



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİYEMİSİNDE
GÜNCEL REHBERLERE UYUM VE KLİNİK SONUÇLARIN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike Hallemoğlu Topçu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİYEMİSİNDE
GNCCEL REHBERLERE UYUM VE KLİNİK SONUÇLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike Hallemoğlu Topçu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Kaya

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca ilk günden itibaren kapısını her daim rahatlıkla çalabildiğim, çalışma azmini, sabrını, olaylara bakış açısına ve pratik zekasına hayran olduğum, asistanlık hayatımda olduğu kadar hayatımın her alanında her zaman desteğini hissettiğim bendeki yeri hep ayrı olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ayşe Kaya'ya

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, mesleki gelişimimde çok büyük katkısı olan, hem bir hekim hem de bir insan olarak bana ilham veren, beraber çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim başta idari ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Rahmet Güner olmak üzere, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Bircan Kayaaslan, Prof. Dr. Adalet Altunsoy, Doç. Dr. İmran Hasanoğlu, Doç. Dr. Ayşe Yasemin Tezer Tekçe, Doç. Dr. Fatma Eser ve Doç. Dr. Müge Ayhan, Doç. Dr. Belgin Coşkun'a

Asistanlık eğitiminin başlarında tanıma fırsatı bulduğum, çalışkanlıklarını, özverili çalışmalarını örnek aldığım insani taraflarına ayrıca hayranlık duyduğum, kıdemli asistan ablalarım Dr. Zeynep Oktay, Dr. Zeynep Bilgiç, Dr. Dilek Asiltürk, Dr. Rüveyda Korkmazer, Dr. Gamze Kaya, Dr. Nisa Akça, Dr. Betül Kara Kaplan'a

Beraber geçirdiğimiz 5 yılda her anı paylaştığımız, beraber mücadele ettiğimiz, beraber eğlendiğimiz , bir pandemiye iyi kötü anılarla ardımızda bıraktığımız dostlarım başta Dr. Meryem Korkmaz Şimşek ve Dr. Sümeyye Genç Yılmaz olmak üzere; Dr. Gülşah Demir, Dr. Sevde Fındık Balbay, Dr. Yeşim Başoğlu, Dr. Ebrar Güney, Dr. Setenay Baygüneş, Dr. Elifnaz Elmaci, Dr. Ceren Cesur, Dr. Eda Yüksel, Dr. Ayşe Aymaz'a,

Hayat boyu her zaman beni çok değerli ve şanslı hissettiren, her daim yanımda olan, canım annem Hülya Hallemoğlu, babam Metin Hallemoğlu, abim Ahmet Mete Hallemoğlu'na, edinsel kız kardeşim Fidelya Ekmekçi'ye

Son olarak da hayatımın her anını güzelleştiren, canım eşim Numan Topçu ve güzel kızım Bonnie'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Melike Hallemoğlu Topçu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	3
2.1.1. Tanımlanması.....	4
2.2. <i>S. AUREUS</i> ' UN YAPISI VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ	6
2.3. <i>S. AUREUS</i> EPİDEMİYOLOJİSİ.....	7
2.4. <i>S. AUREUS</i> ' A BAĞLI KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU	9
2.4.1. SAB Yönetimi.....	10
2.5. <i>S.AUREUS</i> ' A BAĞLI KATATER İLİŞKİLİ BAKTERİYEMİ	17
2.6. <i>S. AUREUS</i> 'UN NEDEN OLDUĞU DİĞER ENFEKSİYONLAR.....	18
2.6.1. İnfektif Endokardit	18
2.6.2. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları (CYDE).....	20
2.6.3. Osteoartiküler Enfeksiyonlar	20
2.6.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	23
2.6.5. Pulmoner Enfeksiyonlar.....	25
2.6.6. Üriner Sistem Enfeksiyonu	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI, DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	27
3.2. MİKROBİYOLOJİK İNCELEME	27
3.3. ÇALIŞMA ŞEMASI.....	28
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI, DEĞİŞKENLER	28
3.5. TANIMLAMALAR.....	30
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34

4. BULGULAR.....	36
4.1. SAB OLAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	36
4.2. MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ	46
4.2.1. Hastane İçi Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	46
4.2.2. Otuz Günlük Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	51
4.2.3. 90 Günlük Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi	56
4.3. ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİ İLE DİĞER KLİNİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	61
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ	86
7. KAYNAKÇA.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
BL/BLI	: Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAESAR	: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance
CDC	: Centers of Disease and Control
CIED	: Kardiyak İmplant Edilebilen Cihaz
CYDE	: Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları
DİMK	: Damar İçi Madde Kullanımı
DTA	: Derin Trakeal Aspirasyon
EARS-Net	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EHU	: Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
ESC	: European Society of Cardiology
HD	: Hemodiyaliz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ICD	: Implantable Cardioverter Defibrillators
İE	: İnfektif Endokardit
İV	: İntravenöz
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KİKDE	: Kateter ilişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
Kİ-SAB	: Kateter ilişkili <i>Staphylococcus aureus</i> bakteriyemisi
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokoklar
MALDI-TOF MS	: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	: Metisilin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisilin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
PAAG	: Posterior Anterior Akciğer Grafisi

PD	: Periton Diyalizi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PVL	: Panton Valentine Lökosidin
qPitt	: Quick version of the Pitt
qSOFA	: Quick version of the Sequential Organ Failure Assesment
<i>S.aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SAB	: <i>Staphylococcus aureus</i> bakteriyemisi
SBI-SAB	: Sağlık Bakımı İlişkili SAB
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme
SPECT	: Single Photon Emission Computer Tomography
SS	: Standart Sapma
TÖE	: Transözefagial Ekokardiyografi
TŞS	: Toksik Şok Sendromu
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
UHESA	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
USG	: Ultrasonografi
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	<i>S. aureus</i> 'un virülans faktörleri ve etki mekanizması.....	7
Tablo 2.	Hastaların demografik verileri	36
Tablo 3.	SAB gelişimi için risk faktörleri	37
Tablo 4.	SAB sınıflandırması	38
Tablo 5.	Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri	39
Tablo 6.	SAB olan hastalarda metastatik enfeksiyon odakları.....	39
Tablo 7.	Semptomlara varlığına göre metastatik odak araştırılma endikasyonları ve uygulanan görüntülemelerin değerlendirilmesi	40
Tablo 8.	Metastatik odak araştırılma endikasyonu olan/ olmayan hastalarda görülen metastatik odaklar	41
Tablo 9.	Kan kültürü üreme özellikleri	41
Tablo 10.	Ateş yanıtı ve kültür negatifliğinin incelenmesi	43
Tablo 11.	Antimikrobiyal tedavilerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 12.	Kaynak kontrolü gerekliliği, yapılma oranları ve yapılma zamanı.....	44
Tablo 13.	SAB hastalarının klinik sonuçlarının değerlendirilmesi	44
Tablo 14.	Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun değerlendirilmesi	45
Tablo 15.	EHU'nun rehber uyumunun değerlendirilmesi	46
Tablo 16.	Hastane içi mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi	47
Tablo 17.	Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun hastane içi mortaliteye etkisi	50
Tablo 18.	Hastane içi mortaliteye etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi	51
Tablo 19.	30 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi	52
Tablo 20.	Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun 30 günlük mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi	55
Tablo 21.	30 günlük mortaliteye etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi	56
Tablo 22.	90 günlük mortaliteye etki eden faktörler	57
Tablo 23.	Rehber önerileri ve EHU'nun rehber uyumunun 90 günlük mortalite üzerine etkisi	60

Tablo 24. 90 günlük mortalite üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	61
Tablo 25. Enfeksiyon hastalıkları servisi ile diğer servisler ve YBÜ’de yatan hastaların karşılaştırılması.....	63
Tablo 26. Rehber önerilerine uyumun enfeksiyon servisi ve diğer birimler ile karşılaştırılması	66
Tablo 27. EHU tarafından konsültasyon önerileri ve önerilerin yapılma oranlarının değerlendirilmesi*	67



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışma akış şeması.....	28
-----------------------------------	----



ÖZET

Amaç: Yüksek mortalite oranlarına rağmen, *Staphylococcus aureus* bakteremisi (SAB) yönetiminde rehber önerilerine uyumun, hastalığın klinik seyrini iyileştirebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, rehber uyum oranlarını değerlendirerek, bu uyumun mortalite üzerindeki etkilerini incelemektir.

Gereç Yöntem: Çalışmamızda, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde 01.01.2023-30.07.2024 tarihleri arasında kan kültüründe *S. aureus* üremesi olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, komorbid durumları, vital bulguları, SAB risk faktörleri, bakteriyemi edinim yeri, kan kültürü sonuçları, enfeksiyon kaynağı ve metastatik odakları kaydedildi. SAB yönetim basamaklarının EHU tarafından önerilme ve uygulanma durumu kaydedildi. Çalışmamızın primer sonlanımı hastane içi, 30 ve 90 günlük mortalite, relaps ve persistan bakteriyemi oranları olarak belirlendi. Sekonder sonlanım ise rehberlere uyumun mortaliteye etkisinin araştırılmasıydı. Verilerin istatistiksel analizi IBM Statistics Package for Social Sciences (SPSS version 26.0) paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışma kapsamında SAB tespit edilen 325 hasta incelenmiştir. Hastaların 136'sı (%41,9) kadın, 189'u (%58,1) erkek ve ortalama yaşı $64,98 \pm 16,21$ (19-97) olarak saptandı. Hastaların 143'ü (%44) yoğun bakım ünitesinde, 49'u (%15,1) ise enfeksiyon hastalıkları servisinde takip edilmiştir. Hastaların 156'sında (%27,9) metisilin dirençli SAB saptanmışken, 169 hastada (%52) metisilin duyarlı SAB saptanmıştır. En sık saptanan enfeksiyon kaynağı katater ilişkili-SAB (%19,1) ve cilt yumuşak doku enfeksiyonu (%14,5) olarak belirlenmiştir. Metastatik enfeksiyon oranı %19,1 olarak saptanmış olup en sık metastatik enfeksiyon odağı infektif endokardit (%12,3) olarak belirlenmiştir. Hastane içi mortalite %27,7, 30 ve 90 günlük mortalite sırasıyla %15,7 ve %32 olarak hesaplanmıştır. 30 günlük mortalite ile ilişkili faktörler ileri yaş ($p=0,018$), erkek cinsiyet ($p=0,001$), yoğun bakım ünitesi yatışı ($p<0,001$), yüksek CKİ ($<0,001$), yüksek qPBS ($<0,001$), pnömoni varlığı ($p<0,001$), <28 gün antimikrobiyal tedavi almak ($p=0,003$) olarak belirlendi. EHU tarafından ilk 72 saatte değerlendirilme ($p=0,003$), ileri kardiyak inceleme yapılması

(p=0,021) ve ampirik tedavide MRSA etkin tedavi verilmesi (p=0,44) sağkalım ile ilişkili saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 30 günlük mortalite üzerine etki eden faktörler; CKİ (OR: 1,33, %95 CI 1,059-1,668; p=0,014), en az bir komorbidite varlığı (OR: 11.4, %95 CI 1,059- 1,668; p=0,014), qPBS (OR:2,98, %95 CI 1,513-5,854; p=0,002) ve 14-27 gün tedavi almak (OR:5,77, %95 CI 1,042-31,891; p=0,045) olarak belirlendi.

