

Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *Klebsiella* Kan Akımı Enfeksiyonunda Risk Faktörleri ve Klinik Sonuçları: Beş Yıllık Çalışma

*Risk Factors for and Clinical Outcomes of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella* Species in Children: Results of a 5 Year Study*

Solmaz Çelebi*, Esra Tuncer**, Mustafa Hacımustafaoğlu*, Güven Özkaya***

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella* türleri yoğun bakım ünitelerinde yaygın sorunlara neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı çocuklarda GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri ve klinik sonuçları belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Çocuk Kliniğinde, 1 Ocak 2003 ve 31 Aralık 2007 yılları arasında vaka-kontrollü çalışma yapıldı. GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonu olan tüm hastalar ile GSBL üretmeyen *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonu olan hastalar karşılaştırıldı. Önceden antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalık, invazif tıbbi cihaz varlığı ve diğer demografik özellikler gibi risk faktörleri yönünden analiz edildi.

Bulgular: *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonu, 1 Ocak 2003 ve 31 Aralık 2007 tarihleri arasında merkezimize yatarak izlenen 10258 hastadan 49'unda saptandı, sıklık 1000 başvuruda 4.7 olarak bulundu. Yirmisekiz hasta çalışmaya grubuna, 21 hasta kontrol grubuna alındı. Hastaların ortalama yaşları 23.3 ± 34.9 ay (2 gün-18 yaş) ve %59.2'si erkek idi. *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu hastalarda malignite en sık görülen altta yatan hastalık idi. *Klebsiella* türleri arasında GSBL üreten izolatların prevalansı %57.1 olarak bulundu. GSBL üreten *Klebsiella* türlerinin tamamı *Klebsiella pneumoniae* idi. Bu çalışmada, GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonları için risk faktörleri olarak geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış yatış, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Mortalite ile ilişkili predispozan faktörler olarak septik şok varlığı, altta yatan kronik karaciğer ve nörolojik hastalığın olması, önceden geniş spektrumlu antibiyotik alımı, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması saptandı ($p < 0.05$). GSBL üreten *Klebsiella* türlerinin tamamı karbapenem antibiyotiklere duyarlı bulundu. Bu

Summary

Aim: The extended-spectrum beta lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* species causes widespread problems in intensive care units. The aim of this study was to define the risk factors and clinical outcomes associated with ESBL-producing *Klebsiella* spp. bloodstream infections in children.

Material and Method: We conducted a case-control study between January 1, 2003 and December 31, 2007 at Uludag University Pediatric Clinic. All patients with ESBL-producing *Klebsiella* spp. bloodstream infections were compared to patients with non-ESBL-producing *Klebsiella* spp. bloodstream infections. Risk factors analyzed included prior antibiotic use, underlying diseases, invasive medical devices, and other demographic characteristics.

Results: *Klebsiella* spp. bloodstream infections were diagnosed in 49 of the 10,258 patients hospitalized in our center between January 1, 2003 and December 31, 2007 (overall incidence, 4.7 per 1,000 admissions). Twenty-eight cases and 21 control subjects were included in the study. The mean age of patients was 23.3 ± 34.9 months (2 days-18 years) and 59.2% were male. Malignancy (32.7%) was the most common underlying disease in the patients with *Klebsiella* spp. bloodstream infections. The prevalence of ESBL-producing isolates among *Klebsiella* spp. was found to be 57.1%. All of the ESBL-producing *Klebsiella* spp. were *Klebsiella pneumoniae*. In this study, risk factors for ESBL-producing *Klebsiella* spp. bloodstream infections included - previous therapy with broad-spectrum antibiotics, prolonged hospitalization, the presence of a central venous catheter, and total parenteral nutrition ($p < 0.05$). Predisposing factors associated with mortality were; presence of septic shock, neurological disease,

Geliş Tarihi: 04.08.2008
Kabul Tarihi: 05.09.2008

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Solmaz Çelebi
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 442 87 29
Faks: +90 224 442 87 49
E-posta:
solmaz@uludag.edu.tr.

çalışmada, *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonu olan çocukların %26.5'inde mortalite gözlemlendi. GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu çocuklarda mortalite oranı, GSBL üretmeyen *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu çocuklarda daha yüksek olmasına rağmen (%35.7, %14.3, sırasıyla), fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, GSBL prevalansı *Klebsiella* türleri arasında %57.1 olarak bulundu. Geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış yatış, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonları için risk faktörleri olarak saptandı. GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu hastalarda mortalite %35.7 iken, GSBL üretmeyen *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu hastalarda %14.3 olarak bulundu.

