 18 tanesi (%16,0) hastane yatışı sırasında farklı bir etkenle ikinci kez kolonize olmuştur. Bu etkenlerin dağılımı Tablo 7' de gösterilmiştir. Farklı etkenle tekrar kolonize olan hastalarda; en sık kolonizasyon etkeni %50,0 oranında (n=9) *A. Baumannii idi*; bunu %22,2 ile (n=4) *P. aeruginosa* ve %11,1 ile (n=2) *K. pneumoniae* takip etti.

Tablo 7. *Kolonizasyon grubunda ilk kolonizasyon etkeninden farklı bir suşla tekrar kolonize olan bebeklerde kolonizasyon etkenlerinin dağılımı.*

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Acinetobacter baumannii	9	50,0
Pseudomonas aeruginosa	4	22,2
Klebsiella pneumoniae	2	11,1
Pseudomonas fluorescens	1	5,6
Escherichia coli	1	5,6
Stenotrophomonas maltophilia	1	5,5
Toplam	18	100,0

Dört hasta ise yatışı sırasında daha sonra üçüncü bir etkenle tekrar kolonize olmuştur. Bu etkenlerden ikisi *P. aeruginosa*, bir tanesi *A. baumannii* ve bir tanesi *K. pneumoniae'* dir.

4.5. Kolonize olan ve olmayan gruplar arasında sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların dağılımının karşılaştırılması

Klinik sepsis, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasından çalışmaya alınan hastaların tümünde en fazla (n=92, %48) rastlanan enfeksiyon tipiydi. Kolonize olan hastaların %50,0' sinde (n=56), kolonize olmayan hastaların %32,1' inde (n=36) klinik sepsis vardı. Kolonizasyon grubunda klinik sepsis varlığı anlamlı olarak fazlaydı (p=0,010) (Tablo 8).

Erken sepsis, kolonize olan hastaların %42,0' sinde (n=47), kolonize olmayan hastaların %23,0' ünde (n=26) mevcuttu. Kolonize olan hastalarda erken sepsis istatiksel olarak fazlaydı (p=0,002) (Tablo 8).

Geç sepsis çalışmaya alınan tüm hastaların %28,9' unda (n=65) saptandı. Kolonize olan hastaların %35,7' sinde (n=40), kolonize olmayan hastaların %22,1' inde (n=25) geç sepsis vardı. Kolonizasyon grubunda geç sepsis oranı istatiksel olarak daha yüksekti (p=0,028) (Tablo 8).

Santral kateter kaynaklı sepsis, tüm hastaların %4,4' ünde (n=10) vardı. Kolonize olan hastaların %7,1' inde (n=8), kolonize olmayan hastaların %1,8' inde (n=2) santral kateter kaynaklı sepsis vardı. Kolonizasyon grubundaki hastalarda santral kateter

kaynaklı sepsis belirgin oranda daha fazla görülmesine rağmen bu fark istatiksel anlamlığa ulaşmadı (p=0,051) (Tablo 8). Göbek kateteri (UVK) kaynaklı sepsis açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,990) (Tablo 8).

Periferik kan kültüründe üreme saptanmış kan dolaşımı enfeksiyonu, tüm hastaların %12,4' ünde (n=28) vardı. Kolonizasyon grubundaki hastaların %17,0' sinde (n=19), kolonizasyon olmayan gruptaki hastaların %8,0' inde (n=9) kan dolaşımı enfeksiyonu vardı. Kolonize olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu saptandı (p=0,041) (Tablo 8).

Menenjit açısından gruplar arasında anlamlı fark anlamlı bulunmadı (p=0,382) (Tablo 8).

Pnömoni, kolonizasyon grubunun %23,2' sinde (n=26), kolonizasyon olmayan grubun %10,6' sında (n=12) saptandı. Kolonizasyon grubunda pnömoni oranı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,011) (Tablo 8).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), kolonizasyon grubunun %6,2' sinde (n=7), kolonizasyon olmayan grubun %0,9' unda (n=1) mevcuttu. İstatiksel olarak VİP gelişimi kolonizasyon grubunda daha fazlaydı (p=0,035) (Tablo 8).

İdrar yolu enfeksiyonu, kolonize olan hastaların %14,3' ünde (n=16), kolonize olmayan hastaların %8,0' inde (n=9) vardı. Kolonize olan hastalarda daha fazla idrar yolu enfeksiyonu görülmesi istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,131) (Tablo 8).

Konjonktivit, kolonizasyon grubundaki hastaların %5,4' ünde (n=6) olmasına karşın, kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde konjonktivit yoktu ve aradaki bu fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0,013) (Tablo 8).

Tablo 8. Rektal kolonizasyonu olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların dağılımının karşılaştırılması.

	Kolonizasyon grubu(n)(%)	**Kontrol grubu (n)(%)**	**Toplam (n)(%)**	**p**
Pnömoni	26 (%23,2)	12 (%10,6)	38 (%16,9)	**0,011**
Ventilatör ilişkili pnömoni	7 (%6,2)	1 (%0,9)	8 (%3,6)	**0,035**
Menenjit	8 (%7,1)	5 (%4,4)	13 (%5,8)	0,382
Erken sepsis (ilk 3 gün)	47 (%42,0)	26 (%23,0)	73 (%32,4)	**0,003**
Geç sepsis (>3 gün)	40 (%35,7)	25 (%22,1)	65 (%28,9)	**0,028**
Sepsis*				
--Kanıtlı sepsis				
-Santral kateter ilişkili	8 (%7,1)	2 (%1,8)	10 (%4,4)	0,051
-Göbek kateteri ilişkili	4 (%3,6)	4 (%3,5)	8 (%3,6)	0,990
-Kan dolaşımı enfeksiyonu	19 (%17,0)	9 (%8,0)	28 (%12,4)	**0,041**
--Klinik sepsis	56 (%50,0)	36 (%32,1)	92 (%40,8)	**0,010**
İdrar yolu enfeksiyonu	16 (%14,3)	9 (%8,0)	25 (%11,1)	0,131
Konjonktivit	6 (%5,4)	0 (%0,0)	6 (%2,7)	**0,013**

*Erken sepsis ve/veya geç sepsis olanların hepsi dahil edilmiştir.

4.6. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplarda saptanan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon etkenlerinin dağılımının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların %28,9' unun (n=65) alınan mikrobiyolojik örneklerinde Gram pozitif bakteri ve/veya Gram negatif bakteri ve/veya mantar etkenleri ile üreme bildirilmiştir. Bu hastaların %82,8' i (n=53) kolonizasyon grubunda, %17,2' si (n=12) kolonize olmayan hasta grubundadır. Bu üremeler, hastalardan steril alınan kan, kateter, endotrakeal aspirat (ETA), beyin omurilik sıvısı (BOS) veya idrar örneklerinin

bir veya birden fazlasında olmuştur. Farklı zamanlarda alınan farklı vücut numunelerinde, birden fazla türde etken üremesi olan hastalar bulunmaktadır; bu nedenle toplam üreme sayısı, üreme saptanan hasta sayısını yansıtmamaktadır.

Kolonizasyon grubundaki hastaların 42 tanesi (%37,5) kolonize olduğu etken dışındaki başka bir etkenle; 11 tanesi (%9,8) kolonizasyon etkeni ile enfekte oldu. Kolonizasyon etkeniyle enfekte olan hastaların; beş tanesinin ETA kültüründe (üçü *Acinetobacter spp.*, ikisi *P. aureoginosa*), üç tanesinin idrar kültüründe (biri *Acinetobacter spp.,* biri *P. aureoginosa*, biri *K. pneumoniae*), üçünün kan kültüründe (biri kateter kültür üremesi de olan *Acinetobacter spp.,* biri kateter kültürü üremesi de olan *E. coli*, biri ise tek başına *Acinetobacter spp.*) üreme olmuştur.

4.6.1. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplarda üreyen Gram pozitif etkenlerin dağılımının karşılaştırılması

Çalışmadaki hastaların %18,2' sinde (n=41) en az bir tane Gram pozitif bakteri üremesi bildirilmiştir. En sık rapor edilen etken (n=20; %8,9) MRSE' dir. Bunu sırasıyla MRSA (n=13; %5,8) ve MSSA (n=8; %3,6) takip etmektedir.

Kolonize olan grupta 36 hastada (%87,8), kontrol grubunda beş hastada (%12,2) en az bir kez Gram pozitif bakteri üremesi vardır. Kolonizasyon grubundaki hastalarda Gram pozitif bakteri üremesi kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak fazladır ($p<0,001$) (Tablo 9a). Kolonize olan hastalarda en sık üreyen Gram pozitif etken MRSE' dir (n=17); bunu sırasıyla MRSA (n=12) ve MSSA (n=7) takip etmektedir. Kontrol grubunda da en sık saptanan Gram pozitif etken MRSE' dir (n=3); sonrasında MRSA (n=1) ve MSSA (n=1) gelmektedir. Kolonizasyon grubunda MRSE ve MRSA üreme oranı, kontrol grubuna kıyasla ayrı ayrı anlamlı biçimde daha fazladır (MRSE için $p<0,001$, MRSA için $p<0,001$) (Tablo 9a).

Tablo 9a. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona neden olan Gram pozitif bakterilerin dağılımının karşılaştırılması.

		Kolonizasyon grubu (n) (%)	**Kontrol grubu (n) (%)**	**Toplam (n) (%)**	**p**
Gram pozitif etkenler	*MRSE*	17 (%15,2)	3 (%2,7)	20 (%8,9)	**0,001**
	MRSA	12 (%10,7)	1 (%0,9)	13 (5,8)	**0,001**
	MSSA	7 (%6,3)	1 (0,9)	8 (3,6)	**0,035**
	Staphylococcus haemolyticus	1 (%0,9)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0,498
	Staphylococcus hominis	1 (%0,9)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0,498
	Pripionibacterium spp	1 (%0,9)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0,498
	Difteroid spp	1 (%0,9)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0,498
	Bacillus cereus	1 (%0,9)	0 (%0,0)	1 (%0,4)	0,498
	Toplam	**36 (%32,1)**	**5 (%4,4)**	**41 (%18,2)**	**<0,001**

MRSE: Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis*, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus.*

*Bir bebek için farklı zamanlarda veya aynı zamanda, farklı yerlerden alınan örneklerde üretilmiş birden fazla etken bulunabilmektedir.

4.6.2. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplar arasında üreyen Gram negatif sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonu etkenlerinin dağılımının karşılaştırılması

Çalışamaya alınan hastaların %19,6' sında (n=44) en az bir tane Gram negatif bakteri üremesi bildirilmiştir. Çalışmadaki hastaların tamamında en sık saptanan etken (n=12; %5,3) *A. Baumannii'* dir. Bunu sırasıyla *K. Pneumoniae* (n=10; %4,4) ve *K. Oxytoca* (n=8; %3,6) takip etmektedir.

Kolonizasyon grubunda 33 hastada (%29,4), kolonizasyon olmayan grupta 11 hastada (%9,7) en az bir kez Gram negatif bakteri üremesi vardır. Kolonizasyon grubunda, kontrol grubuna göre Gram negatif etken ilişkili enfeksiyon oranı anlamlı olarak fazla bulundu (p<0,001).

Kolonizasyon grubunda en sık üreyen etken *A. Baumanni* (n=8) ve *K. Pneumoniae'* (n=8) dir; bu etkenleri sırasıyla *K. Oxytoca* (n=7) ve *E. Coli* (n=6) takip etmektedir. Kontrol grubunda en sık üreyen etken *A. Baumannii'* (n=4) dir; ardından *K. Pneumoniae* (n=2), *S. Maltophilia* (n=2) ve *E. Faecium* (n=2) gelmektedir. *E. Coli* üremesi, kolonizasyon grubunda anlamlı olarak fazladır (p=0,014). *K. Oxytoca* üremesi de aynı şekilde kolonizasyon grubunda istatiksel olarak daha fazla görülmektedir (p=0,035). *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyon grubunda (n=8, %7,1) kontrol grubuna (n=2, %1,8) göre belirgin daha fazla olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,059). İki grup arasında diğer Gram negatif bakteri etkenlerinin üremesi açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 9b).

Tablo 9b. Kolonize olan ve olmayan gruplarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona neden olan Gram negatif bakterilerin dağılımının karşılaştırılması.

		Kolonizasyon grubu (n) (%)	**Kontrol grubu (n) (%)**	**Toplam (n) (%)**	**p**
Gram negatif etkenler	*Acinetobacter baumannii*	8 (%7,1)	4 (%3,5)	12 (%5,3)	0,253
	Klebsiella pneumoniae	8 (%7,1)	2 (%1,8)	10 (%4,4)	0,059
	Klebsiella oxytoca	7 (%6,3)	1 (%0,9)	8 (3,6)	**0,035**
	Escherichia coli	6 (%5,4)	0 (%0,0)	6 (%2,7)	**0,014**
	Stenotrophomonas maltophilia	3 (%2,7)	2 (%1,8)	5 (%2,2)	0,683
	Pseudomonas aeruginosa	3 (%2,7)	1 (%0,9)	4 (%1,8)	0,369
	Enterobacter cloacae	3 (%2,7)	0 (%0,0)	3 (%1,3)	0,148
	Serratia marcescens	2 (%1,8)	1 (%0,9)	3 (%1,3)	0,622
	Raoultella ornithinolytica	2 (%1,8)	0 (%0,0)	2 (%0,9)	0,247
	Enterobacter aerogenes	2 (%1,8)	0 (%0,0)	2 (%0,9)	0,247
	Enterococcus faecium	3 (%2,7)	2 (%1,8)	5 (%2,2)	0,683
	Toplam	**33 (%29,4)**	**11 (%9,7)**	**44 (%19,5)**	**<0,001**

*Bir bebek için farklı zamanlarda veya aynı zamanda, farklı yerlerden alınan örneklerde üretilmiş birden fazla etken bulunabilmektedir.

4.6.3. Rektal kolonize olan ve olmayan gruplarda hastane yatışları sırasında saptanan sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona yol açan mantar etkenlerinin dağılımının karşılaştırılması.

Toplam dokuz hastada (%4) mantar üremesi bildirilmiştir. Bildirilen mantarlar *C. albicans* ve *C. Parapsilosis'* tir. Kolonize olan hastaların %6,2' sinde (n=7), kolonize olmayan hastaların ise %1,8' inde (n=2) mantar üremesi bildirilmiştir. Kolonize gruptaki bu mantar üreme fazlalığı anlamlı değildi (p=0,102). Bildirilen üremelerin beş tanesi *C. albicans,* dört tanesi *C. parapsilosis* idi. Kolonize olan hastaların %2,7' sinde (n=3), kolonize olmayan hastaların %1,8' inde (n=2) *C. albicans* üremesi olmuştur. İki grup arasındaki *C. albicans* üremesindeki farklılık anlamlı değildi (p=0,683). *C. parapsilosis* üremesi bildirilen hastaların hepsi (n=4) kolonize olan hasta grubunda olup, bu farklılık anlamlı bulunmadı (p=0,060).

4.7. Kolonizasyon ve kontrol gruplarının hastane yatışı süresince antibiyotik kullanımlarının karşılaştırılması

Kolonizasyon grubunda antibiyotik kullanım süresi (ortanca 20; IQR=8-59 gün), kolonize olmayan hastalarınkinden (ortanca 6; IQR=0-19,5 gün) anlamlı şekilde daha uzundu (p<0,001). Hastaların bazılarına, birden fazla çeşitte antibiyotik kullanılmıştı. Kolonize olan hastaların %98,2' sinde (n=110) antibiyotik kullanımı varken; kolonize olmayan hastaların %56,6' sında (n=64) antibiyotik kullanımı vardı. İki grup arasındaki bu fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo 10).

Kolonizasyon öncesi antibiyotik alımına ayrı olarak bakılıp değerlendirildiğinde de kolonizasyon grubunda antibiyotik kullanımı anlamlı olarak kolonize olmayan gruptan fazla bulundu (p<0,001) (Tablo 4).

Kolonizasyon grubunda en sık kullanılan antibiyotik, %79,5 oranı (n=89) ile ampisilin idi, bunu sırasıyla %75,0 ile (n=84) gentamisin ve %53,6 ile (n=60) vankomisin takip etti. Kontrol grubunda da en sık kullanılan antibiyotikler; kolonizasyon grubundaki gibi ampisilin (%67,3; n=76), gentamisin (%60,2; n=68) ve vankomisin idi (%30,1; n=34).

Meropenem ve sefalosporin kullanımı kolonizasyon öncesi dönem için ayrı olarak değerlendirildi. Kolonizasyon grubunun kolonizee olmadan önceki meropenem

kullanımı (%31,2; p=0,087) ve sefalosporin kullanımı (%33,0; p=0,094)), kontrol grubuna göre fazla olmakla beraber istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10); ancak istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olması nedeni ile bu durumun hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Ampisilin, gentamisin, vankomisin, meropenem, sefalosporin ve kolistin kullanımının kolonizasyon grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastane yatışı süresince antibiyotik kullanımının, kolonizasyon ve kontrol gruplarındaki dağılımının karşılaştırılması.