Sonuçlar: Araştırmamızda, SAB yönetiminde rehberle uygun stratejilerin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Ancak, yönetim basamaklarının demet uygulaması haline getirilmesi, bakım standartlarını yükselterek daha iyi hasta sonuçlarına yol açabilir. Standartlaşmış yönetim süreçleri, tedavi etkinliğini artırırken gereksiz müdahaleleri de önleyebilir. Ayrıca, güncel SAB risk sınıflandırma sistemi umut vadetse de, gereksiz tanı istemleri ve/veya antimikrobiyal kullanımına yol açma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, bu sistemlerin daha etkin ve güvenilir hale getirilmesi için kapsamlı ve ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rehberle uyum, Bakteriyemi, *S. aureus*, Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, Mortalite, Minimal değerlendirme

ABSTRACT

Objective: Despite high mortality rates, adherence to guideline-based management of *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) is thought to improve clinical outcomes. This study aimed to evaluate adherence rates and investigate their impact on mortality.

Materials and Methods: Patients aged 18 years and older with *S. aureus* growth in blood cultures between January 1, 2023, and July 30, 2024, at Ankara Bilkent City Hospital were included. Demographics, comorbidities, vital signs, SAB risk factors, acquisition type, blood culture results, infection source, and metastatic foci were recorded. Implementation and recommendation of SAB management steps by Infectious Diseases (ID) specialists were noted. The primary outcomes were in-hospital, 30-day, and 90-day mortality, as well as relapse and persistent bacteremia. The secondary outcome was the impact of guideline adherence on mortality. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 26.0.

Results: A total of 325 patients with SAB were evaluated. Among them, 136 (41.9%) were female, 189 (58.1%) male, and the mean age was 64.98 ± 16.21 years (range: 19–97). ICU admission was documented in 143 patients (44%), and 49 (15.1%) were followed in the infectious diseases ward. Methicillin-resistant SAB (MRSA) was detected in 156 patients (27.9%), while methicillin-susceptible SAB (MSSA) was found in 169 (52%). The most common sources of infection were catheter-related SAB (19.1%) and skin-soft tissue infections (14.5%). The overall rate of metastatic infection was 19.1%, with infective endocarditis being the most frequent (12.3%).

In-hospital, 30-day, and 90-day mortality rates were 27.7%, 15.7%, and 32%, respectively. Factors associated with 30-day mortality included advanced age ($p=0.018$), male sex ($p=0.001$), ICU admission ($p<0.001$), high CCI ($p<0.001$), high qPBS ($p<0.001$), presence of pneumonia ($p<0.001$), and receiving antimicrobial treatment for <28 days ($p=0.003$). Early ID consultation within 72 hours ($p=0.003$), advanced cardiac imaging ($p=0.021$), and MRSA-active empiric treatment ($p=0.044$) were associated with survival. In multivariate analysis, significant predictors of 30-

day mortality included CCI (OR: 1.33, 95% CI: 1.059–1.668; $p=0.014$), presence of any comorbidity (OR: 11.4, 95% CI: 1.059–1.668; $p=0.014$), qPBS (OR: 2.98, 95% CI: 1.513–5.854; $p=0.002$), and receiving 14–27 days of treatment (OR: 5.77, 95% CI: 1.042–31.891; $p=0.045$).

Conclusion: Our study found no statistically significant impact of guideline-adherent SAB management strategies on mortality. However, implementing these steps as a bundled approach may improve care standards and lead to better patient outcomes. Standardized management processes could increase treatment effectiveness while minimizing unnecessary interventions. Although the current SAB risk classification system shows promise, it also carries the potential for overuse of diagnostics and antimicrobials. Therefore, further high-quality studies are needed to enhance the reliability and applicability of such systems.

Keywords: Guideline adherence, Bacteremia, *S. aureus*, Infectious diseases specialist, Mortality, Minimum evaluation

1. GİRİŞ

Staphylococcus aureus bakteriyemisi (SAB); infektif endokardit (İE), osteoartiküler tutulum, derin doku abseleri gibi metastatik komplikasyonlara yol açabilen, tanısının, tedavisinin ve yönetiminin karmaşıklığı nedeni ile klinisyenleri zorlayan bir klinik tablodur. Gelişmiş ülkelerde SAB tespit edilen hastaların yıllık insidansı 100.000 kişi başına 50 vaka olarak belirlenmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonları arasında önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Bu sebeple SAB yönetim sürecinde doğru ve etkili stratejilerin belirlenmesi hayati önem taşır [1].

SAB yönetimi; enfeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU) konsültasyonu, kontrol kan kültürü alınması, kardiyak görüntüleme yapılması, gerek halinde metastatik odak araştırılması, uygun antimikrobiyal tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi, kaynak kontrolünün sağlanması gibi bir dizi önemli bileşenden oluşan kapsamlı bir yaklaşım gerektirir [2].

SAB yönetimi ile ilgili literatürdeki en güncel rehber 2011 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından yayımlanan metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) enfeksiyonları yönetim rehberidir. Rehber; bakteriyemi yönetiminin yanı sıra cilt yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, İE yönetimi ve tedavisi ile ilgili kapsamlı bilgiler sunmasına rağmen SAB yönetiminde klinik pratikte sıkça karşılaşılan, kontrol kan kültürü alınma sıklığı, metastatik enfeksiyon odağı araştırılması, ileri kardiyak görüntüleme endikasyonları, optimal tedavi süresinin belirlenmesi gibi sorulara cevap vermekte yetersiz kalmakta ve güncel literatür önerileri ile örtüşmemektedir [2], [3]. Bu sebeptir ki hala cevaplanmamış birçok soru mevcut olup buna bağlı olarak SAB yönetimi ile ilgili klinisyenler arasında fikir ayrılıkları ve klinik pratikte uygulama farklılıkları görülebilmektedir [4]. Hangi uygulamaların daha iyi hasta sonuçları ile ilişkili olduğunu araştıran birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda merkezler kendilerine ait SAB yönetimi için standart bakım prosedürlerini oluşturmuştur.

Araştırmamızda, merkezimizde takipli SAB saptanan hastaların yönetiminde rehber ve güncel literatür önerilerine uyum oranları ve hasta sonuçları ile ilişkisinin saptanması hedeflenmiş olup verilerimizin literatüre katkı sağlamasını ve merkezimizde SAB yönetimi için bir algoritma oluşturmayı amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Stafilokok ismi, Eski Yunanca'da “üzüm salkımı” anlamına gelen “staphylè” ve “üzüm tanesi” anlamına gelen “kokkos” kelimelerinden köken almış ve ilk kez İskoçyalı bir cerrah olan Ongston tarafından inflamasyon ve süpürasyona neden olan kokların tanımlanması amacıyla kullanılmıştır [5].

Stafilokoklar; gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, çoğunlukla katalaz pozitif, aerop veya fakültatif anaerop özelliklere sahip ve 0.5-1.5 µm çapında bakterilerdir [6], [7]. Klinik örneklerde bakteriler tek tek, çiftler halinde, kısa zincir şeklinde veya daha sıklıkla kümeler halinde görülebilir. Genellikle kapsülsüzdür veya kısmi bir kapsül bulundurabilir [8].

49 adet tür ve 27 adet alt türe sahip olan *Staphylococcus* cinsinin 16 türü insanlarda özellikle de cilt ve müköz membran florasında yaygın şekilde bulunmaktadır. *Staphylococcus aureus* burun boşluğunda, *Staphylococcus capitis* sebase bezlerin bol bulunduğu yerlerde (alın bölgesi gibi), *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus hominis* koltuk altı gibi apokrin glandların olduğu alanlarda bulunmaktadır.

İnsanlarda enfeksiyona yol açan en yaygın izole edilen türler; *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*, *S.saprophyticus*'tur. *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus haemolyticus* sıklıkla cihaz ilişkili, *Staphylococcus saprophyticus* ise sıklıkla üriner sistem enfeksiyonlarından sorumlu mikroorganizmalardır. Ancak *S. aureus*'a göre daha hafif seyreden klinik tablolara yol açarlar [8]. Bunun başlıca sebebi ise *S.aureus*'un sahip olduğu virülans faktörleridir. *S. aureus*, diğer stafilokoklar ile karşılaştırıldığında; koagülaz ve kümelenme faktörleri varlığı gibi farklılıklara sahiptir. Bu faktörler, laboratuvar tanısında *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) arasında hızlı bir ayırım yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, *S. aureus*, 20'den fazla adezin ve 30'dan fazla toksin geni taşıırken, KNS'lerde 10'dan az adezin geni ve neredeyse hiç toksin geni

bulunmamaktadır. Bu nedenle, *S. aureus*, *Staphylococcus* cinsi içerisinde farklı bir patojen mikroorganizma olarak kabul edilmektedir[6]

2.1.1. Tanımlanması

S.aureus'un tanımlanması, mikrobiyoloji laboratuvarlarında geleneksel yöntemlerle oldukça basit fakat yavaş ilerleyen bir süreçtir. Stafilokokların tanımlanmasında kültür önemli bir yere sahiptir. Numunelerin kanlı agar ve Mueller-Hinton gibi zenginleştirilmiş sıvı besiyerlerine ekimi sonrasında 35°-37°C' de genellikle 18-24. saatler arasında üreme meydana gelir. İnkübasyon süresinin 48-72 saate uzatılması koloni morfolojisinin belirginleşmesini sağlayarak küçük koloni varyantlarının tespit edilmesini sağlar. Katı besiyerinde 1-3 mm çapında, düzgün yüzeye sahip, parlak ve yarı saydam, genellikle krem rengi ile altın sarısı arası renk tonlarında S koloniler oluşturur. Genellikle beta hemolize yol açtığı görülse de nonhemolitik *S.aureus* kolonileri görmek de mümkündür. Ancak alfa hemoliz yapan stafilokok türüne rastlanmamıştır. Belirgin kapsül oluşturan *S.aureus* suşları mukoid görünüme sahip koloniler meydana getirebilir. Üreme sonrasında koloniler gram boyama, tür ayrımı ve antibiyotik duyarlılığı açısından test edilmelidir [7], [8], [9].

