

Cerrahi yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gizli tehlike: Mantar sepsisi

Zekeriya İLÇE, Cengiz GÜNEY, Fatma KÖKSAL, Sinan CELAYİR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi ve Cerrahpaşa Mikrobiyoloji Anabilim Dalları

Özet

Önbilgi/amaç: Nazokomiyal mantar sepsisi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde son yıllarda giderek artan, mortalitesi yüksek bir sorundur. Uzun süreli ve geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı, prematürite ve düşük doğum ağırlığı mantar sepsisinin en önemli nedenlerindedir. Cerrahi yenidoğanlarda mantar sepsisi konusunda literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı yenidoğan cerrahi yoğun bakım ünitesinde son 7 yılda saptanan mantar sepsisli olguların değerlendirilmesidir.

Yöntem: 1995-2001 yıllarında yatırılarak inceleme ve tedavisi yapılan olgular; ortalama başvuru yaşı, cinsiyet, kilo, mantar sepsisi, bakteriyel sepsisle olan ilişki, tedavi yaklaşımı ve mortalite açısından geriye dönük irdelendi.

Bulgular: Ünitemizde yılda ortalama 100.3 (87-124) olgunun tanısı ve tedavisi yapılmaktadır. 1995-2001 arasında izlenerek mantar sepsisi saptanan 23 olgunun ortalama başvuru yaşı 3.8 gün (1-14 gün), ortalama ağırlığı 2376 gr (1654-6400 gr), erkek/kız oranı ise 17/6 idi. Mantar sepsisi saptanan 23 olgunun 17'sinde eşlik eden bakteriyel sepsis saptandı. Bakteriyel etkenler; *Enterobacter Sp.* (n=11), *Metisiline dirençli staphylococcus aureus* (n=4) ve diğer (n=2) olarak belirlenmiştir. Saptanan mantar sepsis etkeni tamamı *Candida Albicans*'tu. *Candida sepsisi* en sık 1995 yılında gözlenmiş, rastlanan 14 olgunun 8'i kaybedilmiştir. Uygulanılan koruyucu antifungal tedavi nedeniyle mantar sepsisi azalmış, 2001 yılında ise hiç saptanmamıştır.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde uzayan yatış süreleri, nazokomiyal bakteriyel sepsis sıklığını attırmakta, bu nedenle kullanılan geniş etki alanlı antibiyotik tedavileri mantar sepsislerine zemin hazırlamaktadır. Mantar sepsislerinin engellenmesi için koruyucu antifungal kullanımı bir çözüm olarak görünmekle birlikte, ek riskler taşımaktadır. Bu durum antibiyotik kullanımını düzenleyen ciddi hastane enfeksiyon politikalarını gerekli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mantar sepsisi, mortalite, yenidoğan, yoğun bakım

Summary

A hidden danger in surgical neonatal intensive care units: Fungal sepsis

Background/aim: Nosocomial fungal sepsis has been increasingly recognized and is a highly mortal pathology in neonatal intensive care units. The most common causes of fungal sepsis are prolonged usage of wide spectrum antibiotics, prematurity, and low birth weight. There is limited data in the literature related to fungal sepsis in surgical neonatal intensive care units. The aim of this study is to evaluate the fungal sepsis in the surgical neonatal intensive care unit.

Method: Patients treated in surgical intensive care unit. The between 1995 and 2001 were evaluated retrospectively with regard to mean age at admission, sex, weight, fungal sepsis, relation with bacterial sepsis, therapeutical approach, and mortality.

Results: On average, 100.3 (87-124) cases per year are treated in our unit. Between 1995 and 2001 23 fungal sepsis cases diagnosed with a, the mean age at admission of 3.8 (1-14) days, the mean weight of 2376 g (1654-6400), and the male/female ratio was 17/6. Of these 23 cases of fungal sepsis, 17 had a concomitant bacterial sepsis. Bacterial agents were *Enterobacter sp* (n:11), *MRSA* (n:4), and others (n:2). The causative agent of all of the fungal sepsis was *Candida albicans*. The year in which the highest number of *Candidal* infections were seen was 1995 with a total number of 14, 8 of which were lost. With the prophylactic use of antifungal agent, cases of fungal sepsis decreased overtime and no case of fungal sepsis was detected in 2001.

