

Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Üreten *E. coli* Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri ve Klinik Sonuçları; Beş Yıllık Çalışma

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

Solmaz Çelebi¹, Necla Yüce², Deniz Çakır¹, Mustafa Hacımustafaoğlu¹, Güven Özkaya³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyostatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten bakteriyel patojen prevalansı tüm dünyada, özellikle yoğun bakım ünitelerinde artış göstermektedir. Bu çalışmanın amacı çocuklarda GSBL üreten *Escherichia coli* (*E.coli*) enfeksiyonları ile ilişkili risk faktörleri ve klinik sonuçları belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Çocuk Kliniğinde, 1 Ocak 2004 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında vaka-kontrol çalışması yapılması planlanmıştır. GSBL üreten *E. coli*'ye bağlı enfeksiyon gelişen hastalar ile GSBL üretmeyen *E. coli* enfeksiyonu olan hastalar karşılaştırıldı. Hastalar önceden antibiyotik kullanımı, altta yatan hastalık, invazif cihaz varlığı, uzamış hastane yatışı, uzamış antibiyotik kullanımı ve diğer demografik özellikler gibi risk faktörleri yönünden analiz edildi.

Bulgular: Kliniğimize 1 Ocak 2004 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında (beş yıllık dönemde) yatarak izlenen 8879 hastadan 136'sında *E.coli* enfeksiyonu saptandı, sıklık 15.3/1000 hasta yatışı olarak bulundu. Hastaların ortalama yaşları 55.4±52.6 ay (3 gün-18 yaş) ve %60'ı kız idi. GSBL üreten izolatların prevalansı %54.4 olarak bulundu. *E. coli* enfeksiyonlarının %68'i hastaneden edinilmiş enfeksiyonlardı. Bu çalışmada, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, hastane kaynaklı enfeksiyon, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, immünsupresif tedavi alımı, kan transfüzyonu uygulaması, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme bulundu ($p<0.05$). *E.coli* enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı %16.9 olarak saptandı. Mortalite ile ilişkili predispozan faktörler olarak septik

Summary

Aim: The prevalence of extended-spectrum beta lactamase (ESBL) producing bacterial pathogens, particularly in intensive care units, has been increasing worldwide. The aim of this study was to define the risk factors and clinical outcomes associated with ESBL-producing *Escherichia coli* (*E.coli*) infections in children.

Material and Method: We conducted a case-control study between January 1, 2004 and December 31, 2008 at the Uludağ University Pediatric Clinic. All patients with ESBL-producing *E.coli* infections were compared to patients with non-ESBL-producing *E. coli* infections. Risk factors analyzed included prior antibiotic use, underlying diseases, invasive medical devices, and other demographic characteristics.

Results: *E.coli* infections were diagnosed in 136 of the 8879 patients hospitalized in our center between January 1, 2004 and December 31, 2008 (overall incidence, 15.3 per 1,000 admissions). The mean age of patients was 55.4±52.6 months (3 days-18 years) and 60% were female. The prevalence of ESBL-producing isolates among *E.coli* was found to be 54.4%. Sixty-eight percent of the *E.coli* infections were nosocomial. In this study, risk factors for ESBL-producing *E.coli* infections included pediatric intensive care unit stay, nosocomial infection, therapy with broad-spectrum antibiotics, prolonged exposure to broad-spectrum antibiotics, prolonged hospitalization, use of immunosuppressant medications, blood transfusion, presence of a central venous catheter and total parenteral nutrition ($p<0.05$). The mortality rate of *E.coli* infection was found to be 16.9%. Predisposing

Geliş Tarihi: 05.01.2009

Kabul Tarihi: 18.02.2009

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

Fax: +90 224 442 87 49

E-mail:

solmaz@uludag.edu.tr

çok varlığı, altta yatan konjenital kalp hastalığı olması, enfeksiyonun hastaneden edinilmiş olması, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonu olması, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, nötropeni, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, *E.coli* suşlarında GSBL prevalansı %54.4 olarak bulundu. GSBL üretmeyen *E.coli* enfeksiyonlarında mortalite oranı %8 iken, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonlarında mortalite oranı (%24.3) anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.05$).

(*Çocuk Enf Derg 2009; 3: 5-10*)

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, *Escherichia coli*, enfeksiyon, risk faktörleri, çocukluk dönemi

factors associated with mortality were; presence of septic shock, congenital heart disease, nosocomial infection, presence of ESBL-producing *E.coli* infections, pediatric intensive care unit stay, therapy with broad-spectrum antibiotics, prolonged exposure to broad-spectrum antibiotics, prolonged hospitalization, neutropenia, presence of central venous catheter and mechanical ventilation ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, the prevalence of ESBL-producing isolates among *E.coli* was 54.4%. The mortality (24.3%) for the patients in the ESBL group was significantly higher than the mortality for the patients in the non-ESBL group (8%) ($p<0.05$).