Koagülaz testi, *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırmada kullanılabilir ancak *S. schleiferi* ile *S. lugdunensis*'in de lam koagülaz testinin pozitif sonuç verdiği unutulmamalıdır. Bu yüzden *S. aureus* ile ayrımında tüpte koagülaz testi uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra *S. aureus*'un tür tayininde novobiyosine hassasiyet, deoksiribonükleaz (DNaz) aktivitesi, mannitol fermentasyon testleri kullanılmaktadır. Tüm stafilokok türleri glukoz fermentasyonu yapar ve son ürün olarak laktik asit oluştururlar. Ayrıca laktoz, sükroz, mannoz, trehaloz ve maltoz gibi karbonhidratları da fermente edebilirler. Mannitolu ise sadece *S. aureus* fermente ederek asit son ürün oluşturur [10], [11].

Günümüzde kullanımı oldukça artan moleküler yöntemler klasik yöntemlerdeki sonuç alma süresini oldukça kısaltmıştır. Bu yöntemler, genellikle stafilokok türlerinde metisilin direncine neden olan farklı bir penisilin bağlayıcı proteinin (PBP2a) üretiminden sorumlu gen olan *mecA* geninin saptanması ile veya

bu gen saptanmaksızın clumping faktör, protein A gibi *S. aureus* türüne özgü bir işaretleyicinin tanımlanmasına dayanmaktadır. Bu kitler genellikle geleneksel plazma lam testinden daha yüksek özgüllüğe ve hassasiyete sahip olup, tüp koagülaz testinden ise daha hızlı sonuç verir. Bu nedenle, klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılırlar. Özellikle lam koagülaz testinde zayıf pozitif veya negatif olan MRSA tanımlanmasında faydalıdırlar. Negatif sonuçlar, tüp koagülaz testi, nükleik asit amplifikasyon testi veya MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry) ile doğrulanmalıdır [7], [12], [13], [14]

MALDI-TOF MS son yıllarda mikroorganizmaların tür düzeyinde tayininde kullanılan hızlı, ve ucuz bir sistemdir. Bu yöntem, mikroorganizmaya ait protein, peptit, karbonhidrat gibi küçük biyomoleküllerin ve bunların polimeri büyük makromoleküllerin lazer ışınları ile iyonize edilmesi sonucu ortaya çıkan iyonların elektromanyetik bir tüpten geçirilmesi ile yapılır. Farklı kütlelere sahip iyonlar tüpte ilerleyerek iyon dedektörüne farklı zamanlarda ulaşır ve kaydedilen bu değerler veri tabanında kayıtlı kütle spektrofotometrileriyle karşılaştırılarak yüksek duyarlılıkla mikroorganizma tayini yapmayı sağlar [6].

Antibiyotik duyarlılık tespiti için Kirby-Bauer ve E-test gibi agar difüzyon testleri kullanılmaktadır [15]. *S. aureus* duyarlılık tespitinde esas amaç oksasilin veya sefoksitin diskleri kullanılarak metisilin duyarlı ve dirençli suşların ayrımı ve fenotipik duyarlılık profilinin belirlenmesidir [16]. Bu ayırım, metisilin direncinin doğru bir belirteci olduğu gösterilen oksasilin veya sefoksitin diski kullanılarak yapılabilir [16]. Geçmişte daha çok oksasilin kullanılsa da, günümüzde mecA geninin güçlü indükleyicisi olmasından dolayı sefoksitin kullanımı önerilmektedir [7]. Makro broth veya agar dilüsyon yöntemleri daha doğru sonuçlar vermesine rağmen, laboratuvar ortamında rutin olarak uygulanmamaktadır [17]. Klasik yöntemlerin yanısıra antimikrobiyal duyarlılık Vitek®2, BD Phoenix™ veya MicroScan WalkAway sistemleri gibi ticari otomatik platformlar kullanılarak da gerçekleştirilebilir [9], [17].

2.2. *S. AUREUS*' UN YAPISI VE VIRÜLANS FAKTÖRLERİ

Virölans, basit bir ifadeyle bir patojenin hastalık oluşturma gücüdür. *S. aureus*'un virölans faktörleri üç ana grupta incelenebilir; hücre yüzey bileşenleri, enzimler, toksinlerdir (Tablo 1). Bu virölans faktörleri, invazyona, fagositleri etkisiz hale getiren lökosidin adı verilen toksinlerin salınımına, fagosit apoptozunu başlatmaya, antibiyotik direncine, kompleman faktörlerinin inhibisyonuna ve aglütinasyon yoluyla trombin oluşumunun indüksiyonuna neden olurlar [6], [8].

Bu faktörlerin yanı sıra *S.aureus* 'un patojenitesinden sorumlu en önemli faktörlerden birisi de biyofilm oluşturma yeteneğidir. Biyofilm, bakteri kolonilerinin büyüme sürecinde salgıladığı polisakkarit, nükleik asit, protein gibi hücre dışı polimerik maddelerin yüzeylere yapışarak oluşturduğu organize bakteri topluluğudur ve membran benzeri hücre dışı matriksi tanımlar. Antimikrobiyallerin penetrasyonu ve aktivasyonuna karşı direnç oluşturarak, persistan enfeksiyon gelişmesine yol açar [18].

Tablo 1. *S. aureus*'un virölans faktörleri ve etki mekanizması [7], [8], [19], [20]

	Faktör	Etkisi ve Mekanizması
Hücre yüzey bileşenleri	Peptidoglikan tabaka	Hücre duvarının ana bileşenidir. Beta laktam antibiyotiklerin hedefidir. Bakterinin mecA geni kazanımıyla penisilin bağlayan protein-2a kodlanarak beta laktam antibiyotiklere afinitesinin azalması ile direnç gelişiminde rol alır.
	Teikoik asit	Hücre duvarının diğer bir ana bileşenidir, mukozalarda var olan reseptörleri ile konağa tutunur ve kompleman sistem aktivasyonu ile virülans rol alır.
	Protein A	IgG moleküllerinin Fc bölgesine fonksiyonel olmayan bir şekilde bağlanmaya yol açarak bakterinin opsonizasyondan ve fagositozdan kaçmasını sağlar.
Enzimler	β -Laktamaz	Plazmidle kodlanır. Beta laktam halkasının siklik amid bağı kırılarak hidrolize eder ve antibiyotik direncinin gelişmesinde rol oynar.
	Katalaz	Hidrojen peroksiti, oksijen ve suya indirger, bakterilerin fagositlerdeki oksijen radikallerine karşı direncinden sorumludur.
	Hyaluronidaz	Bağ dokulara yayılmayı kolaylaştırır.
	Lipazlar	Deri yüzeyindeki lipitleri parçalayarak bakteriyel girişe olanak sağlar.
	Koagülaz	Fibrinojeni, fibrine çevirerek bakterilerin agregasyonunu sağlar. Böylece, apse çevresinde fibrinden bir kılıf meydana getirerek enfeksiyonun sınırlanmasına ve bakterilerin fagositozdan kaçınmasına neden olur.
	Stafilokinaz (Fibrinolizin)	Plazminojen aktivatörü olarak görev yapan bir enzim olup fibrini parçalayarak doku invazyonunu kolaylaştırır.
Toksinler (Lökositidin)	Toksik Şok Sendromu Toksini-1	Süperantijen olarak bağışıklık yanıtını aşırı uyarır ve sonucunda toksik şok sendromuna neden olur.
	Enterotoksinler (A-E, G, J)	Çoğunlukla gıda zehirlenmesine neden olur, ısıya dayanıklıdır. Enterotoksin B ve C enterokolit yapabilir.
	Eksfoliyatif Toksinler	Serin proteaz özelliği gösteren bu toksinler, epidermisteki hücreler arası bağları oluşturan desmogleini hidrolize ederek haşlanmış deri sendromu gelişmesine yol açar.
	Hemolizinler	
	α (alfa)	Eritrosit, trombosit ve makrofajları hasara uğratar.
	β (beta)	Eritrosit plazma membranını parçalar (sfingomyelinaz C), CAMP testi etkinliği ile ilişkilidir.
	δ (delta)	Bazı koagülaz negatif stafilokok türlerinde de bulunur; diğer hemolizinslere göre daha az toksiktir.
	γ (gamma)	Panton-Valentine lükosidini (PVL) ile ilişkilidir.
	PVL	Polimorfonükleer lökositlerde toksisiteye yol açar, hemoliz yapmaz.

2.3. *S. AUREUS* EPİDEMİYOLOJİSİ

S. aureus, hem toplum kökenli hem de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda en sık görülen etkenlerden biridir ve insanların yaklaşık %30'unda daha çok burun mukozasında olmak üzere kommensal olarak bulunur. Hemodiyaliz (HD) ve periton

diyalizi (PD) uygulaması, diyabetes mellitus (DM), kanser, HIV enfeksiyonu, damar içi madde kullanımı (DİMİK) ve alkol bağımlılığı önde gelen risk faktörleri olup; bu faktörler varlığında *S.aureus* taşıyıcılığı oranlarının %80 civarı olduğu saptanmıştır [1], [21], [22]. Son yirmi yılda, *S. aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde iki belirgin değişim gözlemlenmiştir. İlk olarak, özellikle eklem protezi, santral venöz katater, kardiyak implante edilebilen cihaz (CIED) (kardiyak pil, sol ventrikül destek cihazı, ICD vb.) kullanımı, HD bağımlılığındaki artış, invaziv prosedürlerin yaygınlaşmasıyla beraber görülen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların sayısında artış yaşanmıştır. İkinci olarak, belirli virülans faktörlerine sahip ve β -laktam antibiyotiklere dirençli suşların neden olduğu toplum kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarındaki artıştır [21].

S.aureus, Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) çalışmasında, yüksek gelirli ülkelerde, antimikrobiyal dirence atfedilen ölüm yükünün yaklaşık %50'sinden sorumlu iki patojenden biridir [23]. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers of Disease and Control-CDC) tarafından 2019 yılında yayınlanan verilere göre; 119.247 SAB ve buna bağlı 19.832 ölüm meydana geldiği raporlanmıştır [24]. 2019 yılında ABD'de yapılan sepsis tanılı hastaların incelendiği bir derlemede, kan kültüründe üretilen etkenlerin toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarında sırasıyla %20 ve %23,6'sında *S.aureus* izole edildiği bildirilmiştir [25].