Conclusion: Prolonged hospitalization in intensive care units increase the incidence of nosocomial bacterial sepsis and therefore wide-spectrum use of antibiotics increases the incidence of fungal sepsis. While prophylactic use of antifungal agents to prevent fungal sepsis seems to be a solution, it has additional risks. This necessitates strict hospital infection policies regulating antibiotic use.

Key words: Fungus, sepsis, mortality, neonate, intensive care unit

* XX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (15-19 Ekim 2002, Mersin).

Adres: Sinan Celayir, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul

Yayına kabul tarihi: 12.04.2004

Giriş

Cocuk cerrahisinin ilk yıllarında cerrahi yenidoğanlar yenidoğan yoğun bakım (YYB) ünitelerinin olmaması ve bu nedenle ameliyat öncesi ve sonrası yeterli bakım sağlanamaması sonucu sıklıkla kaybedilmekteydi (1,4). YYB ünitelerinin kurulması ve ardından bakım tekniklerinde ilerlemeler, yenidoğan ve prematüre bebeklerin yaşam oranını yükseltmiştir (1,3). Ancak bu gelişmeler hastane enfeksiyonu ve sepsis gibi bazı ciddi sorunları da beraberinde getirmiş, buna paralel olarak mantar sepsisi sıklığı da son yıllarda giderek artmıştır (1,2, 3, 4,10).

Yenidoğan nazokomiyal mantar sepsisinden bazı hazırlayıcı etkenler sorumlu tutulmuştur. Prematürite, uzun süre hastanede kalma, uzun süre geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı, steroid tedavisi, uzun süreli merkezi ve periferik damar yolu kullanılması, uzun süre ağızdan beslenememe ve tamamen damardan beslenme, düşük doğum ağırlıklı doğma, özellikle T lenfositlerde olmak üzere bağışıklık sisteminde aksaklıklar, uzun süreli ventilatör tedavisi ve entübasyon, uzun süreli mide ve idrar sondası takılı kalması en sık nedenlerdir (2,6,9,11,13,14,15,16). Cerrahi yenidoğanlarda tüm bunlara anestezi ve cerrahinin riskleri de eklenmektedir (1,2,4). Bu çalışmanın amacı cerrahi YYB ünitemizde saptanan mantar sepsisli olguların değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

YYB ünitemizde 10 yatak (4 küvöz, 3 radyant ısıtıcı, 3 bebek yatağı bulunmaktadır). Ünitemiz hastane enfeksiyon komitesi tarafından pilot bölge olarak kabul edilmiştir. Ancak sürekli görev yapan bir mikrobiyolog bulunmayıp gereksinim olduğunda hastalar ve ünite klinik mikrobiyoloji kliniğinden bir uzman tarafından değerlendirilmektedir. Çalışmamızda 1995-2001 yıllarında yatırılarak inceleme ve tedavisi yapılan olgular ortalama başvuru yaşı, cinsiyet, kilo, mantar sepsisi, bakteriyel sepsisle olan ilişki ve mortalite açısından geriye dönük irdelendi. Olgular genel değerlendirmelerinin yanı sıra sepsis ile ilgili olarak hipotansiyon ve bradikardi, canlılık durumu, solunum düzensizliği (özellikle apne ve taşipne), emmede isteksizlik, beslenememe, ısı düzensizliği (özellikle ısı düşüklüğü), sarılık, siyanoz, peteşi, solukluk, konvul-