(*J Pediatr Inf 2009; 3: 5-10*)

Key words: Extended-spectrum beta-lactamase, *Escherichia coli*, infection, risk factors, children

Giriş

Escherichia coli (*E.coli*) yenidoğan bebeklerde, nötropenik kanser hastalarında ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (1). Gram negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı direnç giderek yaygınlaşmakta, tedavi seçimi ve etkinliğinde sorunlar ortaya çıkmaktadır. *E.coli* tüm beta laktam antibiyotiklere hassas iken, ilk olarak 1987'de genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten *E.coli* suşları bildirilmiştir (2). β-laktamaz yapımı gram negatif bakterilerin beta laktam antibiyotiklere direncinde rol oynayan en önemli mekanizmadır. GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar son zamanlarda oldukça büyük bir problem oluşturmaktadır (3). Bu mikroorganizmalar sıklıkla pek çok antimikrobiyal ajana direnç gösterirler. Özellikle beta laktam inhibitörü içeren tüm penisilinlere ve sefalosporinlere dirençlidirler (4). GSBL üreten mikroorganizmalara bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinin güç ve mortalite riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (5,6). 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 (1,5). 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 (7). Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan seçenekler sınırlıdır ve karbapenemler tedavide kullanılan ajanlardır (4,6). GSBL üreten mikroorganizmalar hastane salgınlarına yol açabilmektedir.

Bu çalışmada GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonlarında 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'ın üzerindedir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde 1 Ocak 2004 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında yatan, steril bölge kültüründe *E.coli* üremesi olan hastaların klinik ve mikrobiyolojik verileri prospektif olarak değerlendirildi. Hastane kaynaklı enfeksiyon tanımları Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kriterlerine göre yapıldı (8). Enfeksiyonlar hastaneye yatıştan 72 saat ve daha sonrasında ve taburculuk sonrası 10 gün içinde saptanmışsa hastaneden edinilmiş olarak kabul edildi. Enfeksiyon şüphesi olan hastalardan endikasyona uygun olarak kan, idrar, beyin-omurilik sıvısı, trakeal aspirasyon sıvısı (TAS), periton sıvısı, plevral sıvı, ventrikülo-peritoneal şant, kateter ucu ve santral venöz kateter kültürleri alındı. Kan, BOS, plevral ve peritoneal sıvı örnekleri için BACTEC peds plus/F (BD, Sparks, MD) kültür şişeleri kullanıldı. İdrar örnekleri için, %5 defibrine koyun kanlı agar ve eozin-metilen mavisi (EMB) agar plağına ekim yapıldı. Orta akım idrar örneğinde, tek bir organizmadan, 10^5 koloni oluşturucu birim (cfu)/ ml üreme olması, kateterle alınan idrar örneğinde 10^5 cfu/ml'den fazla üreme olması, suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde herhangi bir sayıda üreme pozitif sonuç olarak kabul edildi. TAS örnekleri 5% koyun kanlı agar ve EMB agar plaklarına ekildi. TAS kültüründe ml'de 10^5 ve üzerinde koloni saptanması pozitif üreme olarak kabul edildi. Mikroorganizmanın identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde otomatize Phoenix kültür sistemi (BD, Pont de Claix, France) kulla-

nıldı ve NCCLS önerileri doğrultusunda yapıldı (9). *E.coli* izole edilen hastaların demografik özellikleri, üremeden önce hastanede kalış süreleri, altta yatan hastalıkları, nötropeni, immünsüpresif tedavi alımı, tanı anında septik şok varlığı, operasyon varlığı, invazif girişim (santral venöz kateter, üriner kateter, mekanik ventilasyon), başka hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik alımı (3.kuşak sefalosporin, glikopeptid veya aminoglikozid), total parenteral nütrisyon 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 *E.coli* enfeksiyonlu olgular vaka grubu, GSBL-negatif *E.coli* enfeksiyonlu olgular kontrol grubuna dahil edildi. İki grup risk faktörleri yönünden karşılaştırıldı. Mortaliteyi etkileyen faktörler değerlendirildi. Birden fazla enfeksiyon epizodu gözlenen olgularda ilk epizod çalışmaya alındı.