(Çocuk Enf Derg 2008; 3: 84-9)

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, *Klebsiella* spp., kan akımı enfeksiyonu, risk faktörleri, çocukluk dönemi

chronic hepatic disease, previous therapy with broad-spectrum antibiotics, mechanical ventilation, and presence of central venous catheter ($p<0.05$). All ESBL-producing isolates were susceptible to carbapenem antibiotics. The mortality rate was found to be 26.5% of all children with *Klebsiella* spp bloodstream infections in this study. Although a substantially higher proportion of children with ESBL-producing *Klebsiella* spp. died (in-hospital mortality: 35.7% vs 14.3%), this difference was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, the prevalence of ESBL-producing isolates among *Klebsiella* spp. was 57.1%. Risk factors for ESBL-producing *Klebsiella* spp. bloodstream infections included previous therapy with broad-spectrum antibiotics, prolonged hospitalization, the presence of a central venous catheter, and total parenteral nutrition. Mortality rate for the patients in the ESBL group was 35.7% whereas it was 14.3% for the patients in the non-ESBL group.

(J Pediatr Inf 2008; 3: 84-9)

Key words: Extended-spectrum beta-lactamase, *Klebsiella* spp., bloodstream infection, risk factors, children

Giriş

Klebsiella türleri yenidoğanlarda, nötroopenik ve altta yatan hastalığı olanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan mikroorganizmalardandır (1). *Klebsiella pneumoniae* kan akımı enfeksiyonuna neden olan etken olup hastanede yatan hastalarda solunum yolundan izole edilen üçüncü sıklıkta patojendir (2,3) *Klebsiella* türleri tüm beta laktam antibiyotiklere hassas iken ilk olarak 1983'te Almanya'da genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* bildirilmiştir (4). *K. pneumoniae* suşlarında GSBL prevalansı %12-44 arasında değişmektedir (5). GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar son zamanlarda oldukça büyük bir problem oluşturmaktadır (6). Bu mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç gösterirler. Özellikle beta laktam inhibitörü içeren tüm penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidirler (7). GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinin güç ve mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (8,9). GSBL üretimi için santral venöz kateter kullanımı, mekanik ventilasyon tedavisi uygulanması, 3. kuşak sefalosporin antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış ve prematürite risk faktörleri olarak bulunmuştur (1,8). Son iki dekat boyunca tüm dünyada beta laktam halkası içeren antibiyotik ve geniş spektrumlu sefalosporin kullanımı oldukça artmıştır. Bu da GSBL üreten mikroorganizmaların en sık olarak da *E.coli* ve *K.pneumoniae*'nin ortaya çıkışını kolaylaştırmıştır (10). Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan seçenekler sınırlıdır ve karbapenemler tedavide kullanılan ajanlardır (11). Kontrolsüz antibiyotik kullanımının çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonlarda artışa neden olduğu bugün artık bilinmektedir

(12). Bu nedenle çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olan risk faktörlerini ortadan kaldıracak veya azaltacak yöntemlerin araştırılması ve geliştirilmesi çok önemlidir (13). Erişkinlerde risk faktörleri ve epidemiyolojik verilerle ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen çocuklarla ilgili veriler oldukça sınırlıdır (14).

Bu çalışmada GSBL üreten *Klebsiella* türleri bakteriyemilerinde risk faktörlerinin ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği 100 yataklı (8 yatak Çocuk yoğun bakım ünitesi, 15 yatak Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, 19 yatak Hematoloji-Onkoloji ünitesi, 58 yatak Genel pediatri servisi) olup yıllık yatan hasta sayısı ortalama 2052 ve günlük doluluk oranı %90 üzerindedir. Çalışma döneminde kliniğimizde toplam 11 personel (3'ü Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, 2'si Çocuk yoğun bakım ünitesi, 2'si Hematoloji-Onkoloji ünitesi, 4'ü Genel pediatri servisi) vardı.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde 1 Ocak 2003 ve 31 Aralık 2007 yılları arasında yatan, kan kültüründe *Klebsiella* spp. üremesi, hastaların prospektif olarak toplanan klinik ve mikrobiyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane kaynaklı enfeksiyon tanımları hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) kriterlerine göre yapıldı (15). Kan kültürü için BACTEC peds plus/F (BD, Sparks, MD) şişeleri kullanıldı. Mikroorganizmanın identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde otomatize Phoenix kültür sistemi (BD, Pont de Claix, France) kullanıldı ve NCCLS önerileri doğrultusunda yapıldı (16). Kan kültüründe *Klebsiella* spp. izole edilen