MRSA, yüksek oranlarda saptanan ve yaygın kullanılan birçok antimikrobiyal ilaca karşı direnç gösteren önemli bir patojendir. Orta Asya ve Avrupa (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR), European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)) verilerine göre; 2021'de *S. aureus* veri bildirimini yapan 44 ülkeden 11'inde %5'in altında, 13 ülkede ise %25 ve daha yüksek MRSA oranları bildirilmiştir. Ülkemiz 2021 CEASAR verilerine göre ise invaziv *S.aureus* enfeksiyonlarda %30,7 MRSA oranı bildirilmiştir [26].

Geçmiş yüzyılda, metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) sağlık hizmeti ilişkili salgınlara sebep olmuştur ve bugün de hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önde gelen patojenlerden biridir. 2005-2018 yılları arasında

Avrupa’da MRSA ve MSSA epidemiyolojisindeki değişikliklerin değerlendirildiği bir derlemede; *S. aureus* bakteriyemilerinde, MRSA oranı ve sayısı gittikçe azalmaktayken aynı süreçte MSSA oranı ve sayısının artmakta olduğu tespit edilmiştir [27]. Türkiye Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) verilerine göre 2014 yılında *S. aureus* türlerinde metisilin direnci oranı %54,6 iken, 2016’da bu oran %38,8’e, 2021 yılında ise %30,7’ye düşmüş olup Avrupa ile benzer şekilde Türkiye’de de yıllara göre MRSA oranlarında bir azalma görölmektedir [28].

2.4. *S. AUREUS*’A BAğLI KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU

S. aureus, tüm yaşı gruplarında hastane kaynaklı ve toplum kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık saptanan mikroorganizmalardan biridir [29]. Gelişmiş ölkelerde, SAB yıllık insidansı 100.000 nüfus başına 50 vaka olarak raporlanmış olup, etkili antibakteriyel tedavilere ve enfeksiyon kaynağı kontrol stratejilerine rağmen, ölüm oranı %20-30 civarındadır [30]. SAB için risk faktörleri; yaşı, cinsiyet, DM, diyaliz tedavisi almak, yapay kalp kapağı veya santral venöz katater bulunması, HIV enfeksiyonu, DİMK, düşük sosyoekonomik düzeydir [31].

CDC’nin belirlemiş olduğu esaslara göre SAB, primer ve sekonder bakteriyemi olmak üzere iki kategoride incelenebilir. Enfeksiyon odağının belirlenemediği bakteriyemiler veya enfeksiyon kaynağının kateter olduğu bakteriyemiler, primer SAB olarak tanımlanır. Vücudun herhangi bir bölgesindeki enfeksiyon odağı kaynaklı bakteriyemiler sekonder SAB’dır [29]. Bunların yanısıra, periferik kan kültüründe *S.aureus* üremesi saptanan ve kateter giriş alanında eritem, eksudatif akıntı, ısı artışı gibi lokalize enfeksiyon göstergeleri dışında herhangi bir enfeksiyon odağının saptanmadığı cep enfeksiyonlarına sekonder gelişen bakteriyemiler de primer SAB olarak sınıflandırılmaktadır [32].

SAB edinim yerine göre ise; toplum kökenli SAB (TK-SAB), sağlık bakımı ilişkili SAB (SBİ-SAB) ve hastane kaynaklı SAB (HK-SAB) olmak üzere 3 grupta incelenmektedir [33]. Bakteriyeminin edinildiği ortam, hem mikroorganizmanın direnç profiline hem de metastatik enfeksiyon görölme sıklığında belirgin farklılıklara neden olmaktadır. *S. aureus*’a bağlı gelişen kan dolaşım enfeksiyonları nozokomiyal

bakteriyemi nedenleri arasında KNS'lerden sonra ikinci en sık gram pozitif bakteriyemi olup, yaklaşık %20 civarında saptanmaktadır [31]. Metisilin direnci TK-SAB'lara oranla HK-SAB vakalarında daha yüksek oranda görülür [34]. Ülkemiz 2022 UHESA verilerinde HK-SAB enfeksiyonlarında MRSA oranı %60 olarak rapor edilmiştir [35]. HK-SAB hastalarının %20'sinde İE gibi metastatik enfeksiyonlar görülür ve mortalite oranları yaklaşık %20-30 civarındadır [36], [30]. Yakın zamanda sağlık bakımı alan hastalarda, hastaneye yatış öncesi gelişen ya da hastaneye yattıktan sonraki ilk 48 saat içerisinde gelişen SAB'lar SBİ-SAB (Toplum Başlangıçlı SAB) olarak tanımlanır. SBİ-SAB'da, HK-SAB'a benzer şekilde MRSA oranlarının TK-SAB vakalarına göre daha yüksek olduğu, en önemli risk faktörünün HK-SAB'da olduğu gibi intravasküler kateter varlığı olduğu gösterilmiştir [33], [37]. TK-SAB ise herhangi bir tıbbi müdahale, tedavi veya hastane yatış öyküsü bulunmayan bireylerde gelişen bakteriyemi tanımlar. İE, spondilodiskit, abse gibi metastatik enfeksiyonlar çoğunlukla bu grupta (%21-40) görülmektedir [38], [39]. SAB tespit edilen 500 hasta ile yapılan bir çalışmada ise TK-SAB olgularında, HK-SAB'a oranla İE yaklaşık üç kat daha fazladır [40].

S.aureus neredeyse tüm organlara metastatik olarak yayılma potansiyeline sahip olması nedeniyle SAB saptanan hastalarda ateş, hipotansiyon gibi kan dolaşımı enfeksiyonu bulguları görülebileceği gibi, metastatik odağa bağlı semptom ve bulgular da görülebilir. SAB tespit edilen hastalarda en sık saptanan odaklar; kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (KİKDE), cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (CYDE), pulmoner enfeksiyonlar, osteoartiküler enfeksiyonlardır [41].

2.4.1. SAB Yönetimi

Tek kan kültürü şişesinde dahi *S. aureus* üremesinin saptanması; SAB vakalarında yüksek mortalite oranları ve metastatik komplikasyonların sık görülmesi sebebiyle antimikrobiyal tedavinin başlatılmasını, kontrol kan kültürü alınmasını, enfeksiyon kaynağı ve olası metastatik komplikasyonlar açısından incelenmesini, ekokardiyografi yapılmasını gerektirmektedir [42].

a. Fizik Muayene ve Anamnez

SAB tespit edilmesi halinde öncelikle hastadan ayrıntılı anamnez alınmalı ve sistemik fizik muayene yapılmalıdır. SAB tespit edilen tüm hastalarda enfeksiyon hastalıkları uzmanı (EHU) konsültasyonu istenmelidir [1], [21], [42]. Klinik değerlendirmenin ilk adımı olan anamnez ve fizik muayene özellikle enfeksiyon odağının saptanamadığı durumlarda daha da önemlidir. Enfeksiyon odağı olabilecek intravasküler kateter, prostetik materyal, CIED gibi yabancı cisimlerin varlığı mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalar gelişebilecek İE, spondilodiskit, splenik abse gibi metastatik komplikasyonlar göz önünde bulundurularak dikkatlice değerlendirilmelidir. İlk başvuru anında ve takiplerinde yapılan seri fizik muayenelerle gelişebilecek komplikasyonların erken tanınması ve erken müdahale edilmesi mümkün olabilmektedir [43]. SAB yönetiminde EHU konsültasyonunun etkisini araştıran 22 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, EHU konsültasyonun, telefon konsültasyonuna veya hiç konsültasyon yapılmamasına kıyasla daha düşük mortalite ve rekürrens oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [44].

b. Takip Kan kültürü

Optimal SAB yönetiminin önemli basamaklarından birisi de kontrol kan kültürü alınmasıdır. Klasik kaynaklarda kan kültürü negatifliği sağlanana dek her 24-48 saatte bir kan kültürleri alınması önerilse de takip kan kültürlerinin en uygun zamanlaması ve ne sıklıkla alınması gerektiği ile ilgili ortak görüş birliği bulunmamaktadır [2]. 2011 IDSA kılavuzu takip kan kültürlerinin tedavi başlangıcından 2-4 gün sonra alınmasını ve gerektiğinde tekrarlanmasını önermektedir. Tedavi başladıktan sonra pozitif olan tek bir kan kültürünün bile kötü bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmekte ve kültür pozitifliği devam ettikçe mortalite oranı artmaktadır [3], [45], [46].

c. Kardiyak Görüntüleme

SAB vakalarının yaklaşık üçte birinin İE ile komplike olduğu göz önüne alındığında tüm hastalara İE varlığını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi

yapılmalıdır [3], [42]. SAB hastaları öncelikli olarak transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirilmeli, TTE ile tanı konulamayan hastalarda risk faktörleri göz önüne alınarak transözefagial ekokardiyografi (TEE) gerekliliği açısından değerlendirme yapılmalıdır [42]. Ancak TTE'de İE kanıtı olmayan SAB hastalarında TEE endikasyonları hala tartışmalıdır [47], [48]. TTE' nin İE tespiti için duyarlılığı, yapılan çalışmalarda %32- 82 gibi farklı oranlarda gösterilmiş olup TEE' nin TTE' ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu birçok çalışma ile ortaya konulmuştur [49]. Ancak, SAB'da TTE ile TEE'nin karşılaştırıldığı çoğu çalışma yaklaşık 20 yıl önce yapılmış olup harmonik görüntülemenin kullanıldığı modern TTE problemlerinin İE saptamadaki duyarlılığını yansıtmamaktadır. Modern TTE teknolojisinin duyarlılığının tespiti amacıyla yapılan çalışmalarda İE şüpheli hastalarda TEE sonuçları referans olarak kullanıldığında TTE'nin duyarlılığının %81-89 civarında olduğu gösterilmiştir [50], [51]. Ekokardiyografik değerlendirmede İE açısından nispeten daha düşük risk taşıyan grup için tek başına TTE yeterli olabilir. Özellikle hastane kaynaklı, etkin tedavinin 4. gününde kan kültürlerinin negatifleştiği, CIED olmayan, HD bağımlılığı bulunmayan ve İE veya metastatik enfeksiyon düşündürür klinik belirtileri olmayan hastalarda güvenle TEE'nin atlanabileceği belirtilmektedir [42], [47], [52]. İE şüphesinin devam ettiği ancak TEE' nin uygulanmadığı veya tanısal olmadığı durumlarda İE ve kardiyak komplikasyonların tanısı için kullanımı son zamanlarda gündeme gelen ve güncellenen İE kılavuzlarında da yerini almış olan kardiyak BT, TEE'ye alternatif olabilecek etkin, uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntemdir. Doğal ve yapay kapak İE'de özellikle perivalvüler komplikasyonların tanısında ve sonrasında cerrahi karar alma sürecinde önemli yere sahiptir [53].