	Kolonizasyon grubu (n) (%)	**Kontrol grubu (n) (%)**	**Toplam (n)(%)**	**p**
Ampisilin	89 (%79,5)	76 (%67,3)	165 (%73,3)	**0,038**
Gentamisin	84 (%75,0)	68 (%60,2)	152 (%67,6)	**0,018**
Vankomisin	60 (%53,6)	34 (%30,1)	94 (%41,8)	**<0,001**
Meropenem	51 (%45,5)	24 (%21,2)	75 (%33,3)	**<0,001**
Meropenem*	35 (%31,2)	24 (%21,2)	59 (%26,2)	0,087
Sefalosporin	42 (%37,5)	26 (%23,0)	68 (%30,2)	**0,018**
Sefalosporin*	37 (%33,0)	26 (%23,0)	63 (%28,0)	0,094
Kolistin	26 (%23,2)	0 (%0,0)	26 (%11,6)	**<0,001**
Siprofloksasin	7 (%6,3)	3 (%2,7)	10 (%4,4)	0,191
Amikasin	4 (%3,6)	2 (%1,8)	6 (%2,7)	0,402
Antibiyotik kullanımı	110 (%98,2)	64 (%56,6)	174 (%77,3)	**<0,001**
Antibiyotik alma*	90 (%80,4)	64 (%56,6)	154 (%68,4)	**<0,001**
Toplam antibiyotik günü	**20 (8-59)**	**6 (0-19,5)**		**<0,001**

*Kolonizasyon öncesi

**Ortanca (IQR)

5. TARTIŞMA

Mortalite, morbidite ve uzun dönem sonuçları nedeniyle YYBÜ' lerinde, geç sepsisin önlenmesi en önemli hedeflerin başında gelir. Yenidoğanlarda sepsisinin erken ve spesifik olmayan semptomları, hızlı ilerleme göstererek septik şok ve ölümle sonuçlanabildiği için şüphe varlığında zamanında antibiyotik başlanması hayat kurtarıcıdır. Semptomların özgül olmaması ve erken evrede laboratuvar bulgularının henüz oturmamış olması nedeniyle yenidoğanlarda ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotiklere gereksiz maruziyet, özellikle uzun süre kullanıldığında yeni dirençli patojenler yaratabilir. Ancak, geç sepsise neden olan çoğu patojen, çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakteri (ÇİDGNB) olmamasına rağmen, geç sepsise yol açtıklarında bu bakteriler ampirik tedavi kapsamında olmadığında mortalite riski artacaktır.

Uzun süre YYBÜ' de izlenen bağışıklık sistemi görece gelişmemiş olan yenidoğan bebeklerin bağırsaklarının dirençli bakterilerle kolonizasyonu, geç sepsis riskini artırır. Bu nedenle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan korunmada en doğru önlem, kolonizasyon riski altındaki hastaların erken saptanması, bulaşın önlenmesi ve temas izolasyonunun sağlanması için kolonize hastaların kohortlanmasıdır. Bu enfeksiyonlar arasında en korkulanlar, son basamak antibiyotiklerden olan karbapenemlere dirençli Gram negatif bakteri (KDGNB) enfeksiyonları olduğundan; özellikli hasta gruplarının hastaneye yatışlarından itibaren belli aralıklarla taranması en etkili enfeksiyon-kontrol önlemlerinden biridir.

Özellikle ESBL üreten Gram negatif bir patojenin neden olduğu geç sepsis tedavisinde, karbapenemlerin zamanında kullanılması gerekir [100]. Ancak artan karbapenem direnci, eldeki son seçenek olan kolistinin kullanımı da zaman zaman gündeme getirmektedir. Bu nedenle karbapenem dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon, son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin kabusu haline gelmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde rektal kolonizasyon taramasının iki önemli amacı vardır:

1. Çoklu ilaç dirençli Gram negatif patojenlerle kolonizasyonu olan yenidoğanlarda gelişen hastane enfeksiyonlarına doğru ve etkin ampirik antibiyotik tedavisinin seçilmesi

2. Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerle hastane enfeksiyonlarının veya salgınlarının bebekler arasında horizontal geçişinin önlenmesi [260]**.**

Aslında "kolonizasyon", bir bebekte doğumdan hemen sonra meydana gelen doğal bir süreç olmasına rağmen, zaman zaman bu masum sömürgeciler belli koşullar ortaya çıktığında enfeksiyonlara neden olan ajanlar haline gelebilirler. Bu nedenle, üçüncü basamak başvuru merkezi olan hastanemizde, rutin olarak YYBÜ' de gelişebilecek enfeksiyonlara karşı rektal kolonizasyon taraması yapılmaktadır ve kolonizasyon taramasında pozitif bulunan bebekler izole edilerek takip edilmektedir.

Çalışmamızın kapsadığı üç yıllık dönemde, kolonize olan hastaların ortalama gebelik haftası ortanca 35,1 (IQR=29,8-39,0) hafta olarak bulundu. Ancak bu sonuç, kontrol grubu kolonize grubun gebelik haftalarına göre eşleştirilerek oluşturulduğundan kontrol grubununkinden (ortanca 35,1 hafta; IQR=30,7-38,6) farklı değildi. Literatürde çeşitli karbapenem dirençli Gram negatif bakteri kolonizasyonu olan ve olmayan grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda, düşük gebelik haftasının kolonizasyon için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir [100] [203]. Ancak bizim çalışmamızın tasarımı nedeniyle kolonizasyon grubu ile kontrol grubunun gebelik haftalarını karşılaştırmak doğru değildir.

Literatürde YYBÜ' de yatan yenidoğanların yaşamın ilk haftasında %52-83 oranında ampisiline dirençli Gram negatif mikroorganizmalarla kolonize olduğu gösterilmiştir [203]. Bu nedenle EMR ve doğum şekli gibi erken perinatal faktörlerin kolonizasyon için risk yaratabileceğini düşünmek mantıklıdır. Ancak çalışmamızda, doğum şekli ile bebeğin rektal kolonizasyonu arasında bir ilişki saptamadık (p=0,744). Ancak YYBÜ' de yatan bebeklerde karbapenem dirençli *Enterobactericeae* ile kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen prospektif bir çalışmada, kolonize olan grupta sezaryan ile doğum oranının istatiksel olarak anlamlı olmasa da fazla olduğu bildirilmiştir [6]. Erken sepsisli yenidoğanlarda yapılan erken kolonizasyon risklerini araştıran bir çalışmada ise, vajinal doğumun rektal *E. Coli* kolonizasyonu riskini 4 kat artırdığı bulunmuştur [203].

Çalışmamızda KDGNB kolonizasyonu olan hastaların sekiz tanesi (%7,1), kolonize olmayan hastaların ise dokuz tanesi (%8) ölmüştür (p=0,816). Kolonize grupta ölen hastalardan sadece bir tanesi kolonizasyon etkeni olan *Acinetobacter baumannii*' ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu nedeniyle exitus olmuştur. İstatiksel olarak anlamlı

olmasa da kolonize olan grupta kanıtlı ve klinik sepsis nedeniyle exitus oranı (%62,5), kolonize olmayan gruba (%37,5) göre daha fazla bulunmuştur (p=0,499). Hastanemizde 2013 yılında sekiz aylık periyodu kapsayan çocuklarda ve yenidoğanlarda yapılan prospektif vaka-kontrollü yapılan başka bir çalışmada kolonize grubun exitus oranı %5; kolonize olmayanların %2 bulunmuştur ancak p=0,195 olup hiçbir ölüm nedeni KDGNB ile ne kolonizasyon ne de enfeksiyon ile ilişkili bulunmamıştır [2]. Bu oranın bizim çalışmamıza göre az olmasının nedeni bizim çalışma süremizin üç yıl, söz konusu çalışmanın süresinin sekiz ay olması olabilir. Pediatri ve yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan bir retrospektif vaka-kontrol çalışmasında da toplam 85 tane karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) ile rektal kolonize olan hastadan dört tanesi KDKP sepsisi nedeniyle exitus olmuştur (%4,7) ancak anlamlılığından bahsedilmemiştir [12]. Bizim çalışmamızda KDKP etkeniyle exitus olan hasta bulunmamaktadır.

5.1. Kolonizasyon Sıklığı, Etkenleri ve Süresi

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Hastanesi YYBÜ' ne üç yıllık süreçte yatan 843 hastadan112 hastada (%13,3) KDGNB' lerle rektal kolonizasyon saptanmıştır. Literatürdeki konuyla ilgili çalışmalara bakıldığında, KDGNB kolonizasyonlarının toplu olarak incelenmesinden ziyade, bu kolonizasyon etkenlerinin alt gruplarına ayrılarak (KDE ya da KDKP kolonizasyonu) incelendiği çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda üç yıllık süreçte yatan hastaların %5,7' si *A. baumannii* ile; %5,1' i *P. aeruginosa* ile; %1,1' i *K. pneumoniae* ile kolonize olmuştur. Tüm *Enterobactericeae* ailesi (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*) olarak bakıldığında üç yıllık rektal kolonizasyon oranı %2,0 idi. Karbapenem dirençli *Enterobactericeae* ailesi kolonizasyon etkenlerinin %60' ı *K. pneumoni*ae, %33,3 ü *E. coli* ve %6,7 si *E. aerogenes* idi. Görüldüğü gibi çalışmamızda bulunan en sık kolonizasyon etkeni *A. baumannii*' dir. Hastanemizde 2013 yılında çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prospektif vaka-kontrollü haftalık tarama yapılan sekiz aylık süreci kapsayan başka bir çalışmada karbapenem dirençli Gram negatif bakteri ile kolonizasyon oranı %23 bulunmuştur [2]. Bu bulgular ışığında, hastanemizde kolonizasyon oranının son yıllarda önemli ölçüde azaldığı söylenebilir. Ayrıca 2013 yılında yürütülen bu çalışmada kolonizasyon etkenleri bu süreçte taranan tüm

çocuklarda bakıldığında sırasıyla; *Pseudomonas spp* (%9,3) (*P. aeruginosa* için %8,5), *A. baumannii* (%7,2), *K. pneumoniae* (%7), *Stenotrophomonas maltophilia* (%3,9), *E. coli* (%1,4) ve *Enterobacter spp* (%1,3) şeklinde belirtilmiştir. Buna göre genel olarak *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* ve *K. pneumoniae* kolonizsyonu çalışmamızda daha az orandadır. Yenidoğan ve çocuk hastaları kapsayan kesitsel bir çalışmada ise YYBÜ' de bulunan hastaların %9,9' unun (n=533) KDGNB ile kolonize olduğu gösterilmiştir [10]. Bu çalışmanın tasarımı farklı olsa da, sadece yenidoğan yoğun bakımları içerdiği ve KDGNB' lerin hepsinin kolonizasyonunu ele aldığı düşünülürse kolonizasyon oranının bizim bulgularımıza benzer olması dikkat çekmektedir.

Bizim çalışmamızda karbapenem dirençli *Enterobactericeaea* (KDE) kolonizasyonu %2 olarak bulundu. Yetişkinlerde dört aylık bir periyodu içeren, prospektif bir çalışmada, hastaların %19,5' inin KDE ile rektal kolonize olduğu belirtilmiştir [261]. Yetişkinlerde yapılan KDE kolonizasyonu ile ilgili başka bir kohort vaka-kontrol çalışmada ise hastaların %5,4' ünün KDE ile kolonize olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada taramalar ilk olarak hastanın hastaneye yatışından iki gün sonra, sonrasında haftalık olarak yapılmıştır [159]. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda prospektif yapılan KDE ile kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen başka bir çalışmada hastaların %8,7' sinin (n=26) KDE ile kolonize olduğu gösterilmiştir. Çalışmada numunelerin doğumdan sonraki 24 saat içinde, üçüncü günde ve onuncu gün ya da taburcu olduğu gün (hangisi önce ise) olmak üzere üç tane olacak şekilde toplandığı belirtilmiştir. Bu çalışmada kolonizasyon etkeni en sık *Klebsiella pneumoniae* (%6), sonrasında da *Citrobacter* (%1,3), *E. coli* (%0,7) ve *Enterobacter spp* (%0,7) olarak gösterilmiştir (Singh vd., 2018). Çalışmamıza göre *Klebsiella pneumoniae* ile rektal kolonizasyon oranı daha yüksektir ve en sık rektal kolonizasyon etkeni de farklılık göstermektedir [6].

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyonda bakteri ailesinin alt tiplerine bakıldığında; hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki çalışmalarda en sık etkenin *K. pneumoniae* olduğu görülmektedir. Yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerindeki prospektif gözlemsel 25 aylık süreci kapsayan karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae'* lerin (KDKP) rektal kolonizasyonu ile ilgili bir çalışmada, hastaların (n=226) %72,6' sı KDKP ile rektal kolonize olduğu saptanmıştır. Bu

çalışmadaki taramaların hastanın yoğun bakım yatışında, dördüncü, yedinci günlerinde ve sonrasında haftalık olarak yapıldığı belirtilmiştir [199]. Bu oran, hem diğer çalışmalardaki hem de bizim çalışmamızdaki KDKP ile kolonizasyon (%1,1) oranından oldukça yüksektir. Görüldüğü gibi yetişkin çalışmalarında hastaların kolonize olma yüzdeleri çok farklılık göstermektedir. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde dört yıllık bir süreçte yürütülen bir diğer retrospektif vaka-kontrollü çalışmada; toplam 2805 hastanın (1671 hasta YYBÜ' de ve 1134 hasta ÇYBÜ' de) %3,03' üKDKP ile rektal kolonize olmuştur. Araştırma boyunca YYBÜ' nde yatan hastaların %2,6' sı ve araştırma boyunca ÇYBÜ' nde yatan hastaların %3,6' sı bu hastaları oluşturmaktadır. Çalışmadaki tarama sıklığı, hastaneye yatışta ve sonrasında haftada bir olarak belirtilmiştir [12]. Bu oran, bizim çalışmamızdaki KDKP ile rektal kolonizasyon (%1,1) oranından fazladır; ancak bu çalışmanın süresi daha uzun olup hasta grubuna yenidoğan grubu dışında çocuklar da dahil edilmiştir. Çocuk hastalarda beş aylık periyotta karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen prospektif vaka-kontrol olan bir çalışmada hastaların %29,5' inin KDKP ile rektal kolonize olduğu görülmüştür [198].

Çalışmaların geneline bakıldığında; çocuk hastalarda ÇİDGNB' ler ile kolonizasyon, yenidoğan hastalara göre genel olarak daha fazla gösterilmiştir. Örneğin Ulukılıç ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptığı çalışmada KDKP ile rektal kolonize olma oranı %29,5 bulunmuştur [198]. Singh ve arkadaşlarının yenidoğan bebeklerde yaptıkları çalışmada KDE ile rektal kolonizasyon oranı %8,7 olarak belirtilmiş olup sadece KDKP olarak bakıldığında oran %6 olak görülmüştür [6]. Oliveira ve arkadaşlarının yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada, KDGNB ile rektal kolonizasyon oranı %9,9 idi [10]. Aktürk ve arkadaşlarının YYBÜ ve ÇYBÜ' de KDKP ile rektal kolonizasyonu inceleyen çalışmada; kolonizasyon oranı çocuklarda %3,6 iken yenidoğanlarda %2,6 idi [12]. Bunun nedeni, çocuk hastaların potansiyel risk faktörlerine daha fazla maruziyeti olabilir (Ör: daha önceden hastane yatışı, yoğun bakım yatışı, antibiyotik kullanımı, komorbid hastalık varlığı-örneğin malignite- gibi).