İstatiksel analiz

Verinin istatiksel 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 değer alan değişkenlerin gruplarla olan karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. P değerleri 0.05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan 8879 hastadan 136'sında *E.coli* enfeksiyon epizodu saptandı, sıklık 1000 hasta yatışı için 15.3 olarak bulundu. *E.coli* enfeksiyonlu olguların 33'ünde birden fazla üreme olup toplam 136 enfeksiyon epizodunda 169 üreme oldu. Tablo 1'de *E.coli* izolasyon bölgeleri verilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 3 ve Tablo 4'de GSBL pozitif *E.coli* ve GSBL negatif *E.coli* enfeksiyonlu olguların demografik özellikleri ve risk faktörlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 55.4 ± 52.6 ay (3 gün-18 yaş) ve %60'ı kız idi. GSBL üreten izolatların prevalansı %54.4 olarak bulundu. *E.coli* enfeksiyonlarının %68'i hastaneden edinilmiş enfeksiyondur. Bu çalışmada, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, hastane kaynaklı enfeksiyon, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, immünsüpresif tedavi alımı, kan transfüzyonu uygulaması, santral venöz kateter varlığı ve total parenteral beslenme anlamlı

Tablo 1. *E.coli* Suşlarının İzole Edildikleri Klinik Örneklere Göre Dağılımı

Örnek	Sayı	Oran (%)
İdrar	85	62.5
Kan	30	22
Trakeal aspirat sıvısı	9	6.5
Periton sıvısı	8	6
Yara	4	3
Toplam	136	100

Tablo 2. *E.coli* Enfeksiyonu Saptanan Olguların Demografik Özellikleri

	Toplam (n: 136)
Erkek, n (%)	54 (40)
Kız, n (%)	82 (60)
Yaş (ortalama+SD) ay,	55.4 ± 52.6 (3 gün-18 yaş)
Servis, n (%)	
Hematoloji-Onkoloji Ünitesi	51 (37.5)
Çocuk Kliniği	39 (28.6)
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	39 (28.6)
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	7 (5.3)
Enfeksiyon Bölgesi, n (%)	
Üriner Enfeksiyon	85 (62.5)
Kan Akımı Enfeksiyonu	30 (22)
Ventilatörle İlişkili Pnömoni	9 (6.5)
Peritonit	8 (6)
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	4 (3)
Etken, n (%)	
<i>E. coli</i> GSBL (+)	74 (54.4)
<i>E. coli</i> GSBL (-)	62 (45.6)

GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz

bulundu ($p < 0.05$). *E.coli* enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı %16.9 olarak saptandı. Kan akımı enfeksiyonu olan 15 olgu ve ventilasyonla ilişkili pnömonisi olan 8 olgu kaybedildi. GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonlarında saptanan mortalite oranı, GSBL üretmeyen *E.coli* enfeksiyonlarında gözlenen mortalite oranından yüksek bulundu (sırasıyla %24.3 ve %8 $p < 0.05$). *E.coli* enfeksiyonu saptanan çocuklarda mortalite ile ilişkili demografik özellikler ve risk faktörleri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Mortalite ile ilişkili predispozan faktörler olarak septik şok varlığı, altta yatan konjenital kalp hastalığı olması, enfeksiyonun hastaneden edinilmiş olması, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonu olması, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, nötropeni, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması saptandı ($p < 0.05$).

Tablo 3. GSBL pozitif *E.coli* (Vaka grubu) ve GSBL Negatif *E.coli* (Kontrol grubu) Üremesi Olan Olguların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	GSBL pozitif (n: 74)	GSBL negatif (n: 62)	P
Erkek, n (%)	30 (40.5)	24 (38.7)	0.8
Kız, n (%)	44 (59.4)	38 (61.2)	0,8
Yaş (ortalama±SD), ay	51.5±50.4	60.7±53.9	0.1
Servis, n (%)			
Hematoloji-Onkoloji Ünitesi	31 (41.8)	20 (32.2)	0.2
Çocuk Kliniği	9 (12.1)	30 (48.3)	0.01
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	29 (39.1)	10 (16.1)	0.01
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	5 (6.7)	2 (3.2)	0.07
Hastaneden Edinilmiş, n (%)	62 (83.7)	30 (48.3)	0.01
Alta Yatan Hastalık, n (%)			
Malignite	31 (41.8)	20 (32.2)	0.2
Kronik karaciğer hastalığı	4 (5.4)	1 (1.6)	0.06
Nörolojik hastalık	12 (16.2)	16 (25.8)	0.1
Konjenital kalp hastalığı	8 (10.8)	2 (3.2)	0.08
Kronik renal yetmezlik	10 (13.5)	10 (16.1)	0.3
Üreme günü (ortalama±SD)	25.5±28.6	7.7 + 10.6	0.01
Septik şok varlığı, n (%)	5 (6.7)	1 (1.6)	0.01
Mortalite, n (%)	18 (24.3)	5 (8)	0.01