Son yıllarda çalışmalar SAB' da İE riskinin daha doğru bir şekilde ortaya konularak TEE ile değerlendirme basamağının güvenle atlanabileceği metodlara yönelmiş olup bununla ilgili skorlama sistemlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. POSITIVE, PREDICT ve VIRSTA prediksyon skorlamaları, SAB ile takipli hastalardan oluşan prospektif bir kohort ile değerlendirilmiş ve VIRSTA skorunun, İE için %99,3 negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır. Ancak nispeten daha fazla kriteri içeren bu skorun, düşük bir eşikle sahip olmasından dolayı gereksiz TEE yapılmasına da sebep olabileceği düşünülmektedir [54].

d. Metastatik Odak

SAB tespit edilen hastalarda kullanılacak diğer görüntüleme yöntemlerine fizik muayene ve öyküsüne göre karar verilmelidir. Sırt ağrısı olan hastalarda vertebral osteomyelit ve spondilodiskit; karın ağrısı, yan ağrısı olan hastalarda batın içi organ enfarktleri, psoas absesi, splenik abse; baş ağrısı, görme problemleri veya fokal nörolojik bulguları olan hastalarda septik kraniyel odaklar açısından görüntüleme ve gereğinde ek tetkikler yapılmalıdır [55].

Ultrasonografi (USG), batın içi odak ve cilt-yumuşak doku enfeksiyonlarında apse formasyonu araştırması açısından bilgi vermesi yönüyle ilk basamakta tercih edilebilecek yöntemlerden biridir. Kolay kullanımı, hızlı sonuç vermesi, iyonize radyasyon olmaması gibi avantajlarına rağmen derin lokalizasyondaki lezyonların tespitinde kullanımı kısıtlıdır [56].

Bilgisayarlı Tomografi (BT), öykü ve fizik muayene bulgularına göre metastatik komplikasyonlar ve derin dokulardaki odakların araştırılmasında USG ve direkt grafiye daha üstün olup manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve nükleer görüntüleme yöntemlerinden daha ulaşılabilir olması ve daha erken sonuç vermesi sebebiyle en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Kesitsel görüntü sağlaması sebebiyle septik pulmoner emboli, kaviter lezyonlar gibi metastatik komplikasyonları geleneksel incelemelere kıyasla çok daha kolay tespit edebilir. Ayrıca MRG için uygun olmayan hastalarda spondilodiskit ve osteomyelit tanısında alternatif görüntüleme yöntemlerindendir [57], [58]. Acil durumlarda BT'nin daha kolay, hızlı uygulanabilir olması ve hemorajik-iskemik lezyonları saptayabilmedeki yüksek duyarlılık ve spesifitesi sebebiyle MRG'ye alternatif bir görüntüleme seçeneği olarak kabul edilmiştir [53]. Ancak MRG, kraniyel metastatik komplikasyonların tespitinde BT'den daha üstündür.

Sırt veya bel ağrısı olan hastalarda spinal tutulumun değerlendirilmesi amacıyla altın standart görüntüleme yöntemi kontrastlı spinal MRG olup duyarlılığı yaklaşık %94 olarak saptanmıştır. İE tanısında düşük çözünürlüğe sahip olması ve

yapay kapak materyalinin neden olduğu sinyal değişiklikleri nedeniyle kardiyak BT'ye kıyasla yeterli veri vermeyebilir.

İE ile takipli hastaların %60-80'inde intrakranial metastatik komplikasyonlar görülebilmekte olup, çoğunlukla iskemik lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Kraniyel metastatik odakların saptanmasında kraniyel MRG altın standart görüntüleme yöntemidir. Bir çalışmada, olası İE tanısı konulmuş hastalara yapılan rutin kraniyel MRG sonrası, %25'ine kesin tanı konulmuştur ancak SAB tespit edilen hastalar için rutin kraniyel MRG önerisi bulunmamaktadır. Baş ağrısı, nörolojik veya oküler semptom/bulgu varlığında tetkik yapılması önerilmektedir. [53], [57], [59], [60].

SAB ilişkili metastatik komplikasyonların bir kısmında belirgin semptom veya bulgunun saptanmadığı göz önüne alındığında dikkate değer bir tanı aracı olarak Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografisi (PET/BT) öne çıkmakta olup enfeksiyon hastalıkları klinik pratiğinde de kullanımı git gide artmaktadır. Araştırmalar, metastatik enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan SAB ile takipli hastalarda PET/BT'nin tanı sürecine entegre edilmesinin mortaliteyi düşürdüğünü ve nüks ihtimalini azalttığını göstermektedir [61], [62]. PET/BT, özellikle kardiyak cihaz enfeksiyonları veya yapay kapak İE teşhisinde, TEE'nin uygulanamadığı veya tanısal olmadığı durumlarda tercih edilebilir bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmalar, PET/BT' nin yapay kapak endokarditini %86 duyarlılık ve %84 özgüllük ile saptadığını; doğal kapak İE'de ise bu oranların sırasıyla %31 ve %98 olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, septik pulmoner emboli, psoas absesi, splenik veya renal enfarkt, abse gibi batin içi metastatik komplikasyonların saptanmasında da etkili bir yöntemdir. Spinal enfeksiyon şüphesi bulunan ve MRG için uygun olmayan SAB ile takipli hastalarda PET/BT ve kemik sintigrafisi alternatif tanı aracı olarak kullanılabilir [53], [57], [63].

e. Tedavi

SAB tedavi yönetiminin başlıca prensipleri; primer enfeksiyon kaynağının saptanması, etkin antimikrobiyal tedavinin başlanması ve sonrasında uygun son tedavinin düzenlenerek uygun sürede antimikrobiyal tedavinin sağlanması,

antimikrobiyal tedavi ile odak kontrolünün sağlanamadığı durumlarda enfeksiyon kaynağının drenajı, enfekte implant varsa uzaklaştırılmasını içermektedir [1], [42].

Yapılan bir araştırmada kaynak kontrolünün 48 saatten uzun sürede sağlanmasının mortalite oranlarını artırdığı saptanmıştır [45].

Tedavinin ilk adımı olan ampirik antimikrobiyal tedavi planlanırken MRSA olasılığı göz önüne alınarak genellikle vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptidler öncelense de; araştırmalar MSSA ilişkili bakteriyemilerde beta-laktamların vankomisine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [64], [65]. Bu bulgulara göre bazı araştırmacılar antimikrobiyal duyarlılık testleri sonuçlanmadan önce her iki tür için de optimal tedavinin sağlanabilmesi amacıyla ampirik tedavide kombine terapinin (vankomisin veya daptomisin ile bir beta-laktam) uygulanmasının daha uygun olacağını savunmuştur [66]. Ancak, 122 hastane ve 5000'den fazla MSSA bakteremisi olan hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, ampirik olarak bir beta-laktam ile vankomisin monoterapisi alan hastalar 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite açısından karşılaştırılmış olup anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, tedavinin 4. ile 14. günleri arasında beta-laktam ajan ile son tedavinin planlandığı hasta grubunda anlamlı şekilde daha iyi klinik sonuçlar gözlemlenmiştir [65]. Başka bir çalışmada ise kombinasyon terapisi ve monoterapi advers etki açısından karşılaştırılmış olup kombinasyon terapisi grubunda beşinci günden sonra, monoterapi grubuna kıyasla akut renal hasar meydana gelme oranları daha yüksek saptanmıştır [67]. Sonuç olarak ampirik antibiyoterapinin belirlenmesi SAB yönetimi için oldukça hayati önem arz etse de literatürdeki çelişkili veriler sebebiyle ampirik tedavinin optimal yönetimi henüz netlik kazanmamıştır [68].

MSSA'ya bağlı bakteriyemi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak sefazolin önerilmektedir. Antistafilokokkal penisilinler, sefazolin ile benzer bir etkinliğe sahip olmakla birlikte, interstisyel nefrit gibi advers olaylarla daha sık ilişkili olduğu saptanmıştır [1]. Geleneksel olarak, antistafilokokkal penisilinlerin sefazoline kıyasla santral sinir sistemine daha iyi geçtiği düşünülse de, son dönemlerde yapılan sefazolinin farmakokinetik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen kanıtlar santral sinir sistemi tutulumunda sefazolinin uygun bir seçenek olduğunu

vurgulamaktadır [69]. Piperasilin/tazobaktam ve birinci kuşak olmayan sefalosporinler MSSA'ya etkin olmasına rağmen bakteriyemi tedavisinde daha yüksek mortalite ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [70].

MRSA'ya bağlı bakteriyemi tedavisinde ise; vankomisin, daptomisin, teikoplaninin yanısıra ülkemizde bulunmayan telavansin, dalbavansin, seftarolin de önerilen tedavi seçenekleri arasındadır [52]. 50 yılı aşkın süredir klinik kullanımda olan ve glikopeptid yapısında olan vankomisin, MRSA'ya bağlı bakteriyemide çoğu hasta için standart tedavi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, tedavi sürecinde ortaya çıkan antimikrobiyal direnç, nefrotoksisite riski, terapötik ilaç düzeyi takibi gerekliliği, yavaş bakterisidal özellik göstermesi bu ajanın kullanımını kısıtlayan önemli faktörler olarak öne çıkmaktadır. Vankomisinin kısıtlılıkları sebebiyle artan farkındalık, yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesinde teşvik edici rol oynamıştır [2], [71].

MSSA ve MRSA'ya karşı bakterisidal etkisi bulunan ve vankomisinin aksine terapötik ilaç takibi gerektirmeyen lipopeptid yapısında olan daptomisin, MRSA bakteriyemi tedavisi için bir diğer seçenektir. Daptomisin ile vankomisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, benzer etkinliğe sahip oldukları saptanmış olup vankomisin ile tedavi başarısızlığı gözlenen, özellikle de vankomisin için yüksek MİK değerleri saptanan enfeksiyonlarda kurtarma tedavisinde kullanılması önerilmektedir [1], [2], [3].