ziyon, azalmış idrar çıkışı ve şok tablosu açısından klinik değerlendirmeye alındı. Sepsisin değerlendirilmesinde laboratuvar incelemelerinden C-reaktif protein, periferik yayma, kan sayımı ve kan kültüründen (en az iki kan kültüründe etkenin üretilmesi) yararlandı. Kültürler <<Pedi Plus/F>> ve gerektiğinde <Plus anaerobik/F> ve <Mycosis IC/F> kan kültür şişelerine alındı. Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında, Bactec 9120 otomasyon sistemi (Becton Dickinson) ile incelendi. Üreyen bakteriler Gram boyası, koloni yapısı ve biyokimyasal özelliklerine göre değerlendirildi. Gerektiğinde ileri ayırım sistemleri (API, Crystal ve Sceptor) kullanıldı. Ayrıca hastanın klinik durumuna göre idrar, sürüntü ve dren kültürleri, lomber ponksiyon, akciğer grafisi ve gereken diğer radyolojik tetkikler yapıldı. Bunun yanı sıra sarf ve demirbaş malzemeleri ile ünitemiz çalışanlarından (hekim, hemşire, personel) aralıklı olarak kültürler (el, boğaz ve burun sürüntüsü...) alındı. Klinik şüphe olduğunda kan kültürleri tekrarlandı. Tüm kan kültürleri femoral venden, idrar kültürü idrar torbasından ponksiyonla alındı. Ünitemizde rutin kan kültürü alınmakta, eğer bir kateter (trake tüpü, idrar sondası, mide tüpü...) varsa bunlardan da haftalık kültürler alınmaktadır. Ayrıca bu kateterler çıkarılırken uçları kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmektedir. Ünitemizde 1995 yılından itibaren geniş etki alanlı antibiyotik kullanımını gerektiren süperenfeksiyon durumlarında antibiyotik ile birlikte koruyucu olarak düşük doz antifungal (Triflucan®) başlanmaktadır.

Bulgular

Ünitemizde 1995-2001 arasında yılda ortalama 100.3 (87-124) olmak üzere toplam 692 olgunun izlem ve tedavisi yapıldı. Bunların 537'sine (% 77.6) cerrahi müdahalede bulunuldu. Olguların 152'sinde (% 21.9) sepsis saptandı. Sepsisli olguların ise 23'ü (% 15.1) mantar sepsisi idi. Mantar sepsisli olguların 19'u (% 82.7) mide, duodenum, ince ve kalın barsak patolojileri nedeni ile ameliyat edilirken, 1 (% 4.3) olgu mesane ekstrofisi, 1 olgu (% 4.3) nesidioblastosis, 2 (% 8.6) olgu da fistüllü özofagus atrezisi nedeni ile ameliyat edilmişlerdi. Olguların tümü antibiotik kullanmışlardı. Ortalama antibiotik kullanma süresi 9.8 gün (6-14), ortalama yatış süresi 11,4 gün (1 gün-1 yıl) idi. Mantar sepsisli olguların ortalama başvuru yaşı 3.8 gün (1-14 gün), ortalama ağırlığı 2376 gr (1654-

Tablo 1. Olguların yıllara göre dağılımı

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Toplam
Toplam olgu	87	92	99	124	87	105	98	692
Sepsis	42	25	25	23	19	10	8	152
Mantar sepsisi	14	3	1	2	1	2	-	23
Mantar sepsisi mortalitesi	8	2	-	1	-	1	-	12

6400), erkek /kız oranı ise 17/6 idi. Mantar sepsisi 23 olgunun 17'sinde (% 74) aynı zamanda bakteriyel sepsis vardı. Bakteriyel sepsis etkenleri Enterobacter sp. 11 (% 64,7), MRS(Metisiline dirençli staphylococcus aureus) 4 (% 23.5), Strept 1 (% 5.9), Pseudomonas 1 (% 5.9) olarak belirlenmişti. Ayrıca 3 Enterobacter'e eşlik eden ikinci bakteri üremişti. Bunların 2'si pseudomonas, 1'i ise E. coli idi. Tablo 1'de Ünitimizde izlem ve tedavisi yapılan olguların sepsis, mantar sepsisi ve mortalitelitelerinin yıllık dağılımları gösterilmiştir. En sık mantar sepsisi 1995 yılında saptanırken, 1997 ve 2001 yılında mantar sepsisine raslanmamıştır.

Olguları 12'si (% 52) ölürken 11'i (% 48) taburcu edilmiştir. Ölen olguların 9'u (% 75) sepsis 1'i (% 8.3) menenjit, 1'i (% 8.3) kalp yetersizliği nedeniyle kaybedilirken, 1'inde (% 8.3) ölüm nedeni saptanamamıştır.