Çalışmamızda hastaların ilk kolonize oldukları gün ortanca 27,5 gün (IQR: 18,0-49,3), kolonizasyon süresi ortanca 14 gün (IQR: 7,0-29,8) olarak saptandı. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada; KDE ile kolonizasyon süresi çalışmamızla benzer olarak ortanca 11 gün (IQR:1-140) olarak görülmüştür [159]. Yetişkin ve çocuk yoğun bakım

ünitelerinde yapılan bir çalışmada KDKP ile ortalama kolonizasyon süresi ise ortalama 9,1 gün (±5,1) olarak gösterilmiştir [199]. Klonizasyon süresinin daha kısa olmasının nedeni, bu çalışmada incelenen etken spektrumunun (sadece KDKP) darlığı olabilir. Çocuk hastalarda yapılan başka bir çalışmada da KDKP kolonizasyonu olması için geçen süre ortanca 12 gün (IQR: 3-52) olup çalışmamızın sonucuna benzer bir sonuçtur [198]. Hastanemizde daha önceden ÇYBÜ ve YYBÜ' de yapılan KDGNB ile kolonizasyonu inceleyen çalışmada; KDGNB ile ilk kolonize olma zamanı hastaneye kabulden sonra ortanca 10 gün (IQR: 1-116), kolonizasyon süresi ise ortanca 8 gün (IQR: 1-160) olarak gösterilmiştir [2]. Araştırmanın yapıldığı popülasyonda pediatrik yaş grubu dahil olmuş olsa da; bu durum, hastanemizde ilk kolonizasyon gününün eskiye nazaran daha geç ve toplam kolonizasyon süresinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

5.2. Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri Kolonizasyonu Etkeni ile Enfekte Olma Oranı

Çalışmamızda kolonize hastaların %9,8' i kolonizasyon etkeni ile enfekte oldu. Kolonize hastaların %7,1' inde *A. baumannii*, %7,1' inde *K. pneumoniae,* %6,3' ünde *K. oxytoca* etkeni üremiştir. Kolonize hastaların %28,9' unda geç sepsis, %7,1' inde santral kateter ilişkili sepsis, %3,6' sında göbek kateteri ilişkili sepsis, %6,2' sinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişmiştir. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada, kolonize hastaların %28,2' sinin KDKP ile enfekte olduğu saptanmıştır (YYBÜ grubunda %18,1; ÇYBÜ grubunda %39,1). Çocuk hastaların yenidoğana göre daha fazla enfekte olmasını, altta yatan ciddi hastalığın ÇYBÜ' nde yatan hastalarda daha komplike olabileceği şeklinde açıklamışlardır [12]. Ancak bu çalışmanın yenidoğanlardaki sonucu da bizim çalışmamızdaki KDKP ile enfekte olma oranına (%7,1) göre belirgin olarak yüksektir. Hastanemizde daha önce 2013 yılında sekiz aylık bir periyotta çocuk ve yenidoğan hastalarda yapılan çalışmada ise, KDGNB ile kolonize hastaların %3,4' ünde KDGNB enfeksiyonunun geliştiği gösterilmiştir [2]. Bu çalışmada kolonizasyon oranı, şimdiki çalışmamıza nazaran belirgin yüksek olmasına karşın kolonizasyon etkeniyle enfekte olma oranı bizim çalışmamıza göre (%9,8) oldukça düşüktür. Bu sonucun bizim çalışmamızın üç yıllık daha uzun bir periodu kapsamasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Pediatrik hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada ise kolonize

hastaların %3,4 ünde (n:3) KDKP enfeksiyonu bildirilmiştir [198]. Bu oran bizim çalışmamızdaki KDKP ile enfekte olma oranı ile kıyaslandığında (%7,1) daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin mevcut çalışmanın beş aylık süreci kapsarken bizim çalışmamızın üç yıllık bir süreci kapsaması olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Kolonizasyon Etkeni ile İlişkili Risk Faktörleri

5.3.1. İnvaziv işlemler

Çalışmamızda invaziv girişimlere maruziyet; doğumda entübasyon, invaziv ventilasyon, penröz diren, kolostomi, periferik ve santral venöz kateter, umbilikal kateter, mesane sondası, göğüs tüpü varlığı, periton diyalizi yapılması olarak tek tek incelendi. Literatüre bakıldığında; bazı çalışmaların invaziv işlemleri benzer şekilde ayrı ayrı ele aldığı, bazı çalışmaların ise invaziv işlemlere maruziyeti genel olarak ele aldığı görülmektedir. Yetişkin hastalarda yapılan bir retrospektif vaka-kontrol çalışması, invaziv girişimlerin KDKP ile kolonizasyon ve enfeksiyonun her ikisi ile de ilişkili olduğunu göstermiştir [163]. Başka bir yetişkin hastalarda, retrospektif vaka-kontrol olarak yapılan çalışmada ise invaziv girişimlerin KDKP ile kolonizasyon riskini 5,73 katına çıkardığını gösterilmiştir [162]. Yetişkinlerde retrospektif vaka-kontrol olarak yapılan KDE kolonizasyonu ile ilişkili faktörlerin incelediği bir çalışmada; kolonize hastalarda invaziv alet kullanımı 3 kat fazla bulunmuştur [227].

5.3.1.1. Ventilasyon uygulamaları

Çalışmamızda doğumda entübasyon, invaziv ve/veya noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanması invaziv ve noninvaziv ventilasyon süresinin uzunluğu kolonize hastalarda daha yüksek oranda bulunup sonuçlar anlamlı çıkmıştır. Doğumda entübasyon, kolonize hastaların %45,5’ inde, kolonize olmayan hastaların ise %28,3’ ünde mevcuttu. Kolonize hastaların %40,2’ si, kolonize olmayan hastaların ise %1,8’ i yedi günden uzun süren invaziv mekanik ventilasyon almıştı. Kolonize hastaların %57,1’ inde, kolonize olmayan hastaların ise %35,4’ ünde noninvaziv ventilasyon uygulanmıştı. Kolonize hastaların %31,2’ si, kolonize olmayan hastaların %16,8’ i yedi günden uzun süre noninvaziv mekanik ventilasyon almıştı. Kolonize hastaların %42’ sinde, kolonize olmayan hastaların %21,2’ sinde HHHFNC kullanılmışdı. Kolonize hastaların toplam mekanik ventilasyon süresi ortalama 20,9 gün (±38,3), kolonize olmayan hastaların ortalama 6 gün (±15,3) olarak hesaplandı. Göğüs tüpü ile kolonizasyon arasındaki ilişkiye de bakıldı ancak anlamlı bulunmadı. Yetişkinlerde KDE ile rektal kolonizasyon ile ilgili yapılan bir çalışmada; kolonize hastaların %46’ sında, kolonize olmayan hastaların %14’ ünde mekanik ventilasyon uygulanmış olup

çoklu analize alındığında OR: 11,5 bulunmuştur [159]. Bizim çalışmamızda kolonize hastalarda yedi günden uzun süre invaziv ventilasyon kullanım yüzdesi (%40,2) ile bu çalışmadaki mekanik ventilasyon kullanım yüzdesi benzerdir. Yetişkin hastalarda retrospektif vaka-kontrollü olarak yapılan bir çalışmada; trakeostomi KDKP ile kolonizasyon için risk faktörü olarak bulunmuştur (OR: 4,97) [162]. Pediatrik ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yapılan bir çalışmada KDKP ile kolonize hastaların %78,7' sinde entübasyon/mekanik ventilasyon olduğu saptanmıştır [12]. Bu değer, çalışmamızdaki invaziv mekanik ventilasyon oranından (%40,2) daha yüksektir. Ancak bizim çalışmamızdaki veriler, yedi günden uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon kullanımını kapsamaktadır. Hastanemizde 2013 yılında çocuk ve yenidoğan hastalarda yapılan bir çalışmada; KDGNB ile kolonize hastaların %47' sinde, kolonize olmayan hastaların %12,6' sında endotrakeal tüp öyküsü vardır [2]. Bu açıdan bakıldığında; bizim çalışmamızın sonuçları, hastanemizde yapılan daha önceki çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Yenidoğan ve pediatrik hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerinin incelendiği başka bir çalışmada da; kolonize hastaların (%38,6) kolonize olmayan hastalara (%32,3) göre daha fazla entübe edildiği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, bu çalışmada da kolonize hastalarda (%37,3) kolonize olmayan hastalara (%32,8) göre daha fazla mekanik ventilasyon uygulandığı gösterilmiştir [198]. Bizim çalışmamızdaki doğumda entübasyon oranı da invaziv ventilasyon kullanım oranı da daha fazladır, bunun nedeni bizim sadece KDKP değil de daha geniş olarak KDGNB ile olan kolonizasyonları incelememiz olabilir Yenidoğan bebeklerde KDE ile kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen başka bir çalışmada, kolonize hastaların %19,2' sinde ventilasyon aleti kullanım öyküsü bulunurken, kolonize olmayan hastaların %6,2' sinde ventilasyon aleti kullanımının mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KDE ile rektal kolonizasyon oranı ventilatör kullanılan hastalarda 3,6 katına çıkmaktadır [6].

5.3.1.2. Kateter kullanımı

Çalışmamızda PSVK (periferik santral venöz kateter), umbilikal kateter, santral kateter varlığı ve bunların kullanım süreleri kolonize hastalarda daha fazla oranda gösterilmiş ve sonuçlar anlamlı çıkmıştır. Kolonize olan hastaların %33,9' unda, kolonize olmayan hastaların %18,6' sında santral kateter kullanım öyküsü

bulunmaktadır. Kolonize hastaların %56,3' üne, kolonize olmayan hastaların ise %32,7' sine UVK takıldığı görülmüştür. Kolonize hastalarda UVK kullanım süresi ortalama 5,8 gün (±6,1), kolonize olmayan hastalarda ortalama 2,7 gün (±4,9) olarak görüldü. Santral kateter kullanım süresi ise kolonize hastalarda ortalama 16,8 (±34,3) gün, kolonize olmayan hastalarda ortalama 6,7 (±18,2) gün olarak görüldü. Toplam kateter günü kolonize hastalarda ortalama 23 (±38,1) ve kolonize olmayan hastalarda ortalama 9,5 (±21,6) gün olarak hesaplandı. Kolonize olan hastalardaki bu fazla oran ve süre anlamlı çıkmıştır. Benzer şekilde mesane sondası varlığı da kolonize hastalarda (%14,3) kolonize olmayanlara (%1,8) göre anlamlı şekilde daha fazla oranda bulundu. Yetişkinlerde retrospektif vaka-kontrollü yapılan bir çalışmada KDE ile kolonizasyon/enfeksiyonda santral venöz kateter kullanımının KDE ile rektal kolonizasyonu 5,7 kat arttırdığı gösterilmiştir [197]. Yetişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmada üriner kateter varlığı KDKP ile kolonizasyonu 4,69 kat arttırmaktadır [162]. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili başka bir çalışmada kolonize hastalarda (%45) santral venöz kateter kullanımı kolonize olmayan hastalara (%18) göre anlamlı olarak daha fazladır [159]. Aynı çalışmada KDE ile kolonize olan hastalarda üriner kateter kullanımı %48, kolonize olmayan hastalarda %29 olarak gösterilmiştir [159]. Bu oranlar, bizim çalışmamızın sonuçlarından oldukça fazladır. Ancak, YYBÜ' de izlenen hastalarda santral venöz kateter için öncelikle umbilikal kateter tercih edilmesi ve üriner kateteter takma endikasyonlarının yetişkinlere göre sınırlı olması makul bir karşılaştırma yapmaya izin vermemektedir. Pediatri ve yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan başka bir çalışmada; KDKP ile kolonize hastaların %78,7' sinde santral venöz kateter, %32,8' inde üriner kateter kullanım öyküsü bulunmaktadır, çalışma anlamlılığını kolonize olan ve enfekte olan hastalardaki kateter kullanımına göre yaptığı için bizim çalışmamızla karşılaştırılabilecek bir anlamlılık değeri verilmemiştir [12]. Bu çalışma pediatri hastalarını içerdiği için sonuçları da, bizim çalışmamızın sonuçlarından belirgin olarak daha yüksektir. Hastanemizde daha önce çocuk ve yenidoğan hastalardan bildirilen çalışmada: KDGNB ile kolonize hastaların %21' inde, kolonize olmayan hastaların %2' sinde kateter kullanımı; kolonize yenidoğanların %18' inde, kolonize olmayan yenidoğanların %2' sinde umbilikal kateter bulunduğu; kolonize hastaların %24' ünde, kolonize olmayan hastaların ise %11' inde üriner kateter bulunduğu raporlanmıştır ve bu fark anlamlı olarak gösterilmiştir [2]. Bu çalışmadaki umbilikal

kateter kullanımı hem kolonize grupta hem de kontrol grubunda az olması, bahsi geçen çalışmanın süresinin daha kısa olması ve daha az yenidoğan hasta içermesi ile alakalı olabilir. Bu çalışmada da, pediatrik hasta grubunu kapsadığı için üriner kateter kullanımı bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Yenidoğan ve pediatrik hasta grubunda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen çalışmada kolonize hastalarda (%9,6) santral venöz kateter kullanımı kolonize olmayan hastalara (%8,1) göre daha fazladır. Benzer şekilde kolonize hastalarda (%7,2) üriner kateter varlığı kolonize olmayan hastalardan (%5,1) fazladır [198]. Çalışmamızda da oranlar farklı olmakla birlikte, KDGNB ile kolonize olan hastalarda SVK ve üriner kateter kullanımı daha fazla görülmüştür.

5.3.1.3. Kolostomi varlığı

Çalışmamızda Evre 2 ve üstündeki NEK oranı, kolonize hastalarda daha sık görülmüştür (%8,9' a karşı %4,4) Bu hastalara çoğunlukla kolostomi ve/veya penröz diren uygulanmıştır. Çoklu analizde kolostomi ve/veya penröz diren varlığının yenidoğanda KDGNB ile kolonizasyon riski 4,2 katına çıkardığı bulunsa da bu sonuç yeterli istatistiki anlamlığa ulaşmamıştır. Anlamlılığın zayıf olmasının, bu parametreye sahip hasta sayısının yetersizliğine bağlı olduğu düşünüldü. Benzer olarak, yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada KDKP ile kolonize hastalarda (%25) kolonize olmayan hastalara (%8,1) göre daha fazla abdominal kateterin veya kolostominin mevcut olduğu gösterilmiştir [199]. Yenidoğan ve çocuk hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörleriyle ilgili başka bir çalışmada, istatiksel olarak anlamlı olmasa da kolonize hastaların hiçbirinde kolostomi olmadığı; kolonize olmayan hastaların %1,5' inde (n=3) kolostomi bulunduğu belirtilmiştir(p=0,558) [198].

5.3.2. Beslenme ile ilgili faktörler

Çalışmamızda orogastrik sonda kullanımı KDGNB kolonizasyonu için belirgin bir risk faktörü olarak görülmüştür. Kolonize hastaların %80,4' ünde kolonize olmayan hastaların %43,4' ünde orogastrik sonda kullanımı vardır ve orogastrik sonda kullanımı KDGB ile kolonizasyonu 4,72 katına çıkarmaktadır. Kolonize olan hastalarda parenteral beslenme varlığı ve süresi anlamlı şekilde daha yüksektir ve

kolonize hastaların %49,1' i, kolonize olmayan hastaların ise %24,8' i yedi günden fazla süre TPN almıştır. Kolonize hastalarda TPN süresi ortanca 6,5 gün (IQR=0-17,8), kolonize olmayan hastalarda ise ortanca 0 gündür (IQR=0-6,5). Kolonize hastalarda tam enteral beslenmeye geçiş ortanca 9 günde (IQR=4-17), kolonize olmayan hastalarda ortanca 3 günde (IQR=2-9) görüldü. Karbapenem dirençli Gram negatif bakteri ile kolonize olmayan hastalarda, anne sütü ile beslenme (%60,2) kolonize olan hastalardan (%34,8) anlamlı şekilde daha fazladır. Benzer şekilde, yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmada; KDKP ile rektal kolonize olan hastaların (%50) kolonize olmayan hastalara (%27,4) göre daha fazla parenteral beslendiği gösterilmiştir [199]. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızdaki yedi günden uzun süreli TPN kullanımı sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakımdaki hastalarda yapılan başka bir çalışmada yine benzer bir sonuç saptanmıştır. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile kolonize hastaların %50,8' i TPN ile beslenmiştir [12]. Hastanemizde önceki yıllarda yapılan çalışmada da mevcut çalışmamızın sonuçlarını destekleyecek şekilde, çocuk ve yenidoğan olan KDGNB ile kolonize hastaların %63' ünde, kolonize olmayan hastaların %11' inde nazogastrik tüp kullanımı saptanmış; yenidoğanlar ayrı olarak incelendiğinde nazogastrik tüp kullanımı kolonizasyon riskini 6,7 katına çıkardığı bulunmuştur [2]. Çalışmamıza göre daha az hasta içeren yenidoğan ve çocuklarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada ise, orogastrik sonda kullanımı açısında belirgin fark bulunmamıştır[198]. Yenidoğan bebeklerde KDE ile kolonizasyondaki risk faktörlerinin incelendiği başka bir çalışmada da kolonize hastalar (%42,3) kolonize olmayan hastalara (%33) göre daha fazla oranda nazogastrik tüp ile beslendiği ve nazogastrik tüp ile beslenme KDE ile kolonizasyon riskini 5,4 katına çıkardığı saptanmıştır [6]. Çalışmamızın sonucuna benzer olarak, kolonize hastaların hiçbiri anne sütü ile beslenmezken kolonize olmayan hasaların %15,7' si anne sütü ile beslenmiştir [6].