hastaların demografik özellikleri, bakteriyemiden önce hastanede kalış süreleri, altta yatan hastalıkları, nötropeni, immünesupresif tedavi alımı, tanı anında septik şok varlığı, operasyon varlığı, invaziv girişim (santral venöz kateter, üriner kateter, mekanik ventilasyon), başka hastanede yatış, bakteriyemiden önce geniş spektrumlu antibiyotik alımı (3.kuşak sefalosporin, glikopeptid veya aminoglikozid), total parenteral nutrisyon tedavisi, mortalite oranları, laboratuvar parametreleri (lökosit, trombosit, CRP) ile enfeksiyona ait klinik semptom ve bulgular kaydedildi. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ olması olarak tanımlandı. GSBL-pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemili olgular vaka grubu, GSBL-negatif *Klebsiella* spp. bakteriyemili olgular kontrol grubuna dahil edildi. İki grup risk faktörleri yönünden karşılaştırıldı. Mortaliteyi etkileyen faktörler değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Yates düzeltmeli Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. GSBL pozitif bakteriyemi saptanan hastalarda risk faktörleri sınıflandırıldı. GSBL üretimini etkileyen risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. P değerleri 0.05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine 10258 hasta yatışı yapıldı. *Klebsiella* spp. bakteriyemisi 49 olguda saptandı, sıklığı 4.7/1000 yatış olarak bulundu. *Klebsiella* suşlarının 28'inde (%57.1) GSBL pozitif *Klebsiella* spp. (vaka grubu) bakteriyemisi saptanırken, 21'inde (%42.9) GSBL negatif *Klebsiella* spp. (kontrol grubu) bakteriyemisi saptandı. İzole edilen suşların 45'i (%91.8) *K. pneumoniae*, 4'ü (%8.2) *K. oxytoca* idi. GSBL üreten *Klebsiella* türlerinin tamamı karbapenem antibiyotiklere duyarlı bulundu. Kan akımı enfeksiyonlarının 42'si (%85.7) nozokomiyal kaynaklı olarak kabul edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2 ve Tablo 3'de GSBL pozitif *Klebsiella* spp. ve GSBL negatif *Klebsiella* spp. bakteriyemili olguların demografik özellikleri ve risk faktörlerinin karşılaştırılması verilmiştir. GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonları için risk faktörleri olarak geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış yatış, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme anlamlı bulundu ($p<0.05$). *Klebsiella* spp. bakteriyemili çocuklarda mortalite ile ilişkili demografik özellikler ve risk faktörleri Tablo 4 ve Tablo 5'te verilmiştir. Mortalite ile ilişkili predispozan

Tablo 1. *Klebsiella* spp. Bakteriyemisi Saptanan Olguların Demografik Özellikleri

	Toplam (n: 49)
Erkek, n (%)	29 (59.2)
Yaş (ortalama±SD) ay, Servis, n (%)	38.1±52
Çocuk Kliniği	30 (61.2)
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	15 (30.6)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	4 (8.2)
Etken, n (%)	
<i>K.pneumoniae</i>	45 (91.8)
<i>K.oxytoca</i>	4 (8.2)
Altta Yatan Hastalık*, n (%)	
Malignite	16 (32.7)
Kronik karaciğer hastalığı	9 (18.4)
Nörolojik hastalık	9 (18.4)
Konjenital kalp hastalığı	6 (12.2)
Kronik renal yetmezlik	6 (12.2)
Prematürite (< 37 hafta)	3 (6.1)
İmmün yetmezlik	2 (4.1)
Üreme günü (ortalama±SD)	23.3±34.9
Septik şok varlığı, n (%)	6 (12.2)
Mortalite, n (%)	13 (26.5)

*: Bazı hastalarda birden fazla altta yatan hastalık vardı.