GSBL: genişlemiş spektrumlu β-laktamaz

Tablo 4. GSBL Pozitif *E.coli* (Vaka grubu) ve GSBL Negatif *E.coli* (Kontrol grubu) Enfeksiyonu Olan Olguların Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	GSBL pozitif (n: 74)	GSBL negatif (n: 62)	P
Risk Faktörleri*, n (%)			
Geniş spektrumlu antibiyotik alımı	24 (32.4)	11 (17.7)	0.001
Uzamış antibiyotik alımı (>14 gün)	38 (51.3)	19 (30.6)	0.015
Uzamış yatış (>14 gün)	42 (56.7)	20 (32.2)	0.004
Total parenteral nutrisyon	17 (22.9)	6 (9.6)	0.001
Mekanik ventilasyon	2 (2.7)	3 (4.8)	0.2
Santral venöz kateter	15 (20.2)	5 (8.6)	0.001
Nötropeni	20 (27)	12 (19.3)	0.2
İmmünesupresif tedavi	33 (44.5)	17 (27.4)	0.039
Üriner kateter	10 (13.5)	13 (20.9)	0.2
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	26 (35)	9 (14.5)	0.003

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

Tartışma

E.coli tüm yaşlarda olduğu gibi çocukluk döneminde üriner enfeksiyona neden olan en sık etken olup, ilk üriner enfeksiyonda %70-90 oranında karşılaşılan patojendir (10,11). Çalışmamızda *E.coli* enfeksiyonlarının, %62.5'i üriner enfeksiyon, %22'si kan akımı enfeksiyonu, %6.5'i ventilasyonla ilişkili pnömöni, %6'sı peritonit ve %3'ü yumuşak doku enfeksiyonu olup, %68'i hastaneden edinilmiş enfeksiyondur. *E.coli* toplum kaynaklı

kan akımı enfeksiyonunda ilk sırada, hastaneden edinilmiş kan akımı enfeksiyonlarında ikinci sıklıkta karşılaşılan etken patojendir (12). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 30634 *Enterobacteriaceae* klinik izolatının değerlendirildiği çalışmada *E.coli*'de GSBL pozitifliği %13 olarak saptanmıştır (13). Ülkemizde Gültekin ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada *E.coli* izolatlarının %21'inde GSBL pozitifliği bildirilmektedir. Çalışmamızda *E.coli* suşlarının %54.4'ünde GSBL pozitifliği saptandı. GSBL pozitif *E.coli* oranımız diğer çalışmalara göre yük-

Tablo 5. *E. coli* Üremesi Olan Çocuklarda Mortalite ile ilişkili Demografik Özellikler

	Mortalite var (n: 23)	Mortalite yok (n: 113)	P
Erkek, n (%)	11 (47.8)	43 (38)	0.3
Kız, n (%)	12 (52.1)	70 (61.9)	0.4
Yaş (ortalama +SD), ay	41.1+40.6	61.6±52.4	0.1
Servis, n (%)			
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi	14 (60.8)	25 (22.1)	0.001
Hematoloji-Onkoloji Ünitesi	7 (30.4)	44 (38.9)	0.4
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	2 (8.6)	5 (3.5)	0.1
Çocuk Kliniği	0	39 (35.3)	0.02
Hastaneden edinilmiş, n (%)	18 (78.2)	74 (65.4)	0.02
Alta yatan hastalık, n (%)			
Malignite	7 (30.4)	44 (38.9)	0.3
Kronik karaciğer hastalığı	1 (4.3)	4 (3.5)	0.2
Nörolojik hastalık	5 (21.7)	23 (20.3)	0.3
Konjenital kalp hastalığı	3 (13)	7 (6.1)	0.02
Kronik renal yetmezlik	2 (8.6)	18 (14.6)	0.06
Septik şok varlığı, n (%)	6 (26)	0	0.000

GSBL: genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz

Tablo 6. *E. coli* Üremesi Olan Çocuklarda Mortalite ile ilişkili Risk Faktörleri