5.3.3. Antibiyotik kullanımı

Çalışmamızda KDGNB ile kolonize hastaların kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımı %80,4; kolonize olmayan hastaların antibiyotik kullanımı %68,4 olarak bulundu ve kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımının kolonizasyon riskini 2,44

katına çıkardığı gösterildi. Kolonize hastalarda ampisilin kullanımı (%79,5), gentamisin kullanımı (%75), vankomisin kullanımı (%53,6), sefalosporin kullanımı (%37,5), meropenem kullanımı (%45,5) ve kolistin kullanımı (%23,3) anlamlı şekilde daha fazla saptandı. Siprofloksasin ve amikasin kullanımı da oran olarak kolonize hastalarda daha fazla olmakla birlikte anlamlı değildi. Toplam antibiyotik kullanım süresi kolonize hastalarda ortanca 20 gün (IQR=8-59), kolonize olmayan hastalarda 6 gün (IQR=0-19,5) olarak saptandı ($p<0,001$). Literatürde yetişkinlerde retrospektif vaka-kontrollü yapılan bir çalışmada KDKP ile kolonizasyonda antibiyotik kullanımının bağımsız bir risk faktörü olarak riski 4,4 katına çıkardığı gösterilmiştir [262]. Yetişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmaya göre de antibiyotik kullanımı KDKP ile kolonizasyon riskini 5,76 katına çıkardığı saptanmıştır [162]. Yetişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada da KDE ile kolonizasyon/ enfeksiyonda antibiyotik kullanımı riski 3,3 katına çıkardığı gösterilmiştir [197]. Bu risk arttırma miktarının çalışmamıza göre daha fazla olmasının nedeni, bu çalışmaların yetişkin grupta yapılması ve daha önceden de antibiyotik kullanılmış olması olabileceği düşünüldü. Diğer bir yetişkin çalışmasında KDE ile kolonize hastaların %92' sinde, kolonize olmayan hastaların %68' inde antibiyotik kullanımı gösterilmiş ve kolonize hastalarda ortalama antibiyotik kullanımı 53,9 (±52,4) gün, kolonize olmayan hastaların ortalama antibiyotik kullanımı 14,4 (±30,5) gün olarak belirtilmiştir ve bu farklılık anlamlı olarak gösterilmiştir [159]. Çalışmamızdaki bebekler daha yeni doğmuş olduğundan antibiyotik kullanım süreleri yetişkinlerden daha az olmakla birlikte, kolonize hastalarda daha uzun süreli antibiyotik kullanımının olması benzerdir. Vankomisin kullanımı da çalışmamızdaki oranlara benzer şekilde kolonize hastalarda (%69) kolonize olmayan hastalara (%30) göre anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur [159]. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili başka bir çalışmada; kolonize olan hastaların %92,3' ünde, kolonize olmayan hastaların ise %75' inde antibiyotik kullanımı mevcuttur, antibiyotik kullanımı kolonize olan hastalarda kolonize olmayan hastaların dört katıdır [227]. Yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde KDKP' lerin rektal kolonizasyonu ile ilgili bir çalışmada; kolonize hastalarda kullanılan antibiyotik çeşitlerinden istatiksel olarak anlamlı olanlarına bakıldığında çalışmamızdaki ile benzer şekilde kolonize hastalarda (%92,1) karbapenem kullanımının kolonize olmayan hastalardan (%69,4) daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca KDKP ile kolonize hastalardaki (%36) kolistin kullanımı da kolonize olmayan hastalardan

(%9,7) daha fazladır; aminoglikozid kullanımı için de aynı durum söz konusudur. Kolonize hastaların ortalama antibiyotik kullanımı ise 2,7 (±1,0) gün, kolonize olmayan hastaların 2,2 (±0,7) gün olarak hesaplanmıştır, fark az olmakla beraber istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir [199]. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise KDKP ile kolonize hastaların (%52,4) çalışmamıza benzer olarak karbapenem kullanımı daha fazladır. Sefalosporin, aminoglikozid, kolistin kullanımı da incelenmiş olup istatiksel anlamlı sonuçlar çıkmamıştır [12]. Hastanemiz çocuk ve yenidoğan bölümlerinde daha önceden yapılan çalışmada; şimdiki sonuçlarımızı benzer olarak KDGNB ile kolonize hastaların %88' inde, kolonize olmayan hastaların %71' inde antibiyotik kullanımı bulunmuştur ve bu sonuç anlamlı olarak belirtilmiştir. Antibiyotik kullanım süresi de çalışmamıza benzer şekilde kolonize hastalarda ortanca 26 gün (IQR=0-269), kolonize olmayan hastalarda ise 10 gün (IQR=0-168) olarak raporlanmıştır [2]. Buna göre genel olarak, hastanemizde antibiyotik kullanım süresinin azaldığı izlenimi oluşmuştur. Çalışmamızdakine benzer olarak bu çalışmada da, kolonize hastalarda karbapenem kullanımı (%46) ve vankomisin kullanımı (%45), kolonize olmayan hastalardaki karbapenem kullanımı (%12) ve vankomisin kullanımından (%10) daha fazladır. Aynı çalışmada, karbapenem kullanımının kolonizasyon riskini 3,7 katına çıkardığı saptanmıştır [2]. Yenidoğan ve çocuk hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini inceleyen başka bir çalışmada; antibiyotik kullanımı açısından kolonize olan (%81,9) ve olmayan (%78,8) hastalar arasında bir farklılık bulunmamaktadır; ancakistatiksel anlamlı değildir. Bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde kolonize hastalarda (%47) karbapenem kullanımı kolonize olmayan hastalardan (%25,8) daha fazladır. Ayrıca karbapenem kullanımının kolonizasyon riskini 2,3 katına çıkardığı görülmüştür. Kolonize hastaların antibiyotik kullanım süresi ortanca 16 gün (IQR=5-56), kolonize olmayan hastaların ise 11,5 gündür (IQR=1-69) [198]. Kolonize hastalarda antibiyotik kullanım süresi daha fazla olmakla birlikte çalışmamıza göre daha azdır, bunun nedeni incelenen grubun sadece Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumonie* ile kolonize olan hastalar olması ya da hasta sayısının daha az olması (kolonize hasta sayısı=83) ile ilgili olabilir. Yenidoğan bebeklerde vaka-kontrol olarak yapılan bir çalışmada; KDE ile kolonize hastaların %69,2' sinde (n=18), kolonize olmayan hastaların ise %16,8' inde (n=46) antibiyotik kullanımının olduğu gösterilmiştir [6]. Bizim çalışmamıza göre çok daha az

antibiyotik kullanımı görülmesinin nedeni çalışmadaki hasta sayısının daha az olması, çalışmaların tasarımlarının farklı olması veya hastaların primer hastalıklarının farklılığı olabilir. Bu çalışmaya göre antibiyotik kullanımı KDE ile rektal kolonizasyonu 11,2 katına çıkarmaktadır [6]. Ancak literatürdeki birçok çalışmada, antibiyotik kullanımınının kolonizasyon öncesi ve sonrası olup olmadığı belirtilmeksizin değerlendirme yapıldığı görülmektedir. Bu durum sağlıklı bir karşılaştırma ve yorum yapmayı engellese de, görüldüğü gibi tüm yaş grupları için antibiyotik kullanımının ve kullanım süresinin kolonizasyon ile büyük bir ilişkisi bulunmaktadır. Çalışmaların birçoğunda kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımı olarak ayrı değerlendirme yapılmamıştır. Bu nedenle kolonizasyon varlığının kendisinin de uzun süreli antibiyotik kullanımını artırabileceği düşünülmelidir. Ancak genel olarak bakıldığında antibiyotik kullanımının karbapenem dirençli bakterilerin rektal kolonizasyonunu arttırdığı görülmektedir. Böylece antibiyotik kullanımı ilaç dirençli suşların çoğalmasına ve onların dominant suş haline gelmesine yol açmaktadır [263]. Örneğin; glikopeptid grubu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı gram pozitif bakterileri önemli ölçüde inhibe eder ve bu da gram negatif bakteri mutasyonuna ve ilaç direncine neden olabilir [264]. Gram pozitif bakteriler baskılandığında Gram negatif bakteriler ön plana çıkarak mutasyon oranlarını ve karbapenemaz yayılımını artırır ve bu da KDKP enfeksiyonlarını arttırır [265].

5.3.4. Cinsiyet

Çalışmamızda KDGNB ile kolonize hastalarda erkek cinsiyet (%65,2) kolonize olmayan hastalara (%34,8) göre daha fazla saptanmıştır. Erkek hastalarda kolonizasyon riski kız olan hastaların 2,08 katı idi. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada; çalışmamıza benzer bir şekilde kolonize hastalarda (%62) erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür [159]. Yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde KDKP' lerin rektal kolonizasyonu ile ilgili çalışmada da kolonize hastalarda (%70,7) erkek cinsiyet kolonize olmayan hastalardan (%53,2) daha fazladır. Yine aynı çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde erkek cinsiyetin KDKP kolonizasyonu için kadın cinsiyetin 2,5 katı riske sahip olduğu gösterilmiştir [199]. Çocuk ve yenidoğan hastalarda hastanemizde daha önceden yapılan başka bir çalışmada KDGNB ile kolonize hastalarda (%57) erkek cinsiyet kolonize olmayan hastalardan (%50) daha fazla bulunmuştur [2]. Çocuk ve yenidoğan hastalarda yapılan

diğer bir çalışmada, KDKP ile rektal kolonize hastalarda (%59) erkek cinsiyet kolonize olmayan hastalardan (%56,6) daha fazlaydı; ama sonuç anlamlı değildi [198].Çalışmamızın kontrol grubunu seçerken aynı gebelik haftalarında benzer tarihlerde doğmuş bebek şeklinde eşleştirme yaptığımız için ve özellikle küçük gebelik haftalarında cinsiyete göre eşleştirme yapmak çok zor olduğu için cinsiyete göre seçim yapılmadı. Bu nedenle sonucun rastlantısal olma ihtimali küçük de olsa olabilir. Bazı yetişkin ve çocuk çalışmalarında da erkek cinsiyette olan hastalarda KDGNB ile enfeksiyonun daha fazla olduğu gösterilmekle birlikte anlamlılıkları zayıftır. Ayrıca birçok çalışmada, infantlarda erkek olmanın morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterildiği düşünülürse; erkek olmanın zaten hastaneye ve yoğun bakımlara yatışı artırdığı için bu hastalarda kolonizasyonunda dolaylı olarak fazla olması muhtemeldirürse [266] [267] [268].

5.3.5. Hastanede kalış süresi

Çalışmamızda, KDGNB ile kolonize olan hastaların hastanede yatış günü ortanca 21,5 gün (IQR=9,3-74), kolonize olmayan hastaların ise 7 gün (IQR=3-19) olarak görüldü ($p<0,001$). Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada KDE ile kolonize olan hastaların hastanede kalış süresi ortanca 34 gün (IQR=27-93,5) ve kolonize olmayan hastaların hastanede kalış süresi ortanca 12 gün (IQR=5,2-21) ve anlamlı olarak gösterilmiştir [227]. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada kolonize hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 25,6 (±28,1) gün, kolonize olmayan hastaların hastanede kalış süresi ortalama 11,1 (±20,1) gün ve istatistiksel olarak anlamlı raporlanmıştır [159]. Yetişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde KDKP' lerin rektal kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada kolonize hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 25,8 (±19,2) gün, kolonize olmayan hastaların ise 12,8 (±6,9) gün ve anlamlı olarak saptanmıştır [199]. Bu çalışmalardaki hastanede kalış süreleri, çalışmamızdan biraz daha uzun olmakla birlikte sonuçlar benzerdir. Yenidoğan bebeklerde KDE ile kolonizasyondaki risk faktörlerini inceledikleri çalışmada kolonize hastaların (n=26) hastanede kalış süresi ortalama 5,9 gün, kolonize olmayan hastaların (n=274) ise 4,9 gündü ve sonuç anlamlıydı [6]. Görüldüğü gibi kolonize olan hastalarda hastanede kalış süresi daha uzundur. Hastanede kalış süresi uzadıkça kolonize olma riski de artmaktadır. Hastanede kalış süresi uzadıkça invaziv

girişime maruziyet, enfeksiyon riski artışı, antibiyotik kullanımı ve kullanım süresi artışı gibi durumlar oluşmaktadır [4].

5.3.6. Komorbid hastalık

Komorbid hastalıklar yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle yetişkin çalışmalarında hipertansiyon, diabet, malignite gibi nedenler değerlendirilen komorbid hastalıklar ön planda iken, çocuklarda ve yenidoğanlarda farklı nedenler olabilir. Yenidoğan çalışmalarının azlığı nedeniyle sadece yenidoğanlarda gördüğümüz perinatal hipoksi, maternal enfeksiyon, çoğul gebelik sonucu doğmuş olmak, RDS, multidoz surfaktan ihtiyacı, prematüre retinopatisi gibi bazı komorbid durumlarla kolonizasyon arasındaki ilişkiyle ilgili daha önceden yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, perinatal hipoksi ve KDGNB rektal kolonizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Kolonize hastalarda (%17,9) kolonize olmayan hastalarda (%1,8) daha fazla perinatal hipoksi saptanmıştır. Son trimestrdeki maternal enfeksiyonlar ile bebeklerin KDGNB kolonizasyonu arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı şekilde çoğul gebelik ürünü olmak ile bebeklerin rektal kolonizasyonu arasında da istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kolonizasyon grubunda daha fazla RDS görülmüş olması istatistki anlamlığa ulaşmasa da; multidoz surfaktan ihtiyacı kolonizasyon grubunda anlamlı şekilde yüksek (%22,3' e karşı %12,4) bulunmuştur. Çalışmamızda, ROP ve İVK da kolonizasyonla anlamlı ilişkili bulunmuştur. Kolonize hastaların (%31,8) kolonize olmayan hastalara (%13,6) göre daha büyük bir çoğunluğunda ROP görülmüştür. Benzer şekilde kolonize hastalarda (%25,9) İVK, kolonize olmayan hastalardan (%11,5) daha sık görüldü. Bu durum ROP ve İVK' sı olan hastaların daha uzun süre hastanede kalmaları ve daha fazla invaziv girişime maruz kalmaları, daha sık bakım gerektirip daha sık temas maruziyetine uğramaları nedeniyle olabilir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada KDE ile kolonize olan hastalarda (%84,6) kolonize olmayan hastalara (%76,9) göre daha fazla komorbid hastalık (hipertansiyon, diabet, kalp rahatsızlığı, kanser, inme, HIV enfeksiyonu) olduğu belirtilmiştir ve komorbid hastalığı olanlarda kolonizasyon riskinin 1,65 katına çıktığı bulunmuştur [227]. Çocuk ve yenidoğan hastalarda hastanemizde yapılan başka bir çalışmada altta yatan hastalık varlığının KDGNB ile kolonizasyon riskini 4,1 katına çıkardığı gösterilmiştir [2].

5.3.6.1. Respiratuvar Hastalıklar

Yenidoğanlarda KDGNB kolonizasyonunda respiratuvar hastalıkların varlığının riski artırdığına dair bir çalışma görülemedi. Çalışmamızda respiratuvar hastalıklardan mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) açısından bakıldığında; KDGNB ile kolonize hastalarda MAS (%4,5) kolonize olmayan hastalardan (%1,8) daha fazla görülmüş olmakla birlikte farklılık anlamlı değildi. Konjenital pnömoni açısından gruplar arasında fark yokken; RDS kolonizasyon grubunda daha fazla görülse de istatistiki anlamlığa ulaşmadı. Çalışmamızda kolonize hastalarda (%23,2) kolonize olmayan hastalardan (%8) anlamlı şeilde daha sık BPD görüldü. Pulmoner kanama da kolonize hastalarda (%8) kolonize olmayan hastalardan (%1,8) daha fazla bulundu ve istatiksel olarak anlamlıydı. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada; kolonize hastalarda (%26) kolonize olmayan hastalardan (%16) daha fazla oranda pulmoner hastalık saptanmış ve pulmoner hastalık KDE rektal kolonizasyon riskini 5,19 kat artırdığı bulunmuştur [159]. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakımda yatan hastalarda yapılan bir çalışmada KDKP ile kolonize hastaların %55,7' sinde astım, kistik fibroz ve BPD' nin de dahil olduğu respiratuvar hastalıklardan biri mevcuttur [12]. Bu oran, bizim çalışmamızdaki KDGNB ile kolonize hastalardaki BPD oranından (%23,2) yüksek olmakla beraber, mevcut çalışmada astım ve kistik fibrozisin de eklenmesi nedeniyle olabilir. Ancak genel olarak her iki çalışmada da kronik bir sürece sahip olan BPD' nin kolonizasyonla ilişkili olduğu görülmektedir. Çocuk ve yenidoğan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, KDKP ile rektal kolonize olan hastalarda (%42,2) kolonize olmayan hastalardan (%34,8) daha büyük bir oranda respiratuvar yetmezlik gösterilmiştir [198]. Literatürdeki bulgulara benzer olarak çalışmamızda da kolonize hastalarda çeşitli respiratuvar hastalıkların daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır.

5.3.6.2. Periton diyalizi

Çalışmamızda KDGNB ile kolonize hastalarda periton diyalizi oranı (%2,7) kolonize olmayan hastalara (%0,9) göre daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yetişkinlerde KDE kolonizasyonu ile ilgili çalışmada kolonize hastaların (%17), kolonize olmayan hastalara (%8) göre daha fazla diyaliz öyküsü olduğu

bulunmuştur ve diyaliz öyküsü KDE kolonizasyon riskini 2 katına çıkaran bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [159]. Literatürde, yenidoğanlarda diyaliz gereksinimi oluşturacak böbrek yetmezliğinin KDGNB ile kolonizasyon açısından risk oluşturup oluşturmadığına dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki mevcut yayınlar, renal yetmezliğin ve diyaliz uygulamasının KDGNB kolonizasyon riskini artırdığını söyleyebilmek için olası ilişkiye işaret etse de yeterli kanıtlar sunmamaktadır.