Tablo 2. GSBL Pozitif *Klebsiella* spp. (Vaka grubu) ve GSBL Negatif *Klebsiella* spp. (Kontrol grubu) Bakteriyemili Olguların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	GSBL pozitif (n: 28)	GSBL negatif (n: 21)	P
Erkek, n (%)	16 (57)	13 (62)	0.7
Yaş (ortalama±SD), ay	33.4±53.6	41.4±52.3	0.1
Servis, n (%)			
Çocuk Kliniği	12 (42.9)	18 (85.7)	0.01
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	13 (46.4)	2 (9.5)	0.3
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	3 (10.7)	1 (4.8)	0.8
<i>K.pneumoniae</i> , n (%)	28 (100)	17 (81)	0.02
Hastane Kaynaklı, n (%)	25 (89.3)	17 (81)	0.3
Altta Yatan Hastalık*, n (%)			
Malignite	6 (21.4)	10 (47.6)	0.05
Kronik karaciğer hastalığı	7 (25)	2 (9.5)	0.2
Nörolojik hastalık	7 (25)	2 (9.5)	0.2
Konjenital kalp hastalığı	4 (14.3)	2 (9.5)	0.6
Kronik renal yetmezlik	4 (14.3)	2 (9.5)	0.6
Üreme günü (ortalama±SD)	26.1±38.9	19.5±29.2	0.4
Septik şok varlığı, n (%)	5 (17.9)	1 (4.8)	0.2
Mortalite, n (%)	10 (35.7)	3 (14.3)	0.09

*:Bazı hastalarda birden fazla altta yatan hastalık vardı. GSBL: genişlemiş spektrumlu β -laktamaz.

Tablo 3. GSBL Pozitif *Klebsiella* spp. (Vaka grubu) ve GSBL Negatif *Klebsiella* spp. (Kontrol grubu) Bakteriyemili Olguların Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	GSBL pozitif (n: 28)	GSBL negatif (n: 21)	P	Göreceli risk, (%95 GA)
Risk Faktörleri*, n (%)				
Geniş spektrumlu antibiyotik alımı	24 (85.7)	11 (52.4)	0.01	5.45 (1.19-26.9)
Uzamış antibiyotik alımı (> 14 gün)	12 (42.9)	6 (28.6)	0.3	1.88 (0.48-7.49)
Uzamış yatış (> 14 gün)	25 (89.3)	11 (52.4)	0.01	5.42 (1.18-26.8)
Önceden hastanede yatış, n (%)	12 (42.9)	6 (28.6)	0.3	1.88 (0.48-7.49)
Total parenteral beslenme	13(46.4)	2 (9.5)	0.006	8.23 (1.40-62.6)
Mekanik ventilasyon	6 (21.4)	1 (4.8)	0.2	5.45 (0.55-131)
Santral venöz kateter	13 (46.4)	2 (9.5)	0.006	8.23 (1.40-62.6)
Nötropeni	6 (21.4)	10 (47.6)	0.5	0.30 (0.07-1.22)
İmmünyüpresif tedavi	6 (21.4)	11 (52.4)	0.02	0.25 (0.06-1.01)
Üriner kateter	6 (21.4)	2 (9.5)	0.4	2.59 (0.39-21.2)

GA: Güven aralığı, *: Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü vardı. GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

Tablo 4. *Klebsiella* spp. Bakteriyemili Çocuklarda Mortalite ile ilişkili Demografik Özellikler

	Mortalite var (n: 13)	Mortalite yok (n: 36)	P
Erkek, n (%)	7 (53.8)	22 (61.1)	0.6
Yaş (ortalama±SD), ay	32.1±55.4	40.2±51.4	0.9
Servis, n (%)			
Çocuk Kliniği	6 (46.1)	24 (66.7)	0.1
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	7 (53.9)	8 (22.2)	0.1
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	0	4 (11.1)	0.5
GSBL pozitif <i>K.pneumoniae</i>	10 (76.9)	18 (50)	0.9
Hastane Kaynaklı, n (%)	13 (100)	29 (80.5)	0.9
Altta Yatan Hastalık*, n (%)			
Malignite	3 (23)	13 (36.1)	0.3
Kronik karaciğer hastalığı	5 (38.4)	4 (11.1)	0.04
Nörolojik hastalık	5 (38.4)	4 (11.1)	0.04
Konjenital kalp hastalığı	2 (15.3)	4 (11.1)	0.5
Kronik renal yetmezlik	2 (15.3)	4 (11.1)	0.5
Septik şok varlığı, n (%)	6 (46.1)	0	<0.001