Tartışma

Çocuk cerrahisinin ilk yıllarında cerrahi yenidoğanlar yetersiz yoğun bakım koşulları nedeniyle ölmekte iken son 20 yılda bu alandaki gelişmeler bebeklerin yaşam oranını yükseltmiştir (1,2,4). Ancak bu kez ölüm nedeni olarak hastane enfeksiyonları ve sepsis ön plana çıkmıştır. Bunun en önemli etkenlerinden biri de mantar sepsisidir (2,3,12,15,16). Cerrahi yenidoğanlarda altta yatan hastalık başta olmak üzere uygulanan ilaç ve cerrahi tedaviler, malzemeler (mide tüpü, trake tüpü, stomalar, idrar sondası ve üriner kateter), ameliyata bağlı komplikasyonlar ve anestezi yenidoğanın zaten bozuk olan bağışıklık mekanizmasını iyice bozarak hastane enfeksiyonu, sepsis ve dolayısıyla mantar sepsisi riskini daha da arttırmaktadır. Yenidoğanlarda mantar sepsisi sıklığının son yıllarda artarak % 0.2-4 lerden % 10'lara çıktığı bildirilmektedir. Bu oranlar yoğun bakım tedavisi alan olgularda 1989 yılında % 3.8 iken 1995 yılında % 12.9 olarak belirlenmiştir (8). Mantar sepsi-

sinde en sık klinik bulgular; % 42.8 ile karın şişliği ve periferik dolaşımın bozulması ile yüksek ateştir. Olguların % 40.9 unda ise beyaz küre yüksekliği saptanmıştır. Klinik olarak sepsis saptanan olguların % 89.8'inde kan kültüründe, diğerlerinin ise idrar kültürlerinde mantar üretilmiştir (8). Mantar sepsisli olguların % 59.1 inde kan sayımında sepsis lehine lökositoz ve lökopeni saptanmış, diğerlerinde ise patoloji saptanmamıştır (8). Ayrıca bu olguların lomber ponksiyonunda beyin-omurilik sıvısında protein yüksek bulunmuştur (8). Tüm bunlara karşın mantar sepsisli olgularda özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Burada en önemli bulgu hastayı izleyen ekibin klinik gözlemidir. Hastanın genel durumunun kötüleşmesi, emmeme, karın şişliği, mide sondasından gelenin artmasının yanında geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı ve diğer hazırlayıcı etkenler de varsa mantar sepsisi düşünülmelidir (1). Kliniğimizde mantar sepsisi nedeni ile izlem ve tedavisi yapılan hastalarda literatürde bildirilen hazırlayıcı etkenlerden; geniş etki alanlı antibiyotik kullanımı, bakteriyel sepsis, bağışıklık yetersizliği, ve altta yatan cerrahi hastalıklar, anestezi, ventilasyon tedavisi, uzun süreli damar yolu kullanımı, mide ve idrar sondası kullanımı vardı.

Yapılan çalışmalarda mantarın sindirim yoluna yerleştiği vurgulanmaktadır (9,14). Çalışmamızdaki olguların 21'i (% 91) sindirim yolu hastalıkları ile ameliyat edilmiştir. İlk yıllarda mantar sepsisinin en sık sorumlu etken. C. albicans iken son yıllarda C. parapsilozis ve tropicalis oranının arttığı bildirilmektedir (3,5,6,8,14,15). Çalışmamızda üreyen mantarların tamamı C. albicans'tı. Mantar enfeksiyonlarında, özellikle kandida sepsisinde klasik anti fungal ilaçlarla arzulan sonuçlar elde edilememiş ve çeşitli yan etkilerle karşılaşmıştır (4,7,9). Ancak son yıllarda kullanıma giren amfoterisin B ile beklenen klinik sonuçlar elde edilmiştir (4,8). Amfoterisin başarılı klinik sonuçlara karşın hepatotoksisite, nefrotoksisite, albumin düşüklüğü, potasyum düşüklüğü, lokope-