5.3.7. Yeniden hastane yatışı

Çalışmamızda yeniden hastaneye geri yatışın (rehospitalizasyon) KDGNB kolonizasyonu ile ilişkili olduğu bulundu. Kolonize hastaların tekrar hastaneye yatış oranları (%8,9) kolonize olmayan gruptan (%1,8) belirgin olarak daha fazlaydı. Literatürde KDGNB kolonizasyonu ve tekrar hastaneye yatışla ilgili olarak yetişkinlerde yapılan KDE kolonizasyonu ile ilişkili faktörlerin incelediği bir çalışmaya göre kolonize grubun %84,6' sında, kontrol grubunun %55,8' inde daha önceden hastane yatışı vardır ve daha önceden hastane yatışının olması kolonizasyon riskini 4,36 katına çıkarmaktadır [227]. Yetişkinlerde yapılan bir başka çalışmada da KDE ile kolonize olan hastaların %50' sinde, kolonize olmayan hastaların %43' ünde daha önceden hastane yatışı olduğu ve bu durum kolonizasyon riskini 1,33 katına çıkardığı gösterilmiştir [159]. Çocuk ve yenidoğan hasta grubunda yapılan bir çalışmada KDKP ile rektal kolonize olan hastaların %54,2' sinde, kolonize olmayan hastaların %47,5' inde öncesinde yoğun bakım yatışı bulunmaktadır [198]. Bu çalışmalarda oransal olarak yeniden hastane yatışının daha fazla olma nedeninin, hasta grubunun yetişkin ve çocuk hastalar olması ve daha önceden hastane yatışının olma ihtimalinin çok daha fazla olması olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hastaların daha önceki yatışları sırasında kolonize olmuş olmaları da kuvvetle muhtemeldir.

5.3.8. Kan transfüzyonu

Çalışmamızda KDGNB ile kolonizasyon olan hastalarda kan ürünü trasfüzyonu oranı (%44,6) kolonize olmayan gruba (%19,5) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca kolonize hastalarda (%5,4) kolonize olmayan hastalara (%0,9) göre daha fazla kan değişimi yapılmış olmasına rağmen, bu fark istatiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu sonuçlar, kolonize olan grubun morbiditelerinin daha fazla ve ciddi olması nedeniyle hastanede kalış süresinin daha uzun olmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde, Ulu Kılıç ve arkadaşlarının KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini incelediği yenidoğan ve pediatri hastaları kapsayan bir çalışmada, kolonize hastalarda (%19,3) kolonize olmayan hastalara (%17,7) göre daha fazla transfüzyon yapıldığı, ancak sonucun anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir [198].

5.3.9. Erken membran rüptürü

Çalışmamızda EMR, KDGNB kolonizasyonu için anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Singh ve arkadaşlarının yenidoğan bebeklerde KDE ile kolonizasyondaki risk faktörlerini inceledikleri bir çalışmada kolonize hastaların hiçbirinde EMR yokken kolonize olmayan hastaların %5,1' inde mevcuttu. Ancak sonuç istatiski olarak anlamlı değildi [6].

5.3.10. Doğum ağırlığı

Çalışmamızda KDGNB ile rektal kolonize olan hastaların doğum ağırlığı ortalama 2431,8 gr (±1134,1), kolonize olmayan hastaların ortalama 2440,5 gr (±1098,4) olup arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda kontrol grubunu seçerken aynı doğum haftasında doğmaları esas alındığından iki grubun ortalama doğum ağırlıklarının benzer olma ihtimali oluşmuştur. Bu durumda çalışmamızın doğum ağırlığının kolonizasyon riskine etkisi hakkında bilgi vermesi beklenemez. Ancak her iki gruptaki bebeklerin doğum ağırlıklarının da düşük olması (<2500 gr), hastaneye ve YYBÜ' lerine yatan bebeklerin zaten hasta ve küçük bebekler olmasıyla açıklanabilir. Ulu Kılıç ve arkadaşlarının çocuk ve yenidoğan hastalarda KDKP ile rektal kolonizasyondaki risk faktörlerini inceledikleri bir çalışmada yenidoğan kolonize hastaların %66,7' si, kolonize olmayan hastaların %76,2' si düşük doğum ağırlığına sahipti; ancak bu sonuç istatiksel olarak anlamlı değildi [198]. Yenidoğanlarda KDE ile rektal kolonizasyonda risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada doğum ağırlığı belirgin bir risk faktörü değildir [6]. Karbapenem dirençli bakterilerle kolonizasyon ve doğum ağırlığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak kolonizasyonun enfeksiyon için predispozan olduğu da göz önüne alınırsa, literatüre bakıldığında ÇİDGNB' ler ile enfeksiyon için düşük doğum ağırlığı risk faktörü olduğu görülmektedir [188].

Sonuç olarak, Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler ile gastrointestinal sistem kolonizasyonu, bu bakterilere bağlı gelişen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların en önemli kaynaklarıdır. Kolonizasyonu azaltmak için bunu arttırabilecek, ilişkili faktörlerin iyice anlaşılmalı ve bunlara yönelik gerekli önlemler alınmalıdır.

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakımda yatan bebeklerde KDGNB kolonizasyonunu etkileyebilecek birçok etken kapsamlı şekilde incelenmiştir. Şimdilik ilişkili görünen risk faktörlerinin altta yatabilecek mekanizmaları Tablo 9' da gösterilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde Gram negatif karbapenem dirençli bakteriyel türlerin kolonizasyonu ve bulaşmasına karşı yürütülen mücadele, standart hijyen kurallarına özeni gözeten, özellikle bir ortamdaki çoklu ilaç dirençli suşları dikkate alarak sürekli ve rutin kolonizasyon taramalarını, dezenfeksiyon prosedürlerinin güçlendirilmesini ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının kısıtlanmasını içeren büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir.

Tablo 3. Rektal kolonizasyon için olası risk faktörleri ve altta yatan olası mekanizmalar.

Risk Faktör	**Altta yatan mekanizma**
İnvaziv girişimler	Vücut bariyerini bozar, hastanede kalış süresini arttırır, kontaminasyon riskinir arttırır
Beslenme şekli, parenteral beslenme	Kontaminasyon riskini arttırır, hastanede kalış süresini arttırır, immatürite nedenli derinin invaze olabilen kuru ve çatlak yapısı mevcuttur
Beslenme şekli, orogastrik/nazogastrik sonda ile beslenme	Sindirim sisteminin mukozasını zayıflatır, bağırsak florasını değiştirir, bakteri taşınımı artar
Antibiyotik kullanımı	Antimikrobiyal direnci oluşturur
Prematürite	Hastanede kalış süresini ve invaziv işlem maruziyetini arttırır
Eşlik eden komorbidite (NEK, BPD, RDS, MAS, pulmoner kanama, perinatal hipoksi vb)	Hastanede kalış süresini arttırarak maruziyeti arttırır

NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, RDS: Respiratuvar distres sendromu, MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu

6. SONUÇLAR

1. Marmara Üniversitesi YYBÜ' ne 1 Ocak 2017-31 Aralık 2019 tarihleri arasında üç yıl boyunca yatan hastaların %13,3' ünde KDGNB' ler ile rektal kolonizasyon geliştiği saptandı.
2. Yıla göre bakıldığında üç yıl içerisinde YYBÜ' ne yatan hastaların kolonize olma oranı azalmasına rağmen fark anlamlı değildi (p=0,191).
3. Rektal kolonizasyon grubunun kolonizasyon gelişmesi için hastane yatışı sonrası geçen süre ortanca 27,5 gün (IQR=18-49,3); kolonize olarak kalınan süre ortanca 14 gün (IQR=7-29,8) olarak bulundu.
4. Perinatal hipoksi öyküsünün, kolonizasyon grubundaki bebeklerde kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı (p<0,001).
5. Multidoz surfaktan uygulamasının, çalışma grubundaki bebeklerde kontrol grubundakilere göre daha fazla olduğu saptandı (p=0,049).
6. Doğumda entübasyon öyküsünün, çalışma grubundaki bebeklerde kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı (p=0,007).
7. Hastanede yatış süresi, KDGNB ile kolonize grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazlaydı (p<0,001).
8. Taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatış öyküsü, rektal kolonizasyon grubundaki hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı şekilde daha fazlaydı (p=0,017).
9. Evre 2 ve üzeri NEK gelişme oranı, rektal kolonizasyon grubundaki hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında daha fazla olmakla beraber istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,176).
10. İntraventriküler kanama oranı, kolonizasyon grubunda kontrol grubuna göre daha fazla oranda saptandı (p=0,019).
11. Bronkopulmoner displazi sıklığı, KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda kolonize olmayan gruba göre daha fazla bulundu (p=0,002).

12. Pulmoner kanama sıklığı, KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda anlamlı şekilde fazla bulundu (p=0,029).
13. Noninvaziv ventilasyon uygulama oranının, KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu saptandı (p=0,001).
14. Yedi günden uzun süreli noninvaziv ventilasyon kullanımının, kolonize olan grupta daha fazla olduğu saptandı (p=0,011).
15. Yedi günden uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon tedavisinin KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda kontrol grubundan daha fazla uygulanmış olduğu bulundu (p<0,001).
16. Çalışmada KDGNB ile rektal kolonizasyon grubunda ısıtılmış nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanüla tedavisinin (HHHFNC) daha fazla uygulanmış olduğu saptandı (p=0,001).
17. Toplam noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon tedavi süresinin kolonizasyon grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı (p<0,001).
18. Santral kateter takılma oranının, kolonizasyon grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı (p=0,009). Ayrıca, santral kateter kullanım süresi de rektal kolonizasyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazlaydı (p=0,007).
19. Umbilikal venöz kateterizasyon oranının rektal kolonizasyon grubunda kontrol grubundan daha fazla olduğu ve umbilikal venöz kateter kalma süresinin de rektal kolonizasyon grubunda daha fazla olduğu görüldü (p<0,001; p<0,001).
20. Toplam kateter kullanım süresi (umbilikal ve santral kateterler için), rektal kolonizasyon grubunda kolonize olmayan grubunkinden anlamlı şekilde fazla bulundu (p<0,001).
21. Mesane sondası uygulamasının, kolonizasyon grubunda kontrol grubundan çok daha fazla olduğu ve bu sonucun anlamlı olduğu saptandı (p=0,001).
22. Kan transfüzyonu yapılma oranının rektal kolonizasyon grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha fazla olduğu gösterildi (p<0,001).

23. Yedi günden uzun süreli TPN tedavisi uygulanma oranı, kolonizasyon grubunda kontrol grubundan anlamlı şekilde fazlaydı ($p<0,001$). Ayrıca kolonize hastalarda TPN kullanım süresi kontrol grubundan anlamlı şekilde fazlaydı ($p<0,001$).
24. Karbapenem dirençli Gram negatif bakteriler ile rektal kolonize olmayan hastaların kolonize olan hastalara göre daha fazla anne sütü ve daha az formula ile beslendiği görüldü ($p<0,001$).
25. Rektal kolonize olan hastaların kolonize olmayan gruba kıyasla daha geç bir zamanda tam enteral beslenmeye geçtiği gösterildi ($p>0,001$).
26. Orogastrik sonda kullanımının KDGNB ile kolonize hastalarda çok daha fazla olduğu ($p<0,001$) ve orogastrik sonda kullanımının KDGNB ile rektal kolonizasyon riskini 4,72 katına çıkardığı gösterildi ($p<0,001$).
27. Erkek cinsiyet sıklığının kolonize hastalarda daha fazla olduğu ($p=0,048$) ve erkek cinsiyete sahip olmanın KDGNB ile kolonizasyonu 2,08 katına çıkardığı gösterildi ($p=0,018$).
28. Ampisilin, gentamisin, vankomisin, meropenem, sefalosporin ve kolistin kullanım sıklığı, KDGNB ile rektal kolonize hastalarda kolonize olmayan hastalardan daha fazla bulundu ($p=0,038$; $p=0,018$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,018$; $p<0,001$). Toplam antibiyotik kulanım süresi, çalışma grubundaki kolonize hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun olarak saptandı ($p<0,001$).
29. Kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanım oranının, kolonize hastalarda daha fazla olduğu ($p<0,001$) ve kolonizasyon öncesi antibiyotik kullanımının KDGNB ile rektal kolonizasyon riskini 2,44 katına çıkardığı saptandı ($p=0,007$).
30. Kolonizasyon öncesi meropenem kullanım oranı ve sefalosporin kullanım oranı kolonize hastalarda daha fazla olmakla beraber istatistiki olarak anlamlı değillerdi ($p=0,087$, $p=0,094$).
31. Kolostomi ve/veya penröz diren varlığının, kolonize hastalarda daha fazla olduğu ($p=0,035$); istatistiki anlamlığa ulaşmamış olsa da kolostomi ve/veya penröz diren varlığında KDGNB ile rektal kolonizasyonun 4,20 katına çıktığı görüldü ($p=0,192$).

32. Kolonize hastalarda rutin rektal taramalar sonrası, ilk saptanan KDGNB ile rektal kolonizasyon etkeni, en sık *Pseudomonas aeruginosa* (%35,7) idi.
33. Kolonize hastalarda rutin devam eden rektal taramalar sonucunda, ilk kolonizasyon etkeninden farklı bir suşla yeniden kolonize olan bebeklerde en sık rastlanan etken *Acinetobacter baumannii* (%50) idi.
34. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan olan pnömoni, KDGNB ile rektal kolonize bebeklerde kolonize olmayan gruba göre daha fazla saptandı (p=0,011). Benzer şekilde kolonize grupta VİP görülme oranı da kontrol grubundan fazlaydı (p=0,035).
35. Erken sepsis görülme oranı, kolonize hastalarda kontrol grubundan belirgin fazlaydı (p=0,003). Benzer şekilde geç sepsis görülme oranı da KDGNB ile kolonize olan hastalarda anlamlı şekilde daha fazlaydı (p=0,028).
36. Klinik sepsis gelişme oranı, kolonize olan grupta kontrol grubundan fazla görüldü (p=0,010).
37. Kolonize hastalarda kan dolaşım enfeksiyonu saptanma oranı kolonize olmayan hastalardan daha fazlaydı (p=0,041).
38. Konjonktivit sıklığı, kolonize olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu (p=0,013).
39. MRSE, MRSA, MSSA ile enfekte olma oranı, KDGNB ile rektal kolonize olan hastalarda kolonize olmayan hastalardan daha fazlaydı (p=0,001; p=0,001; p=0,035). Benzer şekilde tüm Gram pozitif etkenler dahil edildiğinde, KDGNB ile rektal kolonize olan grupta Gram pozitif etkenle enfekte olma sıklığı, kolonizasyon grubunda daha fazla idi (p<0,001).
40. *Klebsiella oxytoca* ve *E. coli* ile enfekte olma oranı, KDGNB ile rektal kolonize olan hastalarda kolonize olmayan hastalardan daha fazlaydı (p=0,035; p=0,014). Ayrıca tüm Gram negatif etkenler dahil edildiğinde de, KDGNB ile rektal kolonize olan grupta Gram negatif etkenle enfekte olma oranı, kolonize olmayan gruptan daha fazla saptandı (p<0,001).

7. KAYNAKLAR

[1] A. Aquino-Andrade, J. Merida-Vieyra, E. Arias De La Garza, P. Arzate-Barbosa, and A. De Colsa Ranero, "Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Mexico: Report of seven non-clonal cases in a pediatric hospital," *BMC Microbiol.*, 2018 Apr 19;18(1):38, doi: 10.1186/s12866-018-1166-z.

[2] A. Karaaslan, A. Soysal, G. Altinkanat Gelmez, E. Kepenekli Kadayifci, G. Söyletir, and M. Bakir, "Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: Emergence of NDM-producing Acinetobacter baumannii in a newborn intensive care unit in Turkey," *J. Hosp. Infect.*, 2016 Jan;92(1):67-72, doi: 10.1016/j.jhin.2015.09.011.

[3] V. D. Rosenthal *et al.*, "International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009," *Am. J. Infect. Control*, 2010 Mar;38(2):95-104.e, doi: 10.1016/j.ajic.2009.12.004.

[4] F. Aygun *et al.*, "Infections with carbapenem-resistant gram-negative bacteria are a serious problem among critically Ill children: A single-centre retrospective study," *Pathogens*, 2019 May 21;8(2):69, doi: 10.3390/pathogens8020069.

[5] "Carbapenem resistant Enterobacteriaceae neonatal gut colonization: A future concern in healthcare settings," *Indian J. Microbiol. Res.*, 2018 348-354, doi: 10.18231/2394-5478.2018.0073.

[6] N. P. Singh *et al.*, "Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neonates in a neonatal intensive care unit," *Am. J. Infect. Control*, 46 (2018) e31-e35, 2018, doi: 10.1016/j.ajic.2018.01.007.

[7] P. Nordmann and L. Poirel, "Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria," *Clin. Infect. Dis.*, 2019, S521–S528, doi: 10.1093/cid/ciz824.

[8] S. Bratu *et al.*, "Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium," *Arch. Intern. Med.*, 2005 Jun 27;165(12):1430-5, doi: 10.1001/archinte.165.12.1430.

[9] T. M. Perl, L. Dvorak, R. P. Wenzel, and T. Hwang, "Long-term Survival and

Function After Suspected Gram-negative Sepsis," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 1995, 274(4):338-345, doi: 10.1001/jama.1995.03530040066043.

[10] P. M. N. De Oliveira *et al.*, "Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil," *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2019 Sep 5;52:e20190205, doi: 10.1590/0037-8682-0205-2019.

[11] L. A. Grohskopf *et al.*, "A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States," *J. Pediatr.*, 2002 140(4):432-8, doi: 10.1067/mpd.2002.122499.

[12] H. Akturk *et al.*, "Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in pediatric and neonatal intensive care units: Risk factors for progression to infection," *Brazilian J. Infect. Dis.*, 2016, 20(2):134-40, doi: 10.1016/j.bjid.2015.12.004.

[13] M. Tfifha, A. Ferjani, M. Mallouli, N. Mlika, S. Abroug, and J. Boukadida, "Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia," *Libyan J. Med.*, 2018, 1419047, doi: 10.1080/19932820.2017.1419047.