*: Bazı hastalarda birden fazla altta yatan hastalık vardı. GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

faktörler olarak septik şok varlığı, altta yatan kronik karaciğer ve nörolojik hastalığın olması, önceden geniş spektrumlu antibiyotik alımı, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması saptandı ($p<0.05$). GSBL üreten *Klebsiella* spp. kan akımı enfeksiyonlu hastalarda mortalite %35.7 iken GSBL üretmeyen hastalarda %14.3 olarak saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 5. *Klebsiella* spp. Bakteriyemili Çocuklarda Mortalite ile ilişkili Risk Faktörleri

	Mortalite var (n: 13)	Mortalite yok (n: 36)	P
Risk Faktörleri*, n (%)			
Geniş spektrumlu antibiyotik alımı	13 (100)	22 (61.1)	0.006
Uzamış antibiyotik alımı (> 14 gün)	6 (46.1)	12 (33.3)	0.3
Uzamış yatış (> 14 gün)	10 (76.9)	26 (72.2)	0.4
Önceden hastanede yatış, n (%)	7 (53.8)	11 (30.5)	0.3
Total parenteral beslenme	13(46.4)	2 (9.5)	0.1
Mekanik ventilasyon	5 (38.4)	2 (5.5)	0.01
Santral venöz kateter	8 (61.5)	7 (19.4)	0.008
Nötropeni	3 (23)	16 (36.1)	0.3
İmmünyüpresif tedavi	4 (30.7)	13 (36.1)	0.5
Üriner kateter	3 (23)	5 (13.8)	0.3

*: Bazı hastalarda birden fazla risk faktörü vardı. GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz.

Tartışma

Klebsiella spp. hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarının %5-10'unda etken patojendir (6). *Klebsiella* spp. bakteriyemili olgularımızın %85.7'si hastane kaynaklı idi. Günümüzde GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite ve morbidite oranları ile önemli bir problemdir (17). Çalışmada 49 *Klebsiella* spp. bakteriyemili olgunun %57.1'inde GSBL pozitifliği saptandı. Literatürde GSBL sıklığı %12-44 arasında değişmektedir (5), bir çalışmada %51.8 oranında GSBL üretimi bildirilmiştir (8). GSBL pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemi oranımız diğer çalışma-

lara göre yüksek oranda idi. GSBL üretimi sıklıkla *K. pneumoniae* suşlarında görülmektedir, *K. oxytoca*'da nadir bildirilmektedir (18). Çalışmamızda GSBL pozitif suşların tamamı *K. pneumoniae* idi, *K. oxytoca* suşlarında GSBL pozitifliği saptanmadı. Yapılan çalışmalarda 3. kuşak sefalosporin kullanımının GSBL üretimini indüklediği bildirilmektedir (6), benzer şekilde çalışmamızda da özellikle enfeksiyondan önce uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının (%85.7) GSBL pozitif *Klebsiella* bakteriyemisi ile ilişkili olduğu bulundu. GSBL üretimi için santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, 3. kuşak sefalosporin antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış ve prematürite risk faktörleri olarak bildirilmektedir (1,6,8). Çalışmamızda GSBL pozitif *Klebsiella* bakteriyemisi ile ilişkili bulunan diğer faktörler ise etken patojen olarak *K. pneumoniae*'nin izole edilmesi, total parenteral nutrisyon, santral venöz kateter kullanımı ve uzun süreli hastanede yatış (> 14 gün) olarak saptanmıştır. Stone ve arkadaşlarının çalışmasında (19) vücudun normal savunma mekanizmalarını bozan durumların ve hastanede uzamış yatışın bakteriyel kolonizasyon ya da enfeksiyonu artırdığı belirtilmiştir. Mulvey ve arkadaşları (20) invazif girişimlerin hastane ortamında kolonizasyonu artırdığı, sıklıkla bakteriyemi açısından risk oluşturduğu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda GSBL pozitif *Klebsiella* bakteriyemili olguların enfeksiyon gelişiminden önce ve sonra hastane yatış sürelerinin uzun olduğu bildirilmektedir (1,10). Bu durumun *Klebsiella* bakteriyemisinin özellikle altta yatan ciddi hastalığı olan kişilerde etken bir patojen olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Olgularımızın tamamında altta yatan ciddi hastalık vardı, %32.7'sinde malignite, %18.4'ünde kronik karaciğer hastalığı, %18.4'ünde nörolojik hastalık ve %12.2'sinde kalp hastalığı mevcut idi. Ancak her iki grup (vaka ve kontrol grubu) arasında altta yatan hastalık yönünden fark bulunamadı.