Teikoplanin, vankomisin ile etkinlik spektrumu ve antimikrobiyal aktivite açısından benzer özellikler gösteren bir glikopeptid olup, MRSA bakteriyemisinde ilk tercih edilen ajanlardan biridir. Vankomisin ve teikoplaninin karşılaştırıldığı 2610 hastadan oluşan 24 araştırmanın irdelendiği bir metaanalizde, mikrobiyolojik ve klinik kür açısından benzer özellik gösterirlerken; teikoplanin alan hastalarda daha düşük oranlarda nefrotoksisite ve infüzyon ilişkili reaksiyon gibi advers olaylar kaydedilmiştir [72], [73], [74].

Linezolid, MRSA suşlarına in vitro aktiviteye sahip, protein sentez inhibisyonu yapan bakteriyostatik etki gösteren bir oksazolidinondur. IDSA, MRSA enfeksiyonları yönetim rehberi ve güncel araştırmalar, SAB hasta kohortunda yapılan iyi kurgulanmış

randomize kontrollü çalışma olmaması sebebiyle ilk seçenek olarak linezolid kullanılmamasını önermektedir [2], [3].

SAB yönetiminde antimikrobiyal tedavinin optimal süresi mevcut literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle hala tartışmalı bir konu olup IDSA rehberi antimikrobiyal tedavi süresini komplike olmayan SAB olgularında en az 14 gün; komplike SAB olgularında ise enfeksiyon odağı veya metastatik odak göz önüne alınarak 4-6 hafta olarak planlanmasını önermektedir [3]. Güncel literatür ışığında yapılan güncel derleme sınıflandırmasına göre ise metastatik odağı olmayan ve düşük riskli SAB olgularında tedavi süresi en az 14 gün, metastatik odağı olan ve/veya yüksek riskli SAB olgularında ise tedavi süresi en az 4-6 hafta olarak planlanması önerilmektedir [2], [62]. Oral ardışık tedavi veya tedavi sürelerinin kısaltılması ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmekte olup henüz bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır [75], [76].

2.5. *S.AUREUS*'A BAĞLI KATATER İLİŞKİLİ BAKTERİYEMİ

S. aureus, KİKDE'lerde en sık (%14-41) izole edilen mikroorganizmalardan biri olup, %7-21 arasında değişen bir mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Kateter ilişkili SAB (Kİ-SAB) özellikle HD hastalarında belirgin bir sorundur ve diğer risk faktörleri olarak bakteriyemi öyküsü ve immunsupresif hasta olması saptanmıştır [21]. Kİ-SAB klinik özellikleri genellikle *S.aureus*'a spesifik olmamakla birlikte katater giriş yerinde pürülan akıntı varlığı Kİ-SAB'larda, gram negatif basillerin neden olduğu katater enfeksiyonlarına kıyasla çok daha sık görülmektedir (%50 'ye karşı %2,4) [77].

İntravasküler kateteri olan ve kan dolaşımı enfeksiyonu bulguları olan hastalarda aşağıdaki kriterlerden en az birinin sağlanması KİKDE tanısı koymak için gereklidir; [78]

i. Kateter ucunun 5 santimetrelilik segmentinden çalışılan semikantitatif kültür analizinde >15 koloni oluşturan birim (Colony Forming Unit-CFU) saptanması veya

kantitatif metot ile yapılan kültür analizinde $>10^2$ CFU üreme saptanması ve aynı zamanda periferik kan kültüründe de aynı mikroorganizmanın üretilmesi,

ii. Katater yoluyla elde edilen kan kültüründe üretilen mikroorganizma koloni sayısının eş zamanlı olarak periferik venden alınmış kan kültüründe üretilen koloni sayısından en az üç kat daha fazla olması,

iii. Eş zamanlı olarak alınan ve aynı etkenin üretildiği kan kültürlerinde; kateterden alınmış kan kültürünün periferik venden elde edilen kan kültüründen en az 2 saat önce üreme sinyali vermesidir [78].

Kİ-SAB yönetimi ve tedavi stratejileri enfeksiyon odağının saptanamadığı primer SAB ile takipli hastalarının yönetimi ile benzer olup, en önemli ve hayati noktalardan birisi kataterin çıkarılmasıdır. Kİ-SAB ile takip edilen hastalarda enfekte kateterin çıkarılmasının daha yüksek tedavi başarısı ve daha düşük mortalite oranları ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuş olup kataterin çıkarılmasının standart bakımın bir parçası olması konusunda fikir birliğine varılmıştır [78], [79], [80]. IDSA katater enfeksiyonları yönetim rehberi; kataterin çekilemediği Kİ-SAB vakalarında 4 hafta boyunca sistemik antimikrobiyal tedavi ve antibiyotik kilit tedavisine ilave olarak mümkünse antimikrobiyal emdirilmiş ve anti-enfektif intralüminal yüzeye sahip bir kılavuz tel ile katater değişimi yapılmasını önermektedir. Kateteri çıkarılan hastalarda ise negatif kan kültürü görüldükten sonra yeni kataterin yerleştirilmesi önerilmektedir [78].

2.6. S. AUREUS'UN NEDEN OLDUĞU DİĞER ENFEKSİYONLAR

2.6.1. İnfektif Endokardit

Nadir görülen bir enfeksiyon hastalığı olan İE insidansı dünya genelinde ortalama yılda 100.000 kişi başına 13,8 vaka olarak saptanmıştır. Buna rağmen yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması sebebiyle hala önemini ve popülerliğini korumaktadır [53].

S. aureus hem ülkemizde hem de dünyada İE'ye en sık neden olan mikroorganizmaların başında yer almaktadır ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur. Etken sıralamasında *S. aureus*'u; viridans streptokoklar, KNS'ler ve enterokoklar takip etmektedir [81]. Yıllar içerisinde viridans streptokoklara bağlı İE olgularında azalmanın aksine *S. aureus* ve enterokokların etken olduğu İE olgularında artış olduğu gözlemlenmiştir [82], [83]. Etken sıklığındaki değişiklikler; sağlık hizmetlerinin artması, intravasküler kateter ve CIED kullanımının artması, HD bağımlı hasta sayısında artış, DİMK sayısındaki artış ve altta yatan romatizmal kalp hastalıklarındaki azalma dahil olmak üzere toplum profilinin değişimi ile ilişkilendirilmiştir [84], [85].

S. aureus 'un etken olduğu İE, sıklıkla akut endokardit kliniğine yol açar [86]. Vakaların yaklaşık üçte birinde önceden bilinen kapak hasarı saptanmazken, daha çok mitral veya aort kapaklarında vejetasyon görülür. Metastatik enfeksiyon odakları ve fulminan seyir görülebilir. *S. aureus* 'un neden olduğu İE vakalarında mortalite yaklaşık %40 olarak saptanmıştır. Metastatik apse odakları (akciğer, beyin, dalak gibi) özellikle DİMK öyküsü olan hastalarda *S. aureus* kaynaklı endokardit için ipucu olabilir. DİMK öyküsü olan endokardit saptanan hastaların %60-70' inde etken mikroorganizma *S. aureus*'tur. Bu hasta grubunda hastalık daha az şiddette seyreder, nüks oranları normal popülasyona göre daha yüksektir ve mortalite yaklaşık %2-6 arasındadır [6], [87].

İE, tanı koyma süreci açısından görüntüleme yöntemleri ve kültür tekniklerindeki gelişmelere rağmen zorluğunu korumaya devam etmektedir. İE tanısı 2023 yılında güncellenmiş olan Modifiye Duke/ Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Modifiye Duke 2015 klinik tanı kriterlerine dayanmaktadır. Güncellenen kriterlerde *S. aureus* halen tipik patojenler arasında yer almaktadır. Mevcut kriterlerin tanı koymadaki duyarlılığını artırmak amacıyla ekokardiyografinin yanı sıra PET/ BT, kardiyak BT ve lökosit tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (single photon emission computer tomography-SPECT-BT) gibi ileri görüntüleme modalitelerinin kullanımı önerilmektedir [53], [88]. Bir diğer yenilik ise; mikrobiyolojik tanı kriterlerinde geleneksel kültür yöntemlerinin yanı sıra moleküler ve genetik temelli testlerin etken izolasyonu amacıyla kullanımı önerisi yer almaktadır [53], [88]. Yeni

ve eski kriterlerin İE tanısındaki duyarlılık ve özgünlüklerinin karşılaştırıldığı bir derlemede; 2015 modifiye Duke kriterlerine göre duyarlılıkta hafif bir artış (%81-%75) ve özgünlükte (%96- %99) hafif bir azalma olduğu saptanmıştır [89].

S. aureus kaynaklı İE yönetiminin en önemli unsurları, uzun süreli intravenöz antibiyotikler ve cerrahi endikasyon varlığında erken cerrahi müdahaledir. Tedavi süresi belirlenirken; etken mikroorganizma, hastanın ve kapağın durumu, tedavi yanıtı dikkate alınır. Doğal kapak endokarditlerinde tedavi süresi 4-6 hafta iken yapay kapak endokarditlerinde en az 6 hafta olarak önerilmektedir [53], [81].

2.6.2. Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları (CYDE)

Pürülan selülit, epidermis veya dermiste gelişen apseler ve postoperatif enfeksiyonlarda en sık izole edilen mikroorganizma *S. aureus*'tur. [7], [9]

Yüzeyel enfeksiyonlarda (impetigo, follikülit) lokal bakım uygulamaları ve drenaj çoğunlukla yeterli iken nadiren sistemik antibiyotiklerle tedavi gereksinimi vardır. Enfeksiyon daha derin dokulara (subkutan, kas dokusu, fasyalara) yayıldığında ve/veya cerrahi drenaj ihtiyacı varsa komplike olarak kabul edilir. Bu hasta grubunda hastane yatış kararı; absenin büyüklüğü, enfeksiyonun tutulumu, yaygınlığı, sistemik inflamasyon varlığı ve hastanın özellikleri (<6 ay, diyabetes mellitus veya immünsuprese durum) göz önüne alınarak verilmelidir. Sistemik antimikrobiyal tedavi kararı verilirken; enfeksiyonun kaynağı, hastanın kliniği, toplumdaki MRSA epidemiyolojisi, MRSA için risk faktörleri varlığı gibi etkenler gözden geçirilmelidir. MRSA kaynaklı enfeksiyon şüphesi varlığında ampirik antimikrobiyal tedavide vankomisin, linezolid, daptomisin gibi MRSA etkinliği olan tedavilerin başlanması önerilmektedir [90], [91].