[14] I. Yang, E. J. Corwin, P. A. Brennan, S. Jordan, J. R. Murphy, and A. Dunlop, "The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development," *Nurs. Res.*, 2016, 65(1):76-88, doi: 10.1097/NNR.0000000000000133.

[15] W. Allan Walker, "Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis," *Ann. Nutr. Metab.*, 2013, 63 Suppl 2:8-15, doi: 10.1159/000354907.

[16] P. S. Pannaraj *et al.*, "Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome," *JAMA Pediatr.*, 2017, 171(7):647-654, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.

[17] E. Jiménez *et al.*, "Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section," *Curr. Microbiol.*, 2005, 51(4):270-4, doi: 10.1007/s00284-005-0020-3.

[18] D. M. Chu *et al.*, "The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet," *Genome Med.*, 2016, Aug 9;8(1):77, doi: 10.1186/s13073-016-0330-z.

[19] C. Milani *et al.*, "The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota," *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2017, Nov 8;81(4):e00036-17, doi: 10.1128/mmbr.00036-17.

[20] N. E. Younge, F. Araújo-Pérez, D. Brandon, and P. C. Seed, "Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants," *Microbiome*, 2018, 98 (2018), doi: 10.1186/s40168-018-0486-4.

[21] B. J. Stoll *et al.*, "Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network," *Pediatrics*, 2002, Aug;110(2 Pt 1):285-91, doi: 10.1542/peds.110.2.285.

[22] S. E. Power, P. W. O'Toole, C. Stanton, R. P. Ross, and G. F. Fitzgerald, "Intestinal microbiota, diet and health," *British Journal of Nutrition*. 2014 Feb;111(3):387-402, doi: 10.1017/S0007114513002560.

[23] C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio, D. A. Relman, and P. O. Brown, "Development of the human infant intestinal microbiota," *PLoS Biol.*, 2007 Jul;5(7):e177, doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.

[24] M. G. Dominguez-Bello *et al.*, "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, 107 (26) 11971-11975, doi: 10.1073/pnas.1002601107.

[25] C. L. J. Karlsson, G. Molin, C. M. Cilio, and S. Ahrné, "The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term-A pilot study," *Pediatr. Res.*, 2011 Sep;70(3):282-6, doi: 10.1203/PDR.0b013e318225f765.

[26] M. Fallani *et al.*, "Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: Geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2010 Jul;51(1):77-84, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.

[27] M. M. Grönlund, O. P. Lehtonen, E. Eerola, and P. Kero, "Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1999 Jan;28(1):19-25, doi: 10.1097/00005176-199901000-00007.

[28] R. A. Rastall, “Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance,” 2004 Aug;134(8 Suppl):2022S-2026S, doi: 10.1093/jn/134.8.2022s.

[29] I. Adlerberth and A. E. Wold, “Establishment of the gut microbiota in Western infants,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2009 p. 229-238, doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x.

[30] S. W. Olesen and E. J. Alm, “Dysbiosis is not an answer,” *Nature Microbiology*. 2016 Nov 25;1:16228, doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.228.

[31] K. B. Hooks and M. A. O’Malley, “Dysbiosis and its discontents,” *MBio*, 2017 Oct 10;8(5):e01492-17, doi: 10.1128/mBio.01492-17.

[32] G. A. Weiss and T. Hennet, “Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis,” *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Aug;74(16):2959-2977, doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.

[33] J. Chow, H. Tang, and S. K. Mazmanian, “Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease,” *Current Opinion in Immunology*. 2011 Aug;23(4):473-80, doi: 10.1016/j.coi.2011.07.010.

[34] M. A. Underwood, S. Mukhopadhyay, S. Lakshminrusimha, and C. L. Bevins, “Neonatal intestinal dysbiosis,” *Journal of Perinatology*. 2020, 1597–1608, doi: 10.1038/s41372-020-00829-2.

[35] L. C. H. Yu *et al.*, “Enteric dysbiosis promotes antibiotic-resistant bacterial infection: Systemic dissemination of resistant and commensal bacteria through epithelial transcytosis,” *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014, doi: 10.1152/ajpgi.00070.2014.

[36] K. L. Kolho *et al.*, “Fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease and its relation to inflammation,” *Am. J. Gastroenterol.*, 2015 Jun;110(6):921-30, doi: 10.1038/ajg.2015.149.

[37] D. Gevers *et al.*, “The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease,” *Cell Host Microbe*, 2014 Mar 12;15(3):382-392, doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.

[38] A. D. Kostic *et al.*, “The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes,” *Cell Host Microbe*, 2015 Feb

11;17(2):260-73, doi: 10.1016/j.chom.2015.01.001.

[39] D. V. Ward *et al.*, "Metagenomic Sequencing with Strain-Level Resolution Implicates Uropathogenic E. coli in Necrotizing Enterocolitis and Mortality in Preterm Infants," *Cell Rep.*, 2016 Mar 29;14(12):2912-24, doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.015.

[40] H. H. Chua *et al.*, "Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants," *Gastroenterology*, 2018 an;154(1):154-167, doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.006.

[41] C. J. Stewart *et al.*, "Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls," *Microbiome*, 2017, doi: 10.1186/s40168-017-0295-1.

[42] A. C. Masi and C. J. Stewart, "The role of the preterm intestinal microbiome in sepsis and necrotising enterocolitis," *Early Hum. Dev.*, 2019 Nov;138:104854, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104854.

[43] A. Loughman *et al.*, "Infant microbiota in colic: Predictive associations with problem crying and subsequent child behavior," *J. Dev. Orig. Health Dis.*, 2020, 12(2):1-11, doi: 10.1017/S2040174420000227.

[44] G. A. Bergen and J. F. Toney, "Infection versus colonization in the critical care unit," *Crit. Care Clin.*, 1998 Jan;14(1):71-90, doi: 10.1016/S0749-0704(05)70382-1.

[45] S. L. Gorbach, "Chapter 95 Microbiology of the Gastrointestinal Tract," *Med. Microbiol. 4th Ed.*, 1996.

[46] A. B. Shreiner, J. Y. Kao, and V. B. Young, "The gut microbiome in health and in disease," *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015 Jan;31(1):69-75, doi: 10.1097/MOG.0000000000000139.

[47] D. Kelly, T. King, and R. Aminov, "Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity," *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 2007, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2007.03.011.

[48] E. J. Vollard, H. A. L. Clasener, H. K. F. Van Saene, and N. F. Muller, "Effect on colonization resistance: An import criterion in selecting antibiotics," *DICP, Annals of Pharmacotherapy*. 1990 Jan;24(1):60-6, doi: 10.1177/106002809002400113.

[49] D. van der Waaij, "Colonization pattern of the digestive tract by potentially

pathogenic microorganisms: Colonization-controlling mechanisms and consequences for antibiotic treatment," *Infection*, 1983, 11 Suppl 2:S90-2, doi: 10.1007/BF01645295.

[50] W. R. Jarvis, "The Epidemiology of Colonization," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1996, pp. 47 - 52, doi: 10.2307/30142366.

[51] W. G. Johanson, A. K. Pierce, J. P. Sanford, and G. D. Thomas, "Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract.," *Ann. Intern. Med.*, 1972 Nov;77(5):701-6, doi: 10.7326/0003-4819-77-5-701.

[52] D. E. Woods, D. C. Straus, W. G. Johanson, V. K. Berry, and J. A. Bass, "Role of pili in adherence of Pseudomonas aeruginosa to mammalian buccal epithelial cells," *Infect. Immun.*, 1980 Sep;29(3):1146-51.

[53] J. N. Greene, "The Microbiology of Colonization, including Techniques for Assessing and Measuring Colonization," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1996, pp. 114 - 118, doi: 10.2307/30141011.

[54] M. J. M. Bonten and R. A. Weinstein, "The Role of Colonization in the Pathogenesis of Nosocomial Infections," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1996, pp. 193 - 200, doi: 10.1017/s0195941700006603.

[55] S. Rosenthal and I. B. Tager, "Prevalence of gram negative rods in the normal pharyngeal flora," *Ann. Intern. Med.*, 1975 Sep;83(3):355-7, doi: 10.7326/0003-4819-83-3-355.

[56] K. Sprunt and W. Redman, "Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora.," *Ann. Intern. Med.*, 1968 Mar;68(3):579-90, doi: 10.7326/0003-4819-68-3-579.

[57] W. G. Johanson, A. K. Pierce, and J. P. Sanford, "Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli.," *N. Engl. J. Med.*, 1969 Nov 20;281(21):1137-40, doi: 10.1056/NEJM196911202812101.

[58] M. S. Niederman, W. W. Merrill, R. D. Ferranti, K. M. Pagano, L. B. Palmer, and H. Y. Reynolds, "Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy," *Ann. Intern. Med.*, 1984 Jun;100(6):795-

800, doi: 10.7326/0003-4819-100-6-795.

[59] P. A. Mackowiak, R. M. Martin, S. R. Jones, and J. W. Smith, “Pharyngeal Colonization by Gram-Negative Bacilli in Aspiration-Prone Persons,” *Arch. Intern. Med.*, 1978, 138(8):1224-1227, doi: 10.1001/archinte.1978.03630330024009.

[60] J. S. Remington and S. C. Schimpff, “Please Don’t Eat the Salads,” *N. Engl. J. Med.*, 1981, doi: 10.1056/nejm198102123040730.

[61] E. S. Lim *et al.*, “Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants,” *Nat. Med.*, 2015 Oct;21(10):1228-34, doi: 10.1038/nm.3950.

[62] M. Ventura *et al.*, “Genome-scale analyses of health-promoting bacteria: Probiogenomics,” *Nature Reviews Microbiology*. 2009 Jan;7(1):61-71, doi: 10.1038/nrmicro2047.

[63] J. M. Rodríguez *et al.*, “The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life,” *Microb. Ecol. Heal. Dis.*, 2015 Feb 2;26:26050, doi: 10.3402/mehd.v26.26050.

[64] E. C. Gritz and V. Bhandari, “The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review,” *Front. Pediatr.*, 2015 Mar 5;3:17, doi: 10.3389/fped.2015.00017.

[65] G. Biasucci, M. Rubini, S. Riboni, L. Morelli, E. Bessi, and C. Retetangos, “Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut,” *Early Hum. Dev.*, 2010 Jul;86 Suppl 1:13-5, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004.

[66] F. Del Chierico *et al.*, “Phylogenetic and metabolic tracking of gut microbiota during perinatal development,” *PLoS One*, 2015 Sep 2;10(9):e0137347, doi: 10.1371/journal.pone.0137347.

[67] C. J. Hill *et al.*, “Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort,” *Microbiome*, 2017 Jan 17;5(1):4, doi: 10.1186/s40168-016-0213-y.

[68] S. M. Dhaded *et al.*, “Neonatal mortality and coverage of essential newborn interventions 2010 - 2013: A prospective, population-based study from low-middle income countries,” *Reproductive Health* 12, Article number: S6 (2015), doi: 10.1186/1742-4755-12-S2-S6.

[69] X. Cong *et al.*, “Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm

infants: Impacts of feeding and gender," *PLoS One*, 2016 Apr 25;11(4):e0152751, doi: 10.1371/journal.pone.0152751.

[70] F. Aujoulat *et al.*, "Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota," *BMC Microbiol.* 14, Article number: 325 (2014), doi: 10.1186/s12866-014-0325-0.

[71] L. Ruiz, L. Moles, M. Gueimonde, and J. M. Rodriguez, "Perinatal microbiomes' influence on preterm birth and preterms' health: Influencing factors and modulation strategies," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016 Dec;63(6):e193-e203, doi: 10.1097/MPG.0000000000001196.

[72] E. Bezirtzoglou, A. Tsiotsias, and G. W. Welling, "Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH)," *Anaerobe*, 2011 Dec;17(6):478-82, doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009.

[73] H. J. M. Harmsen *et al.*, "Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2000 Jan;30(1):61-7, doi: 10.1097/00005176-200001000-00019.

[74] C. R. Mahon and D. C. Lehman, *Text Book of Diagnostic Microbiology*. 2019.

[75] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), "Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)," *EARS-Net*, 2014.

[76] N. Jimenez-Truque *et al.*, "Relationship between maternal and neonatal Staphylococcus aureus colonization," *Pediatrics*, 2012 May;129(5):e1252-9, doi: 10.1542/peds.2011-2308.

[77] W. Charles, H. @bullet, J. Shaklee, S. @bullet, and S. E. Coffin, "Chapter 243 - Health Care–Associated Infections," *Feigin Cherry's Textb. Pediatr. Infect. Dis.*, 2014.

[78] A. Schuchat, "Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: Shifting paradigms," *Clinical Microbiology Reviews*. 1998 Jul;11(3):497-513, doi: 10.1128/cmr.11.3.497.

[79] M. J. Patterson and A. E. B. Hafeez, "Group B streptococci in human disease,"

Bacteriological Reviews. 1976, doi: 10.1128/mmbr.40.3.774-792.1976.

[80] P. R. Murray, K. S. Rosenthal, and M. A. Pfaller, *Medical Microbiology, Eighth Edition*. 2016.

[81] K. Fisher and C. Phillips, "The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus," *Microbiology*. 2009 Jun;155(Pt 6):1749-1757, doi: 10.1099/mic.0.026385-0.

[82] M. Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, "Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients," *Infection*, 2014 Dec;42(6):1013-22, doi: 10.1007/s15010-014-0678-1.

[83] H. Humphreys, "Controlling the spread of vancomycin-resistant enterococci. Is active screening worthwhile?," *Journal of Hospital Infection*., 2014, P191-198, doi: 10.1016/j.jhin.2014.09.002.

[84] H. Akturk *et al.*, "Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: who will be infected?," *J. Matern. Neonatal Med.*, 2016 Nov;29(21):3478-82, doi: 10.3109/14767058.2015.1132693.

[85] R. K. Malik *et al.*, "Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999 Apr;18(4):352-6, doi: 10.1097/00006454-199904000-00009.

[86] E. Iosifidis *et al.*, "Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: Epidemiology, molecular analysis and risk factors," *Am. J. Infect. Control*, 2013, p857-861, doi: 10.1016/j.ajic.2013.02.005.

[87] I. Hall, "Intestınal Flora ın New-born Infants: wıth a Descrıptıon of a New Pathogenıc Anaerobe, Bacıllus Dıfficılıs," *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1935, doi: 10.1001/archpedi.1935.01970020105010.

[88] M. Rupnik, M. H. Wilcox, and D. N. Gerding, "Clostridium difficile infection: New developments in epidemiology and pathogenesis," *Nature Reviews Microbiology*. 2009 Jul;7(7):526-36, doi: 10.1038/nrmicro2164.

[89] L. Kyne, R. J. Farrell, and C. P. Kelly, "Clostridium difficile," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2001 Sep;30(3):753-77, ix-x, doi: 10.1016/S0889-8553(05)70209-0.

[90] B. W. Hurley and C. C. Nguyen, "The spectrum of pseudomembranous

enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea," *Archives of Internal Medicine*. 2002, doi: 10.1001/archinte.162.19.2177.

[91] S. Jangi and J. T. Lamont, "Asymptomatic colonization by clostridium difficile in infants: Implications for disease in later life," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010 Jul;51(1):2-7, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767.

[92] E. A. Lees, F. Miyajima, M. Pirmohamed, and E. D. Carrol, "The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut — a narrative review," *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Jul;35(7):1047-57, doi: 10.1007/s10096-016-2639-3.

[93] M. Cooperstock, L. Riegle, C. W. Woodruff, and A. Onderdonk, "Influence of age, sex, and diet on asymptomatic colonization of infants with Clostridium difficile," *J. Clin. Microbiol.*, 1983 May;17(5):830-3, doi: 10.1128/jcm.17.5.830-833.1983.

[94] K. Tullus, B. Aronsson, S. Marcus, and R. Möllby, "Intestinal colonization with Clostridium difficile in infants up to 18 months of age," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989 May;8(5):390-3, doi: 10.1007/BF01964052.

[95] R. D. Rolfe and W. Song, "Immunoglobulin and non-immunoglobulin components of human milk inhibit Clostridium difficile toxin A-receptor binding," *J. Med. Microbiol.*, 1995 Jan;42(1):10-9, doi: 10.1099/00222615-42-1-10.

[96] P. R. Murray, E. J. Baron, Jorgensen, and Yolken, "The reference used for compiling the methods in Section I is," *Man. Clin. Microbiol.*, 2003.

[97] H. J. Morrill, J. M. Pogue, K. S. Kaye, and K. L. LaPlante, "Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections," *Open Forum Infect. Dis.*, 2015 May 5;2(2):ofv050, doi: 10.1093/ofid/ofv050.

[98] M. J. Satlin, S. G. Jenkins, and T. J. Walsh, "The global challenge of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies," *Clin. Infect. Dis.*, 2014 May;58(9):1274-83, doi: 10.1093/cid/ciu052.

[99] E. K. Kline, "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology," *Am. J. Public Heal. Nations Heal.*, 1948, doi: 10.2105/ajph.38.12.1700-a.

[100] E. A. Laura Sass and B. G. Randall Fisher, "Chapter 102 - Enterobacter,"

Feigin Cherry's Textb. Pediatr. Infect. Dis., 2014.