Singh ve arkadaşlarının (21) yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada GSBL üretimi için, düşük doğum ağırlığı ve uzamış antibiyotik kullanımının bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiş, benzer bir şekilde Çin'de 2007 yılında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada, bu iki faktöre ek olarak uzun süre mekanik ventilasyon tedavisinin de risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir (4). Çalışmamızda yalnızca 4 yenidoğan vakası vardı. Vakaların çoğu klinik ve yoğun bakımda izlenen hastalardı. Yenidoğan sayısının az olması nedeni ile prematürite ve düşük doğum ağırlığı açısından anlamlılık saptanmadı.

Çalışmamızda *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde genel mortalite oranı %26,5 saptanmış olup, GSBL pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde (%35.7), GSBL negatif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde (%14,3) daha fazla olmasına karşın, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Zautis TE ve arkadaşlarının (7) çalışmasında benzer oranlar bildirilmiştir, bu çalışmada GSBL pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde mortalite %36, GSBL negatif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde %13 olarak saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada ise GSBL pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde mortalite (%26.7), GSBL negatif *Klebsiella* spp.

bakteriyemisinde (%5.7) olarak bildirilmektedir (6). Septik şok varlığı, mekanik ventilasyon, antibiyotik alımı, altta yatan ciddi hastalık olması ve GSBL pozitifliği mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (8,13). Önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, çalışmamızda septik şok varlığı, kronik karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı mortalite ile ilişkili bulundu.

Sonuç olarak *Klebsiella* spp. bakteriyemili olgunun %57.1'inde GSBL pozitifliği saptandı. *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde önce uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, total parenteral beslenme, santral venöz kateter kullanımı ve uzun süreli hastanede yatış (> 14 gün) GSBL üretimi için risk faktörleri olarak bulundu. GSBL pozitif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde mortalite %35.7, GSBL negatif *Klebsiella* spp. bakteriyemisinde %14,3 olarak bulundu. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak septik şok varlığı, kronik karaciğer hastalığı, nörolojik hastalık, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı saptandı. Çocuklarda bu konu ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmakla birlikte çalışmamızın sonuçları diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak bu çalışmayı sınırlayan en önemli faktör vaka sayısının istatistiksel analiz için sınırlı olmasıdır.

Kaynaklar

1. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481-91.
2. Pfaller AM, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY anti-microbial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1762-70.
3. Gales AC, Bolmström A, Sampaio J, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) isolated in hospitals in Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997; 1: 196-203.
4. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35: 339-45.
5. Diekema DJ, Phaller MA, Jones RN, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY Anti-microbial Surveillance Program, (1997). *Clin Infect Dis* 1999; 29: 595-607.
6. Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001; 47: 53-9.
7. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115: 942-9.
8. Marra AR, Wey SB, Castelo A, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 24 doi:10.1186/1471-2334-6-24.

9. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: a case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996; 174: 529-36.
10. Kang CI, Kim SH, Kim DM, et al. Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 860-7.
11. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk factors, molecular epidemiology and clinical outcome. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2006; 50: 498-504.
12. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 832-7.
13. Hobson RP, MacKenzie FM, Gould IM : An outbreak of multiply-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Grampian region of Scotland. *J Hosp Infect* 1996; 33: 249-62.
14. Kim BN, Woo JH, Kim MN, Ryu J, Kim YS : Clinical implications of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2002; 52: 99-106.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am. J. Infect. Control* 1988; 16: 128-40.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 6th ed. Approved Standard M2-A6, 17:1. NCCLS, Pennsylvania, 1997.
17. Pultz NJ, Stiefel U, Donskey CJ. Effects of daptomycin, linezolid and vancomycin on establishment of intestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3513-6.
18. Miranda G, Castro N, Leanos B, et al. Clonal and horizontal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* expressing SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in a Mexican pediatric hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 30-5.
19. Stone PW, Gupta A, Loughrey M, et al. Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 601-6.
20. Mulvey MR, Bryce ED, Boyd M, et al. Ambler class A extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in Canadian hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother* 2004; 48: 1204-14.
21. Singh N, Patel KM, Leger MM, et al. Risk of resistant infections with *Enterobacteriaceae* in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 2: 1029-33.