2.6.3. Osteoartiküler Enfeksiyonlar

S. aureus; septik artrit, osteomyelit ve protez eklem enfeksiyonuna sebep olan en yaygın mikroorganizmadır [21], [92], [93], [94].

a. Osteomiyelit

En sık etken *S. aureus*'tur (%30) ve progresif kemik yıkımıyla sonuçlanan süpüratif bir kemik hastalığıdır [21]. Mevcut sağlık hizmetlerindeki gelişmelere rağmen, hala önemli morbiditelerle sonuçlanabilmekte ve hastaların yaklaşık %40'ında rekürren ve kronik enfeksiyonlara sebep olmaktadır. En önemli risk faktörleri; yaş, periferik arter hastalığı, DM, DİMK öyküsü, prostetik materyal varlığı, travma öyküsü ve immünosupresyon olarak belirlenmiştir [95], [96].

Osteomiyelite yol açan patojenler temel olarak hematogen yol veya komşuluk yolu aracılığıyla enfeksiyon bölgesine ulaşır [97]. Hematojen osteomiyelit, çocuklarda sık görülür. Sıklıkla tek mikroorganizma sorumlu olup en sık etken *S. aureus*'tur [98], [99]. Komşuluk yolu ile yayılım çoğunlukla polimikrobiyaldir ve en sık yetişkinlerde görülür [100].

Akut olgularda ağrı, hassasiyet, ısı artışı ve ateş gibi klasik semptom ve bulgular görülebildiği gibi ciddi olgularda klinik bulgular sepsis tablosuna kadar ilerleyebilir. Kronik osteomiyelitte klinik semptomların görülmediği dönemler ardından lokal inflamasyon belirtilerinin görüldüğü akut alevlenmeler görülebilir [41], [101].

Osteomiyelitin etiyolojisinde yer alan vasküler bozukluk ve fizyopatolojik sürecin bir parçası olarak yeni kemik oluşumu, kronik enfeksiyon odaklarını immün yanıt bileşenleri ve sistemik antibiyotiklerden korunaklı hale getirir. Bu sebeple de tek başına antimikrobiyal tedavi enfeksiyonun eradikasyonu için yeterli değildir. Cerrahi debridman ile kaynak kontrolünün sağlanması ve uzun süreli antimikrobiyal kullanımı tedavinin temelini oluşturmaktadır. Optimal tedavi süresinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmış olup bu konuda da fikir birliğine varılamamıştır. Literatürde, 8 haftadan kısa süreli tedavilerde, uzun tedavilere kıyasla nüks oranlarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte 6-12 haftalık tedavi kürlerinin karşılaştırıldığı ve benzer klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur [98], [102], [103], [104], [105]. Klinik iyileşmenin yavaş olduğu, cerrahi yapılmayan hastalarda, yavaş CRP yanıtında ve MRSA etken ise antibiyotik tedavisinin en az 8 haftaya uzatılması, başlangıç tedavisine iyi yanıt alınan hastalarda,

2 haftalık intravenöz tedavi sonrası oral tedaviye geçmenin güvenli olabileceği öne sürülmektedir [98], [102].

b. Septik Artrit

Etken mikroorganizmanın; komşuluk yoluyla, hematogen veya iyatrojenik yollarla eklem ulaşip çoğalması sonucu gelişen eklem hasarı ile sonuçlanabilen inflamatuvar bir tablodur. Kristal artropati, osteoartrit, romatoid artrit gibi altta yatan eklem hastalığı, cilt yumuşak doku enfeksiyonu, eklem cerrahisi geçirme hikayesi, immunsupresyon ve DM en önemli risk faktörleridir. Etken mikroorganizma sıklıkla *S.aureus*'tur. En sık başvuru yakınması ise eklem ağrısı, eklemde şişlik, kızarıklık, hassasiyet ve hareket kısıtlılığıdır. En sık tutulan eklem diz eklemi olup bunu kalça ve omuz eklemleri izler. Genellikle monoartiküler, %10-20 hastada poliartiküler eklem tutulumu ile seyreder. Hem mikroorganizmanın yaptığı hasar hem de konağın inflamatuvar cevabına bağlı oluşan eklem içi hidrostatik basınçtan kaynaklanan iskemik lezyonlar nedeniyle birkaç gün içerisinde eklem harabiyeti oluşur. Bu sebeple, tek eklemde artrit bulguları olan hastalarda septik artritten şüphe edildiğinde zaman kaybetmeden eklem ponksiyonu yapılmalı ve eklem sıvısı hücre sayımı, biyokimyasal özellikler ve gut kristalleri (uygunsa) açısından incelenmeli, mutlaka gram boyama ve kültür çalışılmalıdır. Hücre sayımında 50.000 hücre /mm³ septik artrit tanısı için anlamlı kabul edilir. Tedavinin temel bileşenleri eklem aralığının hızlı ve etkili drenajı, uygun antimikrobiyal tedaviden oluşmaktadır. Optimal tedavi süresi ile ilgili yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamakta olup genel görüş olarak; en az 14 günlük parenteral antimikrobiyal tedavinin ardından 7-14 günlük oral ardışık tedavinin sağlanması önerilmektedir [6], [21], [101].

c. Protez Eklem Enfeksiyonu

Ameliyathanelerde laminar hava akımı kullanımındaki yaygınlaşma, rutin olarak perioperatif antibiyotik profilaksisi uygulanması gibi enfeksiyon kontrol önlemleri sayesinde protez eklem enfeksiyonlarının insidansı oldukça azalmış olup, tahmini insidansı 1000 eklem yılı başına 1,5'tir. Başlıca sorumlu mikroorganizmalar ise *S. aureus* ve KNS gibi mikroorganizmalardır [94], [106]. *S. aureus*, sıklıkla

intraoperatif veya postoperatif dönemde proteze yerleşir ve genellikle cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde meydana gelen erken protez eklem enfeksiyonlarına sebep olur. Bunun yanı sıra hematogen yolla da protez eklem enfeksiyonuna yol açabilir. Hematogen yolla yayılım yaklaşık %0,1 civarında görülse de *S. aureus* bakteriyemisi sırasında bu oranın yaklaşık %35 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [92], [93], [94].

Protez eklem enfeksiyonları sınıflandırmasında evrensel olarak kabul görmüş bir sınıflandırma olmamakla beraber geleneksel sınıflandırmada enfeksiyon başlangıç zamanına göre erken (ilk 3 ay), gecikmiş başlangıçlı (3-24 ay), ve geç (24 ay sonrasında) dönem olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Erken dönemde en sık saptanan mikroorganizma *S. aureus* olup genellikle ateş, eklemde inflamasyon bulguları ve efüzyon ile karakterize akut seyirli bir tabloya yol açar. Gecikmiş dönemde etken mikroorganizma ameliyat sırasında edinilmiş olup düşük virülansa bağlı enfeksiyon tablosu ilk 3 ay içerisinde gelişmez. Geç dönem ise başka bir enfeksiyon kaynağından hematogen yolla yayılım sonucu meydana gelir. Erken dönemde olduğu gibi sistemik semptomların eşlik ettiği akut bir tabloya yol açar. En sık *S. aureus* bakteriyemisine bağlı gelişir [107], [108].

Başarılı bir tedavi için medikal tedavinin cerrahi ile birleştirilmesi gerekmektedir. *S. aureus*'a bağlı gelişen protez enfeksiyonlarında tedavi süresi ise yapılan operasyona ve rifampisin kullanım durumuna göre belirlenmekte olup toplam antimikrobiyal tedavi süresi 3-6 ay arasında değişmektedir. İlk iki- dört hafta tedavinin intravenöz olarak verilmesi önemlidir [21].

2.6.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

a. Menenjit: *S. aureus*, bakteriyel menenjit vakalarında yaklaşık olarak %5-6 civarında etyolojiden sorumlu olan nadir bir etkindir [109]. Genellikle başka bir enfeksiyon odağından hematogen yolla santral sinir sistemine taşınarak menenjit tablosuna yol açabilir. Hematogen yolun yanı sıra *S. aureus*'a bağlı bakteriyel menenjit olguları nöroşirürjikal müdahalelere sekonder olabilir [110], [111]. SAB olan hastalarda menenjit nadir bir komplikasyon olup, 724 hastanın prospektif olarak izlendiği bir çalışmada *S. aureus*'a bağlı menenjit vakası %1,7 oranında görülmüştür

[86]. Cerrahi sonrası gelişen *S. aureus*'a bağlı menenjit olgularında mortalite oranları %14-25 civarı saptanmış olmasına karşılık, hematogen yolla ortaya çıkan menenjit olgularından mortalite oranları daha yüksek olup %43-50 civarı saptanmıştır [110], [112].

Klasik bakteriyel menenjit tablosunda olduğu gibi en sık semptom ateş ve bilinç değişikliğidir. *S. aureus*'un etken olduğu hematogen yayılımla gelişen menenjitlerde BOS lökosit sayısı, cerrahi müdahalelere sekonder gelişen menenjitlerden daha yüksek olarak saptanmaktadır [110].

Tedavi yönetiminde IDSA rehberi, yüksek mortalite oranları sebebiyle *S. aureus* şüphesi varlığında ampirik vankomisin önermekle birlikte bakteri tiplenmesi ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları doğrultusunda etken MSSA olarak sonuçlandığında tedavi de- eskale edilerek yüksek doz intravenöz oksasilin veya nafsilin başlanmasını önermektedir [113]. Vankomisinin BOS'a geçişi enflamasyon varlığında yaklaşık %5 civarında olup zayıf penetrasyonu düşünüldüğünde vankomisin MİK değeri ≥ 2 µg/ml olduğu durumlarda, intratekal vankomisin uygulanması veya linezolid, TMP-SMX, daptomisin gibi MRSA etkinliği olan antibiyotiklerin eklenmesi gibi henüz kanıtlanmamış ek tedaviler düşünülebilir [114], [115], [116], [117], [118], [119]. Tedavi süresi, enfeksiyonun yayılımına ve eşlik eden metastatik odak varlığına bağlı olarak değişir. Sağlık hizmetine bağlı gelişmiş menenjit veya ventrikülit gibi metastatik odakların olmadığı vakalarda 14 günlük tedavi önerilmekle beraber menenjite eşlik eden spondilodiskit, İE gibi metastatik odak varlığında genellikle 4-6 haftalık tedavi önerilmektedir [113].

b. Spinal apse: Merkezi sinir sisteminin nadir görülen fakat önemli komorbiditelere yol açabildiği için hızlı ve etkin müdahale gerektiren süpüratif enfeksiyonudur. Yağ dokusunun daha fazla olması ve epidural aralığın daha geniş olması sebebiyle torakolomber bölge posterioru en sık tutulum görülen bölgedir [120].