[101] M. Dalben *et al.*, "Investigation of an outbreak of Enterobacter cloacae in a neonatal unit and review of the literature," *Journal of Hospital Infection*. 2008, p7-14, doi: 10.1016/j.jhin.2008.05.003.

[102] H. Gbaguidi-Haore, D. Talon, M. Thouverez, A. Menget, and X. Bertrand, "Molecular epidemiology of Enterobacter cloacae in a neonatal department: A 2-year surveillance study," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008 Aug;27(8):643-8, doi: 10.1007/s10096-008-0484-8.

[103] H. S. Sader, M. Castanheira, D. J. Farrell, R. K. Flamm, R. E. Mendes, and R. N. Jones, "Tigecycline antimicrobial activity tested against clinical bacteria from Latin American medical centres: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011–2014)," *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2016, 48(2):144-150, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.021.

[104] J. E. Bennett, R. Dolin, and M. J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2014.

[105] N. A. Strockbine, C. A. Bopp, P. I. Fields, J. B. Kaper, and J. P. Nataro, " Escherichia , Shigella , and Salmonella ," in *Manual of Clinical Microbiology* , 2015 Jun; 35(2): 225–246.

[106] A. H. *et al.*, "Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey," *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005.

[107] R. Podschun and U. Ullmann, "Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors," *Clinical Microbiology Reviews*. 1998 Oct;11(4):589-603, doi: 10.1128/cmr.11.4.589.

[108] "Enterobacter sakazakii infections associated with the use of powdered infant formula - Tennessee, 2001," *Journal of the American Medical Association*. 2002, 287(17):2204-2205, doi: 10.1001/jama.287.17.2204.

[109] S. J. Forsythe, S. L. Abbott, and J. Pitout, " Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Cronobacter, Serratia, Plesiomonas , and Other Enterobacteriaceae ," in *Manual of Clinical Microbiology* , 2015, 11th Edition, Chapter 38.

[110] A. Y. Peleg, H. Seifert, and D. L. Paterson, “Acinetobacter baumannii: Emergence of a successful pathogen,” *Clinical Microbiology Reviews*. 2008 Jul;21(3):538-82, doi: 10.1128/CMR.00058-07.

[111] R. E. Weaver and L. A. Actis, “Identification of Acinetobacter species,” *Journal of Clinical Microbiology*. 1994, doi: 10.1128/jcm.32.7.1833-.1994.

[112] N. C. Gordon and D. W. Wareham, “Antimicrobial activity of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2010 Aug;36(2):129-31, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.025.

[113] A. F. Tayabali, K. C. Nguyen, P. S. Shwed, J. Crosthwait, G. Coleman, and V. L. Seligy, “Comparison of the virulence potential of Acinetobacter strains from clinical and environmental sources,” *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0037024.

[114] J. Vashist, V. Tiwari, R. Das, A. Kapil, and M. R. Rajeswari, “Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii,” *Indian J. Med. Res.*, 2011 Mar;133(3):332-8.

[115] J. R. and D. L.H., “The macrolide antibiotics: A pharmacokinetic and pharmacodynamic overview,” *Curr. Pharm. Des.*, 2004, 10(25):3045-53.

[116] E. Kernbauer, Y. Ding, and K. Cadwell, “An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria,” *Nature*, 516, pages 94–98 (2014), doi: 10.1038/nature13960.

[117] A. Reyes *et al.*, “Gut DNA viromes of Malawian twins discordant for severe acute malnutrition,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015 112 (38) 11941-11946, doi: 10.1073/pnas.1514285112.

[118] B. Kapusinszky, P. Minor, and E. Delwart, “Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants,” *J. Clin. Microbiol.*, 2012, doi: 10.1128/JCM.01589-12.

[119] D. Sun, “Pull in and push out: Mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria,” *Front. Microbiol.*, 2018 Sep 6;9:2154, doi: 10.3389/fmicb.2018.02154.

[120] W. R. Jarvis, “Selected Aspects of the Socioeconomic Impact of Nosocomial

Infections: Morbidity, Mortality, Cost, and Prevention," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1996, doi: 10.1017/s019594170000480x.

[121] C. B. Ramirez and J. B. Cantey, "Antibiotic resistance in the neonatal intensive care unit," *Neoreviews*, 2019, 20(3):e135-e144, doi: 10.1542/neo.20-3-e135.

[122] J. Johnson and C. Quach, "Outbreaks in the neonatal ICU: A review of the literature," *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2017 Aug;30(4):395-403, doi: 10.1097/QCO.0000000000000383.

[123] B. Cailes *et al.*, "Antimicrobial resistance in UK neonatal units: NeonIN infection surveillance network," *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2018, doi: 10.1136/archdischild-2017-313238.

[124] S. E. Trevino and M. H. Kollef, "Management of Infections with Drug-Resistant Organisms in Critical Care. An Ongoing Battle.," *Clinics in Chest Medicine*. 2015, pages 531-541, doi: 10.1016/j.ccm.2015.05.007.

[125] D. R. Bowers and V. Huang, "Emerging Issues and Treatment Strategies in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)," *Current Infectious Disease Reports* 18, Article number: 48 (2016), doi: 10.1007/s11908-016-0548-3.

[126] A. P. Magiorakos *et al.*, "Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: Guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control," *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 2017, 6(1):113, doi: 10.1186/s13756-017-0259-z.

[127] Centers for Diasease Control and Prevention. CDC, "Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)," *Natl. Cent. Emerg. Zoonotic Infect. Dis.*, 2015.

[128] D. Breilh, J. Texier-Maugein, B. Allaouchiche, M. C. Saux, and E. Boselli, "Carbapenems," *Journal of Chemotherapy*. 2013, 25(1):1-17, doi: 10.1179/1973947812Y.0000000032.

[129] C. Kuzucu, F. Yetkin, S. Görgeç, and Y. Ersoy, "[Investigation of the susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella spp. strains to ertapenem and other carbapenems].," *Mikrobiyol. Bul.*, 28-35, 2011.

[130] G. M. Pacifici and K. Allegaert, “Clinical pharmacology of carbapenems in neonates,” *Journal of Chemotherapy*. 2014 Apr;26(2):67-73, doi: 10.1179/1973947813Y.0000000110.

[131] E. Jacqz-Aigrain, F. Kaguelidou, and J. N. Van Den Anker, “How to Optimize the Evaluation and Use of Antibiotics in Neonates,” *Pediatric Clinics of North America*. 2012, 59(5):1117-1128, doi: 10.1016/j.pcl.2012.07.004.

[132] J. Nelson and J. Bradley, “Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy,” in *American Academy of Pediatrics*, 2019.

[133] Fakhuruddin, M. A. Durrani, R. Ahmed, M. Kumar, and I. Bakar, “Frequency of class b carbapenemases (MβL) in enterobacteriacae,” *J. Pak. Med. Assoc.*, 2014 May;64(5):519-23.

[134] P. Nordmann, L. Dortet, and L. Poirel, “Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm!,” *Trends in Molecular Medicine*. 2012 May;18(5):263-72, doi: 10.1016/j.molmed.2012.03.003.

[135] WHO, “Antimicrobial resistance. Global report on surveillance,” *World Heal. Organ.*, 2014, doi: 10.1007/s13312-014-0374-3.

[136] S. Dray, B. Coiffard, N. Persico, L. Papazian, and S. Hraiech, “Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit?,” *Ann. Transl. Med.*, 2018 Nov; 6(21): 421, doi: 10.21037/atm.2018.08.39.

[137] K. Le Doare, J. Bielicki, P. T. Heath, and M. Sharland, “Systematic review of antibiotic resistance rates among gram-negative bacteria in children with sepsis in resource-limited Countries,” *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.*, 2015 Mar;4(1):11-20, doi: 10.1093/jpids/piu014.

[138] M. H. Tsai *et al.*, “Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU,” *Pediatrics*, 2014 Feb;133(2):e322-9, doi: 10.1542/peds.2013-1248.

[139] J. A. Otter, S. Yezli, and G. L. French, “The Role Played by Contaminated Surfaces in the Transmission of Nosocomial Pathogens,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2011 Jul;32(7):687-99, doi: 10.1086/660363.

[140] D. J. Weber, W. A. Rutala, M. B. Miller, K. Huslage, and E. Sickbert-Bennett,

"Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, Clostridium difficile, and Acinetobacter species," *Am. J. Infect. Control*, 2010 Jun;38(5 Suppl 1):S25-33, doi: 10.1016/j.ajic.2010.04.196.

[141] L. K. Pickering, C. J. Baker, D. W. Kimberlin, and S. S. Long, "Red Book, 29th Edition," in *Red Book, 29th Edition*, 2012.

[142] F. Kaguelidou, M. A. Turner, I. Choonara, and E. Jacqz-Aigrain, "Ciprofloxacin use in neonates: A systematic review of the literature," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011 Feb;30(2):e29-37, doi: 10.1097/INF.0b013e3181fe353d.

[143] 2009 (including the 16th WHO Model List of Essential Medicines and the 2nd WHO Model List of Essential Medicines for Children Report of the WHO Expert Committee, "The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2009 (including the 16th WHO model list of essential medicines and," 2009.

[144] K. Patel and J. L. Goldman, "Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children," *Journal of Clinical Pharmacology*. 2016 Sep;56(9):1060-75, doi: 10.1002/jcph.715.

[145] M. Grupper, C. Sutherland, and D. P. Nicolau, "Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam inhibitory activity against meropenem-nonsusceptible Pseudomonas aeruginosa from blood, respiratory tract, and wounds," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, doi: 10.1128/AAC.00875-17.

[146] R. K. Shields *et al.*, "Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017 Jul 25;61(8):e00883-17, doi: 10.1128/AAC.00883-17.

[147] G. Haidar *et al.*, "Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance," *Clin. Infect. Dis.*, 2017 Jul 1;65(1):110-120, doi: 10.1093/cid/cix182.

[148] A. M. Hanretty *et al.*, "Pharmacokinetics of the Meropenem Component of Meropenem-Vaborbactam in the Treatment of KPC-Producing Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection in a Pediatric Patient," *Pharmacotherapy*, 2018 Dec;38(12):e87-e91, doi: 10.1002/phar.2187.

[149] EUCTR2016-002207-26-LV, “Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Eravacycline Compared with Ertapenem in Complicated Urinary Tract Infections,” *Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2016-002207-26-lv*, 2016, EUCTR2016-002207-26-LV.

[150] J. Motsch *et al.*, “RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Doubleblind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients with Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections,” *Clin. Infect. Dis.*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciz530.

[151] G. G. Zhanel *et al.*, “Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli,” *Drugs*. 2019 Feb;79(3):271-289, doi: 10.1007/s40265-019-1055-2.

[152] P. Nordmann, T. Naas, and L. Poirel, “Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae,” *Emerg. Infect. Dis.*, 2011 Oct;17(10):1791-8, doi: 10.3201/eid1710.110655.

[153] H. Giamarellou and G. Poulakou, “Multidrug-resistant gram-negative infections: What are the treatment options?,” *Drugs*. 2009 Oct 1;69(14):1879-901, doi: 10.2165/11315690-000000000-00000.

[154] S. M. Nolan *et al.*, “ Outbreak of Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization Among Pediatric Oncology Patients ,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2009, pp. 338 - 345, doi: 10.1086/596202.

[155] T. Pusch *et al.*, “Controlling outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium among infants caused by an endemic strain in adult inpatients,” *Am. J. Infect. Control*, 2013, doi: 10.1016/j.ajic.2012.01.034.

[156] M. G. Jernigan, E. G. Press, M. H. Nguyen, C. J. Clancy, and R. K. Shields, “The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin-resistant, carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, 56(6):3395-3398, doi: 10.1128/AAC.06364-11.

[157] K. Randall and G. Fisher, “Chapter 105 - Klebsiella,” *Feigin Cherry’s Textb. Pediatr. Infect. Dis.*, 2014.

[158] O. Mimoz, N. Grégoire, L. Poirel, M. Marliat, W. Couet, and P. Nordmann,

"Broad-spectrum β-lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to Klebsiella pneumoniae producing the carbapenemase OXA-48," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012 May;56(5):2759-60, doi: 10.1128/AAC.06069-11.

[159] M. Swaminathan *et al.*, "Prevalence and Risk Factors for Acquisition of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in the Setting of Endemicity," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2013 Aug;34(8):809-17, doi: 10.1086/671270.

[160] C. Girmenia *et al.*, "Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: A nationwide retrospective survey from Italy," *Bone Marrow Transplant.*, 2015 Feb;50(2):282-8, doi: 10.1038/bmt.2014.231.

[161] E. Esteban *et al.*, "The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a picu*," *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2013 Jun;14(5):525-32, doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a87cc.

[162] A. Borer *et al.*, "Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae," *Am. J. Infect. Control*, 2012 Jun;40(5):421-5, doi: 10.1016/j.ajic.2011.05.022.

[163] M. E. Falagas *et al.*, "Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: A matched case - Control study," *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007 Nov;60(5):1124-30, doi: 10.1093/jac/dkm356.

[164] S. A. and R. J., "Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: Cause, clinical features, and management," *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012, p 279-288.

[165] N. P. O'Grady, P. R. Murray, and N. Ames, "Preventing ventilator-associated pneumonia: Does the evidence support the practice?," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2012 Jun 20;307(23):2534-9, doi: 10.1001/jama.2012.6445.

[166] D. E. Ballot, T. F. Chirwa, and P. A. Cooper, "Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg," *BMC Pediatr.*, 2010 May 6;10:30, doi: 10.1186/1471-2431-10-30.

[167] A. M. Sultan and W. A. Seliem, "Identifying risk factors for healthcare-associated infections caused by carbapenem-resistant acinetobacter baumannii in a

neonatal intensive care unit," *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 2018, 18 (1): e75-e80, doi: 10.18295/squmj.2018.18.01.012.

[168] World Health Organization, "WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed," 2017.

[169] E. Foglia, M. D. Meier, and A. Elward, "Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients," *Clinical Microbiology Reviews*. 2007 Jul;20(3):409-25, doi: 10.1128/CMR.00041-06.

[170] J. S. Garner, W. R. Jarvis, T. G. Emori, T. C. Horan, and J. M. Hughes, "CDC definitions for nosocomial infections, 1988," *AJIC Am. J. Infect. Control*, 1988 Jun;16(3):128-40, doi: 10.1016/0196-6553(88)90053-3.

[171] R. P. Gaynes, J. R. Edwards, W. R. Jarvis, D. H. Culver, J. S. Tolson, and W. J. Martone, "Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.," *Pediatrics*, 1996 Sep;98(3 Pt 1):357-61.

[172] D. J. Anderson *et al.*, "Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2008 Oct;29 Suppl 1:S51-61, doi: 10.1086/591064.

[173] J. D. Hunter, "Ventilator associated pneumonia," *BMJ (Online)*. 2012, 344:e3325, doi: 10.1136/bmj.e3325.

[174] R. Srinivasan, J. Asselin, G. Gildengorin, J. Wiener-Kronish, and H. R. Flori, "A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children," *Pediatrics*, 2009 Apr;123(4):1108-15, doi: 10.1542/peds.2008-1211.

[175] N. P. O'Grady *et al.*, "Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections , 2011 Oklahoma Foundation for Medical Quality," *Healthc. Infect. Control Pract. Advis. Comm.*, 2011.

[176] L. A. Mermel *et al.*, "Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America," *Clinical Infectious Diseases*. July 2009, Pages 1–45, doi: 10.1086/599376.

[177] M. J. G. de Mello *et al.*, "Factors Associated with Time to Acquisition of

Bloodstream Infection in a Pediatric Intensive Care Unit," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2010, doi: 10.1086/650450.

[178] M. F. Niedner *et al.*, "Epidemiology of Central Line-Associated Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2011 Dec;32(12):1200-8, doi: 10.1086/662621.

[179] S. M. Jacobsen, D. J. Stickler, H. L. T. Mobley, and M. E. Shirtliff, "Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis," *Clinical Microbiology Reviews*. 2008 Jan;21(1):26-59, doi: 10.1128/CMR.00019-07.

[180] T. M. Hooton *et al.*, "Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-aassociated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the infectious diseases society of America," *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Mar 1;50(5):625-63, doi: 10.1086/650482.

[181] A. E. El-Mohandes, M. B. Picard, S. J. Simmens, and J. F. Keiser, "Use of Human Milk in the Intensive Care Nursery Decreases the Incidence of Nosocomial Sepsis," *J. Perinatol.*, 1997, 17(2):130-4.

[182] M. E. Fallot, J. L. Boyd, and F. A. Oski, "Breast-feeding reduces incidence of hospital admissions for infection in infants," *Pediatrics*, 1980 Jun;65(6):1121-4.

[183] C. J. D'Amico, C. A. DiNardo, and S. Krystofiak, "Preventing Contamination of Breast Pump Kit Attachments in the NICU," *J. Perinat. Neonatal Nurs.*, 2003 Apr-Jun 2003;17(2):150-7, doi: 10.1097/00005237-200304000-00007.

[184] J. A. Heath and D. M. Zerr, "Infections Acquired in the Nursery: Epidemiology and Control," in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 2006: 1179–1205.

[185] A. Leibovitz, M. Dan, J. Zinger, Y. Carmeli, B. Habot, and R. Segal, "Pseudomonas aeruginosa and the oropharyngeal ecosystem of tube-fed patients," *Emerg. Infect. Dis.*, 2003 Aug; 9(8): 956–959, doi: 10.3201/eid0908.030054.