ni, anemi ve trombosit düşüklüğü gibi yan etkileri vardır (7,8,9,15). Bu nedenle olgularda antifungal tedavi başlanmadan önce kan sayımı, üre, kreatinin, SGOT, SGPT, total ve direk bilirübin, Na⁺, K⁺ Cl⁻, kan gazı değerleri bakılması ve bunların iki haftada bir kontrol edilmesi önerilir (9). Ünitimizde bu değerlerin kontrolleri haftada bir yapılmaktadır. Sepsisten sorumlu tutulan başlıca bakterilere etkili antibiyotikler amikasin, vankomisin, seftazidim, imipenem olarak bildirilmektedir (8). Klinik durumu kötü ve hazırlayıcı etkenler bulunan olgularda kültürlerde üreme saptanmadan ağızdan ya da damardan antifungal koruma başlanması da önerilmektedir (12,17). Değişik klinik serilerde ölüm oranı % 25 ile 56 arasındadır (6,7,9,11). Ünitimizin açıldığı 1995 yılında 14 olgu ile en fazla mantar sepsisli olguya raslanmış ve bu olgularında 8'i kaybedilmiştir. Bu tablo nedeni ile, ünitimizde 1995 yılından sonra uzun süreli geniş etki alanlı antibiyotik kullanan ya da genel durumu kötü, antibakteriyel tedavi ile kliniği düzelmeyen olgulara düşük doz koruyucu antifungal tedavi uygulamasına başlanmış olup; hastanın genel durumunun seyrine ve kültüründe mantar üreyip ürememesine göre antifungal tedavi kesilmekte ya da doz arttırımına gidilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda tedavinin 21 gün sürdürülmesi önerilmektedir (9). Ünitimizde tedavi, kültürde üreme saptanan olgularda 21 gün, üreme olmamakla birlikte kliniği düzelen olgularda ise 14 gün sürdürülmekte, ancak tedavinin başlangıcından 1 hafta sonra alınan kültür sonucu da gözönünde bulundurulmaktadır. Bu uygulama sonunda mantar sepsisinin belirgin şekilde azaldığı, hatta 2001 yılında raslanmadığı görülmüştür. Koruyucu antifungal ilaç kullanımı mantar sepsislerinin engellenmesi için bir çözüm olarak görünmekle birlikte ek riskler de taşıdığı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Akova F, İlçe Z, Köksal F, Celayir S: The evaluation of septicemia in the surgical newborn intensive care unit. *Cerrahpaşa J Med* 32: 214, 2001
2. Evdoridou J, Roilides E, Bibashi E, Kremenopoulos G: Multifocal Osteoarthritis due to *Candida albicans* in a neonate: Serum level monitoring of liposomal Amphotericin B and literature review. *Infection* 25: 112, 1997
3. Gottfredsson M, Perfect JR: Use of antifungal agents in the intensive care unit. *Current Opinon in critical care* 5: 381, 1999
4. Gürpınar AN, Balkan E, Kılıç N, et al: Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections. *The J Medical Research* 25:1, 1997
5. Huang Y-C, Li C-C, Lin T-Y : Associatiob of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 17: 819, 1998
6. Knoppert DC, Salama HEM, Lee DSC: Eradication of Severe Neonatal Systemic Candidiasis with Amphotericin B Lipid Complex. *Ann Pharmacother* 35: 1032, 2001
7. Leibovitz E: Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 49: 69, 2002
8. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, et al: Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics* 107: 61, 2001
9. Pasic S, Flannagan, Cant AJ: Liposomal amphotericin (AmBisome) is safe in bone marrow transplantation for primary immunodeficiency. *Bone Marrow Transplantation* 19: 1229, 1997
10. Reef SE, Lasker BA, Butcher DS, et al: Nonperinatal Nasocomial transmission of *Candida albicans* in a neonatal intensive care unit: Prospective Study. *J Clinical Microbiology* 36: 1255, 1998
11. Reicher A J, Linder N, Amitay M, et al: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment for neonateal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection A J of Infectious Disease*. 28: 223, 2000
12. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al: Practice Guidelines for treatment of candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 30: 662, 2000
13. Roven JL, Tate JM, Nordoff N, et al: *Candida* isolates from neonates: Frequency of misidentification and reduced fluconazole Susceptibility. *J Clinical Microbiology* 37: 373, 1999
14. Saiman L, Ludington E, Michael P, et al: The national epidemiology of mycosis survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 19: 319, 2000
15. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, et al: Liposomal amphotericin B treatment for neonateal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 17: 146, 1998
16. Walther F, Ursula K, Radke M, et al: Candidosis of the urinary tract with padding phenomenon of the renal pelvises in an infant with obstructive uropathy. *Mycoses* 37:291, 1994
17. Tollemar J, Gross N, Dolgiras N, et al: Hammarston L. Fungal prophylaxis by reduction of fungal colonization by oral administration of bovine anti-candida antibodies in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 23: 283, 1999