	Mortalite var (n: 23)	Mortalite yok (n: 113)	P
Risk Faktörleri*, n (%)			
Geniş spektrumlu antibiyotik alımı	17 (73.9)	40 (35.3)	0.001
Uzamış antibiyotik alımı (>14 gün)	14 (60.8)	43 (38)	0.02
Uzamış yatış (>14 gün)	19 (82.6)	43 (38)	0.001
Önceden hastanede yatış, n (%)	7 (30.4)	43 (38.2)	0.3
Total parenteral beslenme	13(56.5)	10 (8.8)	0.000
Mekanik ventilasyon	5 (38.4)	2 (5.5)	0.01
Santral venöz kateter	11 (47.8)	9 (7.9)	0.002
Nötropeni	9 (39.1)	23 (20.3)	0.03
İmmünsupresif tedavi	12 (52)	44 (32.4)	0.03
Üriner kateter	3 (13)	5 (13.8)	0.3
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	12 (8.8)	23 (16.9)	0.001

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

sek oranda idi. GSBL pozitifliğinin yüksek olması, hastalarımızın uzun süre hastanede yatış ve invazif girişimi gerektiren alta yatan ciddi hastalıklarının olması ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda 3.kuşak sefalosporin kullanımı, uzun süre antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesinde yatış, girişimsel tıbbi cihaz uygulanması ve uzun süre hastanede kalış GSBL üreten gram negatif bakterilerle kolonizasyon veya enfeksiyon oluşması için risk faktörleri olarak bildirilmektedir(15,16). Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer şekilde, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, hastane kaynaklı enfeksiyon, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı,

uzamış yatış, immünsupresif tedavi alımı, kan transfüzyonu uygulaması, santral venöz kateter varlığı, total parenteral beslenme GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonları için risk faktörleri olarak bulundu. Huang Y ve arkadaşlarının (17) yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada GSBL üretimi için, düşük doğum ağırlığı, uzamış mekanik ventilasyon uygulaması ve uzamış antibiyotik kullanımının bağımsız risk faktörleri olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda yalnızca 7 yenidoğan vakası vardı. Yenidoğan sayısının az olması nedeni ile prematürite ve düşük doğum ağırlığı açısından anlamlılık saptanmadı.

Günümüzde GSBL üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite ve morbidite oranları ile önemli bir problemdir (18). Çalışmamızda *E.coli* enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı %16.9 olarak saptandı. GSBL üretmeyen *E.coli* enfeksiyonlarında mortalite oranı %8 iken, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonlarında mortalite oranı (%24.3) anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0.05$). Mortalite ile ilişkili predispozan faktörler olarak septik şok varlığı, altta yatan konjenital kalp hastalığı olması, enfeksiyonun hastaneden edinilmiş olması, GSBL üreten *E.coli* enfeksiyonu olması, çocuk yoğun bakım ünitesinde yatış, geniş spektrumlu antibiyotik alımı, uzamış antibiyotik alımı, uzamış yatış, nötropeni, santral venöz kateter varlığı ve mekanik ventilasyon uygulanması saptandı ($p<0.05$). *E.coli* kan akımı enfeksiyonunda mortalite oranı %5-30 olarak bildirilmektedir (12). Çalışmamızda kan akımı enfeksiyonlu olguların %50'si kaybedilmiştir.

Sonuç olarak *E.coli* suşlarının %54.4'ünde GSBL pozitifliği saptandı. GSBL pozitif *E.coli* enfeksiyonunda mortalite oranı daha yüksek bulundu. Çocuklarda bu konu ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmakla birlikte çalışmamızın sonuçları diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Kaynaklar

- 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.
- Bauernfeind A, Horl G. Novel R-factor-borne β-laktamase conferring resistance to cephalosporins. *Infection* 1987; 15: 257-9.
- 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.
- Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Tests, 6th ed. Approved Standard M2-A6, 17:1. NCCLS, Pennsylvania, 1997.
- Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infections. Practise parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
- Gür D, Karna G, Ceyhan M, et al. Epidemiology and antibiotic resistance of gram-negative urinary pathogens in pediatric patients. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 37-42.
- Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Pitout D. Incidence, risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bloodstream infections in a large canadian region. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 1041-7.
- Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM. Impact of empiric use on development of infections caused by extended-spectrum β-laktamase bacteria in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 314-8.
- Gültekin M, Ögünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mülazımoğlu L. Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişlemiş spektrumlu β-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999; 13: 515-20.
- Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-laktamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 1: 39-42.
- Gür D. Hastane enfeksiyonlarında önem kazanan gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 1997; 1: 38-45.
- Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-laktamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35: 339-45.
- 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.