[186] J. Wiener *et al.*, "Multiple antibiotic-resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes," *J. Am. Med. Assoc.*, 1999, doi: 10.1001/jama.281.6.517.

[187] C. Defez *et al.*, "Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa

nosocomial infection," *J. Hosp. Infect.*, 2004 Jul;57(3):209-1, doi: 10.1016/j.jhin.2004.03.022.

[188] T. You, H. Zhang, L. Guo, K. R. Ling, X. Y. Hu, and L. Q. Li, "c," *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2020, 34:2058738420950586, doi: 10.1177/2058738420950586.

[189] J. Pichler, V. Horn, S. MacDonald, and S. Hill, "Sepsis and Its Etiology Among Hospitalized Children Less Than 1 Year of Age With Intestinal Failure on Parenteral Nutrition," *Transplant. Proc.*, 2010 Jan-Feb 2010;42(1):24-5, doi: 10.1016/j.transproceed.2009.12.011.

[190] L. Leigh, B. J. Stoll, M. Rahman, and J. McGowan, "Pseudomonas aeruginosa infection in very low birth weight infants: A case-control study," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, May;14(5):367-71, doi: 10.1097/00006454-199505000-00006.

[191] WHO, "Antimicrobial Resistance Benchmark 2018," *Access to Med. Found.*, 2018.

[192] C. L. Pessoa-Silva *et al.*, "Extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a neonatal intensive care unit: Risk factors for infection and colonization," *J. Hosp. Infect.*, 2003, Pages 198-206, doi: 10.1053/jhin.2002.1373.

[193] P. Rattanaumpawan, P. Tolomeo, W. B. Bilker, and E. Lautenbach, "A Clinical Prediction Rule for Fluoroquinolone Resistance in Healthcare-Acquired Gram-Negative Urinary Tract Infection," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2011, pp. 1124 - 1126, doi: 10.1086/662379.

[194] K. M. Wener, V. Schechner, H. S. Gold, S. B. Wright, and Y. Carmeli, "Treatment with fluoroquinolones or with β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β-lactamase-producing klebsiella species in hospitalized patients," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010 May;54(5):2010-6, doi: 10.1128/AAC.01131-09.

[195] S. H. Macvane, "Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit," *J. Intensive Care Med.*, 2017, doi: 10.1177/0885066615619895.

[196] E. I. Kritsotakis, C. Tsioutis, M. Roumbelaki, A. Christidou, and A. Gikas, "Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-β-lactamase-

producing Klebsiella pneumoniae infection in hospitalized patients: Results of a double case-control study," *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011 Jun;66(6):1383-91, doi: 10.1093/jac/dkr116.

[197] V. Schechner *et al.*, "Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Who is prone to become clinically infected?," *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013 May;19(5):451-6, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03888.x.

[198] A. Ulu-Kilic *et al.*, "Risk factors for carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae rectal colonization in pediatric units," *Journal of Infection in Developing Countries*. 2014, 8(10):1361-1364, doi: 10.3855/jidc.4593.

[199] M. Papadimitriou-Olivgeris *et al.*, "KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization acquired during intensive care unit stay: The significance of risk factors for its development and its impact on mortality," *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013 Oct;77(2):169-73, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.06.007.

[200] D. P. Kofteridis *et al.*, "Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection/colonization: A case-case-control study," *J. Infect. Chemother.*, 2014 May;20(5):293-7, doi: 10.1016/j.jiac.2013.11.007.

[201] O. Zarkotou *et al.*, "Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing Klebsiella pneumoniae: A matched case-control study," *J. Clin. Microbiol.*, 2010 Jun;48(6):2271-4, doi: 10.1128/JCM.02301-09.

[202] E. P. Dellinger and D. A. Anaya, "Infectious and immunologic consequences of blood transfusion," *Critical Care*. 2004, 8 Suppl 2(Suppl 2):S18-23, doi: 10.1186/cc2847.

[203] U. Parm *et al.*, "Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram-negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients," *Early Hum. Dev.*, 2011 Jun;87(6):391-9, doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.02.007.

[204] M. Millar *et al.*, "Colonization and persistence of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae strains in infants nursed in two neonatal intensive care units in East London, United Kingdom," *J. Clin. Microbiol.*, 2008, 46(2):560-7, doi: 10.1128/JCM.00832-07.

[205] R. L. Keller and R. A. Ballard, “Bronchopulmonary Dysplasia,” in *Avery’s Diseases of the Newborn (Ninth Edition)*, .

[206] A. H. Jobe and E. Bancalari, “Bronchopulmonary dysplasia,” 2001 Jun;163(7):1723-9, doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.

[207] P. Lohmann *et al.*, “The airway microbiome of intubated premature infants: Characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia,” *Pediatr. Res.*, 2014, 294–301, doi: 10.1038/pr.2014.85.

[208] R. A. Zahr, A. Ashfaq, and M. Marron-Corwin, “Neonatal pulmonary hemorrhage,” *Neoreviews*, 2012, 13 (5) e302-e306, doi: 10.1542/neo.13-5-e302.

[209] N. Beligere and R. Rao, “Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: Report of a study and literature review,” *Journal of Perinatology*. 2008 Dec;28 Suppl 3:S93-101, doi: 10.1038/jp.2008.154.

[210] J. J. Ho, “Appropriate use of antibiotics in the NICU,” *Eastern Journal of Medicine*. 2010, 133-138.

[211] E. A. Verhagen, H. J. Ter Horst, P. Keating, A. Martijn, K. N. J. A. Van Braeckel, and A. F. Bos, “Cerebral oxygenation in preterm infants with germinal matrix- intraventricular hemorrhages,” *Stroke*, 2010 Dec;41(12):2901-7, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597229.

[212] J. J. Volpe, “Intracranial Hemorrhage: Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant,” in *Neurology of the Newborn*, 2008.

[213] I. Goswami, “Early Onset Escherichia coli Sepsis and Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Infants: Cases Series and Literature Review,” *Acad. J. Pediatr. Neonatol.*, 2017, 3(3): 555612, doi: 10.19080/ajpn.2017.02.555611.

[214] D. G. Sweet *et al.*, “European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update,” *Neonatology*, 2017, 111:107-125, doi: 10.1159/000448985.

[215] ACOG Committee on Obstetric Practice, “ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.,” *Obstet. Gynecol.*, 2011, doi: 10.1097/aog.0b013e318169f722.

[216] L. Miall, “Fanaroff and Martin’s Neonatal-Perinatal Medicine – Diseases of

the Fetus and Infant," *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2015, doi: 10.1016/j.siny.2015.06.001.

[217] W. M. Fierson, "Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity," *Pediatrics*, 2013 Jan;131(1):189-95, doi: 10.1542/peds.2012-2996.

[218] J. M. Tucker, R. L. Goldenberg, R. O. Davis, R. L. Copper, C. L. Winkler, and J. C. Hauth, "Etiologies of preterm birth in an indigent population: Is prevention a logical expectation?," *Obstet. Gynecol.*, 1991 Mar;77(3):343-7.

[219] R. D. Christensen, P. V. Gordon, and G. E. Besner, "Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half today," *Fetal and Pediatric Pathology*. 2010, doi: 10.3109/15513815.2010.483874.

[220] S. Sullivan *et al.*, "An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products," *J. Pediatr.*, 2010, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040, pages 562-567.

[221] M. J. Bell *et al.*, "Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging.," *Ann. Surg.*, 1978 Jan;187(1):1-7, doi: 10.1097/00000658-197801000-00001.

[222] A. H. Cushing, "Necrotizing enterocolitis with Escherichia coli heat-labile enterotoxin," *Pediatrics*, 1983 Apr;71(4):626-30.

[223] S. A. Coggins, J. L. Wynn, and J. H. Weitkamp, "Infectious causes of necrotizing enterocolitis," *Clinics in Perinatology*. 2015, 42(1): 133–154, doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012.

[224] Ö. Ö. Gündeşlioğlu *et al.*, "Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility pattern of Acinetobacter baumannii isolated from children in a Turkish university hospital," *Turk. J. Pediatr.*, 2014.

[225] A. B. Hoyos, "Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium infantis to neonates in an intensive care unit," *Int. J. Infect. Dis.*, 1999, 3(4):197-202, doi: 10.1016/S1201-9712(99)90024-3.

[226] D. P., S. A.K., P. T., D. S., R. T., and B. S., "Colonization of the gut with Gram-

negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country," *Journal of Medical Microbiology*. 2011.

[227] L. S. Lavagnoli, B. R. Bassetti, T. D. L. Kaiser, K. M. Kutz, and C. Cerutti Junior, "Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae," *Rev. Lat. Am. Enfermagem*, 2017, 25: e2935, doi: 10.1590/1518-8345.1751.2935.

[228] I. Nour, H. E. Eldegla, N. Nasef, B. Shouman, H. Abdel-Hady, and A. E. Shabaan, "Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit," *J. Hosp. Infect.*, 2017 Sep;97(1):52-58, doi: 10.1016/j.jhin.2017.05.025.

[229] K. Shannon, K. Fung, P. Stapleton, R. Anthony, E. Power, and G. French, "A hospital outbreak of extended spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae investigated by RAPD typing and analysis of the genetics and mechanisms of resistance," *J. Hosp. Infect.*, 1998, pages 291-300, doi: 10.1016/S0195-6701(98)90294-8.

[230] G. Martínez-Aguilar *et al.*, "Outbreak of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by Multiresistant Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae High Impact on Mortality," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2001, pp. 725 - 728, doi: 10.1086/501855.

[231] T. C. Horan, M. Andrus, and M. A. Dudeck, "CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting," *Am. J. Infect. Control*, 2008 Jun;36(5):309-32, doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.

[232] M. J. Richards, J. R. Edwards, D. H. Culver, and R. P. Gaynes, "Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.," *Pediatrics*, 1999 Apr;103(4):e39, doi: 10.1542/peds.103.4.e39.

[233] M. URREA, M. PONS, M. SERRA, C. LATORRE, and A. PALOMEQUE, "Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003 Jun;22(6):490-4, doi: 10.1097/01.inf.0000069758.00079.d3.

[234] H. W. Kilbride *et al.*, “Evaluation and development of potentially better practices to prevent neonatal nosocomial bacteremia.,” *Pediatrics*, 2003, Apr;111(4 Pt 2):e504-18.

[235] E. L. Ford-Jones *et al.*, “Epidemiologic study of 4684 hospital–acquired infections in pediatric patients,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989 Oct;8(10):668-75, doi: 10.1097/00006454-198910000-00002.

[236] J.-A. S. Harris, “Pediatric Nosocomial Infections: Children Are Not Little Adults,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1997, pp. 739 - 742, doi: 10.2307/30141314.

[237] B. H. Stover, S. T. Shulman, D. F. Bratcher, M. T. Brady, G. L. Levine, and W. R. Jarvis, “Nosocomial infection rates in US children’s hospitals’ neonatal and pediatric intensive care units,” *Am. J. Infect. Control*, 2001 Jun;29(3):152-7, doi: 10.1067/mic.2001.115407.

[238] J. Raymond and Y. Aujard, “Nosocomial Infections in Pediatric Patients A European, Multicenter Prospective Study,” *Infect. Control*, 2000 Apr;21(4):260-3, doi: 10.1086/501755.

[239] J. Milliken, G. A. Tait, E. L. Ford-Jones, C. M. Mindorff, R. Gold, and G. Mullins, “Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit,” *Critical Care Medicine*. 1988 Mar;16(3):233-7, doi: 10.1097/00003246-198803000-00005.

[240] H. W. Boucher *et al.*, “Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America,” *Clin. Infect. Dis.*, 2009 Jan 1;48(1):1-12, doi: 10.1086/595011.

[241] H. Leblebicioglu *et al.*, “Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC),” *J. Hosp. Infect.*, 2007 Mar;65(3):251-7, doi: 10.1016/j.jhin.2006.10.012.

[242] W. R. Jarvis, C. Thornsberry, J. Boyce, and J. M. Hughes, “Methicillin-resistant staphylococcus aureus at children’s hospitals in the united states,” *Pediatr. Infect. Dis.*, 1985, doi: 10.1203/00006450-198404001-01110.

[243] F. C. Tenover, “Development and spread of bacterial resistance to

antimicrobial agents: An overview," 2001, doi: 10.1086/321834.

[244] L. G. Rubin, V. Tucci, E. Cercenado, G. Eliopoulos, and H. D. Isenberg, "Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium in Hospitalized Children," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1992 Dec;13(12):700-5, doi: 10.1086/648342.

[245] M. Satar, A. Engin Arısoy, and İ. H. Çelik, "Turkish neonatal society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment," *Turk Pediatr. Ars.*, 2018, 53(Suppl 1): S88–S100, doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809.

[246] P. Ferrieri and L. D. Wallen, "Neonatal Bacterial Sepsis," in *Avery's Diseases of the Newborn (Ninth Edition)*, 2012, pages 538-550.

[247] M. Cohen-Wolkowiez *et al.*, "Early and late onset sepsis in late preterm infants," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2009 Dec;28(12):1052-6, doi: 10.1097/INF.0b013e3181acf6bd.

[248] C. Wilson, V. Nizet, Y. Maldonado, J. Remington, M. A. Krupp, and J. Klein, *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 2011.

[249] T. Harder, J. Seidel, T. Eckmanns, B. Weiss, and S. Haller, "Predicting late-onset sepsis by routine neonatal screening for colonisation by gram-negative bacteria in neonates at intensive care units: A protocol for a systematic review," *BMJ Open*. 2017, 7(3):e014986, doi: 10.1136/bmjopen-2016-014986.

[250] P. Gastmeier *et al.*, "Outbreaks in neonatal intensive care units-They are not like others," *Am. J. Infect. Control*, 2007 Apr;35(3):172-6, doi: 10.1016/j.ajic.2006.07.007.

[251] L. Correa *et al.*, "A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection," *BMC Infect. Dis.*, 2013 Feb 11;13:80, doi: 10.1186/1471-2334-13-80.

[252] M. E. Falagas and D. E. Karageorgopoulos, "Extended-spectrum β-lactamase-producing organisms," *Journal of Hospital Infection*. 2009, Pages 345-354, doi: 10.1016/j.jhin.2009.02.021.

[253] J. D. Siegel, E. Rhinehart, M. Jackson, and L. Chiarello, "2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care

Settings," *Am. J. Infect. Control*, 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164, doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007.

[254] R. D. Baker, "Infant formula safety," *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):833-5, doi: 10.1542/peds.110.4.833.

[255] "Specimen Selection, Collection, and Transport," in *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2016, chapter 10.4, page 1-2.

[256] J. Villar *et al.*, "International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project," *Lancet*, 2014 Sep 6;384(9946):857-68, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60932-6.

[257] The American College of Obstetricians and Gynaecologists, "Executive summary: Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition.," *Obstet. Gynecol.*, 2014 Apr;123(4):896-901.

[258] D. G. Sweet *et al.*, "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update," *Neonatology*. 2013, 103:353–368, doi: 10.1159/000349928.

[259] "An International Classification of Retinopathy of Prematurity," *Arch. Ophthalmol.*, 1984 Aug;102(8):1130-4, doi: 10.1001/archopht.1984.01040030908011.

[260] D. Schöndorf *et al.*, "Colonization Screening Targeting Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens Does Not Increase the Use of Carbapenems in Very Low Birth Weight Infants," *Front. Pediatr.*, 2020, doi: 10.3389/fped.2020.00427.

[261] S. Rai, D. Das, D. K. Niranjan, N. P. Singh, and I. R. Kaur, "Carriage prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in stool samples: A surveillance study," *Australas. Med. J.*, 2014 Feb 28;7(2):64-7, doi: 10.4066/AMJ.2014.1926.

[262] M. J. Schwaber, S. Klarfeld-Lidji, S. Navon-Venezia, D. Schwartz, A. Leavitt, and Y. Carmeli, "Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition anions hospitalized adults and effect of acquisition on mortality," *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, doi: 10.1128/AAC.01020-07.

[263] J. McGowan John E., “Antimicrobial Resistance in Hospital Organisms and Its Relation to Antibiotic Use,” *Rev. Infect. Dis.*, 1983, pp. 1033-1048.

[264] Y. Jiao *et al.*, “Risk factors for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection/colonization and predictors of mortality: A retrospective study,” *Pathog. Glob. Health*, 2015, doi: 10.1179/2047773215Y.0000000004.

[265] D. Wu, J. Cai, and J. Liu, “Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae,” *South. Med. J.*, 2011 Feb;104(2):106-10, doi: 10.1097/SMJ.0b013e318206063d.

[266] H. C. Lee and J. B. Gould, “Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status,” *Pediatrics*, 2006 Dec;118(6):e1836-44, doi: 10.1542/peds.2006-1327.

[267] M. H. Malloy, “Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000 2003,” *Pediatrics*, 2008 Aug;122(2):285-92, doi: 10.1542/peds.2007-2620.

[268] M. R. Tietzmann, P. do V. Teichmann, C. S. Vilanova, M. Z. Goldani, and C. H. da Silva, “Risk Factors for Neonatal Mortality in Preterm Newborns in The Extreme South of Brazil,” *Sci. Rep.*, 10, Article number: 7252 (2020), doi: 10.1038/s41598-020-64357-x.