Bakteriler, epidural boşluğa temel olarak üç mekanizma ile erişir:

1. Enfekte dokudan komşuluk yoluyla doğrudan yayılım
2. Hematolojik yayılım (uzaktaki bir odaktan bakteriyemi ile taşınma)
3. İatrojenik inokülasyon (tıbbi müdahalelere sekonder)

Spinal abse vakalarının %30-40'ında kaynak belirlenemez; bu durum, sessiz bir bakteriyemi sonucu epidural boşluğa mikroorganizmanın inokülasyonu ile meydana gelmektedir. Komşuluk yolu ile yayılım vakaların %10-30' undan sorumlu olup genellikle vertebral osteomyelit veya psoas absesinden kaynaklanır. Vakaların %50'sinde mikroorganizmalar, hematolojik yayılma yoluyla epidural boşluğa ulaşır. CYDE, ÜSE ve solunum yolu enfeksiyonları; spinal abse gelişimine neden olan en sık primer odaklardır [121].

S. aureus, etyolojide en sık saptanan mikroorganizma olup %60 gibi yüksek oranlarda görülür. Sırt ağrısı, ateş ve nörolojik belirtiler görülebilir; ancak hastaların çok az bir kısmında bu klasik triad vardır. Klinik şüphe varlığında, kontrastlı MRG planlanması önerilmektedir. Tedavi esas olarak cerrahi debridman ve 4-6 hafta süreli antimikrobiyal tedavi kombinasyonundan oluşmaktadır. Bununla birlikte, cerrahi debridman için uygun olmayan hastalarda örnekleme ve drenaj işlemleri tercih edilebilir [122], [123].

2.6.5. Pulmoner Enfeksiyonlar

S. aureus hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkabilir. Toplum kökenli ve hastane yatışı gerektiren pnömonilerin %5'inden, hastane kökenli pnömonilerin %20-30'undan sorumlu olduğunu bildiren kaynaklar olsa da ülkemizde yapılan çalışmalarda *S. aureus*'un hastane kaynaklı pnömonilerde daha az sıklıkla saptandığı görülmüştür [6], [124], [125], [126].

S. aureus 'a bağı toplum kökenli pnömoniler genellikle influenza enfeksiyonu sonrası veya yaşlı, diyabetik ve alkol bağımlılığı olan hastalarda görülürken; sağlık bakımı ilişkili pnömoniler entübasyon veya aspirasyon sonrası gelişmektedir [21].

S. aureus, ampiyem vakalarının yaklaşık üçte birinden sorumlu olup özellikle plevral ampiyeme eşlik eden kaviter lezyonlar varlığında akla gelmelidir [127]. *S. aureus* pnömonisi veya ampiyem tablosu enfekte vejetasyondan septik emboli gibi hematogen yolla veya enfekte başka bir kaynaktan lokal yayılım ile meydana gelebilir [128]. Solunum yetmezliği, ateş yüksekliği, hipotansiyon, hemoptizi klinik tabloda en sık rastlanan bulgular olup radyolojik görüntülemelerde multilobar infiltratif tutulum ve kaviter lezyonlar görülebilir. Son zamanlarda, nekrotizan pnömoni ile seyreden yeni klinik tablo ortaya çıkmıştır ve bu tabloya neden olabilen *S. aureus* suşlarının PVL toksini içerdiği tespit edilmiştir. Genç yaş grubunu da etkileyebilen influenza kliniğine benzer semptomlar ile başlayarak solunum yetmezliği ve septik şoka ilerleyebilen toplum kökenli pnömoniye yol açabilir [129].

Bakteriyeminin eşlik etmediği komplike olmamış olgularda 7-8 günlük antimikrobiyal tedavi yeterli olmakla birlikte ampiyem, abse varlığında tedavi süresi kaynak kontrolü sağlanmasına bağlı olarak daha uzun süreli planlanmalıdır [6].

2.6.6. Üriner Sistem Enfeksiyonu

ÜSE'de, *S. aureus* etken olarak %0,5-1 gibi çok düşük oranlarda görülür. En önemli risk faktörü üriner trakta uygulanan invaziv işlemlerdir. *S. aureus*'un sebep olduğu ÜSE'de en sık semptom ateş olup dizüri, hematüri nadiren de yan ağrısı klinik tabloya eşlik edebilir. İdrar numunelerinde *S. aureus* tespit edilmesi ÜSE veya kolonizasyon lehine değerlendirilebileceği gibi, *S. aureus* bakteriyemisine sekonder bir bulgu olarak da karşımıza çıkabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır [130]. İdrar kültüründe *S. aureus* üremesinin İE, osteoartriküler enfeksiyonlar gibi derin yerleşimli enfeksiyonların habercisi olabileceğini bu nedenle *S. aureus* bakteriürisi saptanan hastaların İE ve diğer derin yerleşimli enfeksiyonlar açısından da değerlendirilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [131], [132].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI, DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Bu uzmanlık tezi çalışması, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu Başkanlığı tarafından 4/12/2024 tarihli ve TABED 1-24- 786 sayılı kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız retrospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

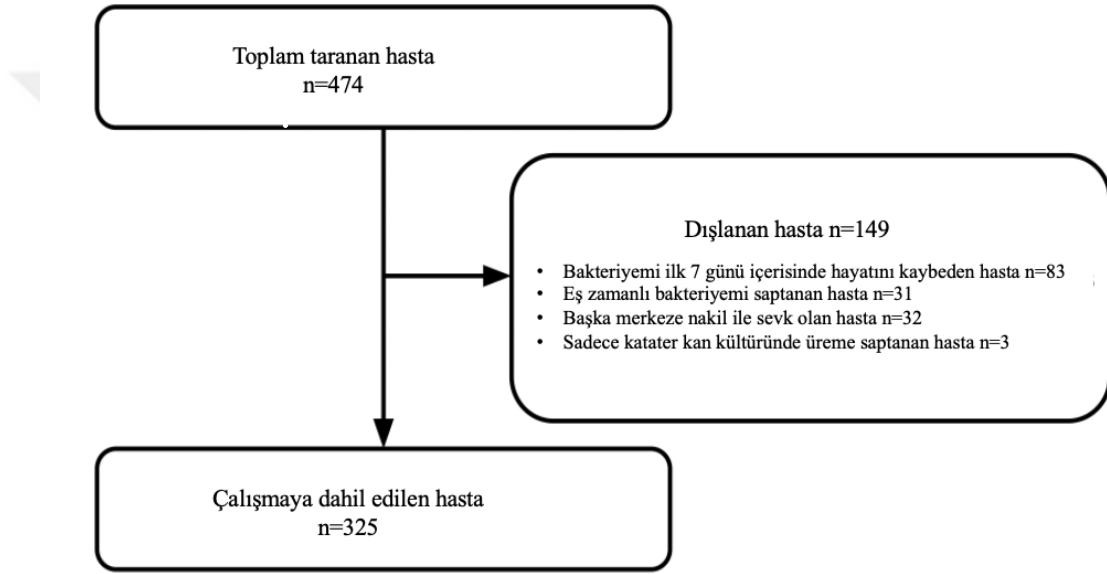
Çalışmamızda, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde 01.01.2023-30.07.2024 tarihleri arasında yatarak tedavi almış, yatış anında veya yatış süresince periferik venden ve/veya santral venöz kataterden alınan bir veya daha fazla kan kültüründe *S. aureus* üremesi olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonu olan, bakteriyeminin ilk 7 günü içerisinde hayatını kaybeden bakteriyemi sonrasında başka bir merkeze sevk edilen hastalar dışlanmıştır.

3.2. MİKROBİYOLOJİK İNCELEME

Merkezimiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında, etken tanımlama işlemleri için kan kültürü şişeleri öncelikle BACT/ALERT (Biomérieux) mikrobiyal tespit cihazına yerleştirilmekte, üreme bildirilen kan kültürü şişeleri cihazdan alınarak gram boyama yapılmakta ve mikroorganizma hakkında ön bilgi elde edilmektedir. Gram boyamada gram pozitif kok görülen numunelerden %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Mac Conkey agara ekim yapılarak 37°C'de inkübasyona bırakılmaktadır. İnkübasyon sonrasında üreyen mikroorganizmanın tanımlanması Maldi-TOF MS, antimikrobiyal duyarlılık testleri ise VITEK-2 otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Duyarlılık sonuçları EUCAST tarafından belirlenen standartlara göre raporlanmaktadır.

3.3. ÇALIŞMA ŞEMASI

Çalışmamızda belirtilen koşulları sağlayan toplam 474 hasta saptanmış olup 325 hasta dahil etme kriterlerini sağlayarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Dışlanan hasta sayısı ise 149'dur. Bu hastalardan 83'ü bakteriyemi sonrası ilk 7 günde hayatını kaybetmesi, 31'i eş zamanlı bakteriyemi olması, 32'si bakteriyemi sonrasında başka merkeze sevkinin gerçekleştirilmesi ve 3'ü sadece santral venöz kataterden alınan kan kültüründe üremesi olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma akış şeması

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI, DEĞİŞKENLER

Dahil edilme kriterlerine uygun hastalar ile ilgili bilgiler, kültür sonuçları, istenen tetkik ve yapılan görüntülemeler hastanemiz bilgi yönetim sistemi ve konsültasyon notlarından elde edildi.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, yatış tanısı, yatış tarihi, yattığı klinik, kronik hastalıkları, Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ), yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı olan hastalarda Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- APACHE II) kaydedildi. Hastaların klinik hastalık ağırlığının değerlendirilmesi amacıyla, Ardışık Organ Yetmezliği

Değerlendirilme (SOFA), Pitt bakteriyemi (PBS) ve qPitt bakteriyemi skoru (qPBS) hesaplandı. APACHE II ve CKİ skoru yatışta, diğer skorlar ise *S. aureus* üremesinin ilk saptandığı tarihten 24 saat öncesi - sonrası en kötü değerler temel alınarak hesaplandı.

SAB risk faktörleri açısından hastaların DİMK, geçirilmiş SAB ve İE, bakımevinde kalma öyküsü, santral venöz kateter, hemodiyaliz veya periton diyaliz kateteri, yapay metalik veya biyoprotez kalp kapağı, vasküler greft materyali, CIED, eklem protezi varlığı ve diyaliz tedavisi alıyor olmak kaydedildi.

Hastaların ilk SAB tanısı konulduğu tarih, kan kültürü üreme saatleri, kaç kan kültürü şişesinde üreme olduğu, *S. aureus* suşunun metisilin duyarlılık durumu, metastatik enfeksiyon odakları kaydedildi. SAB; primer, sekonder, toplum kökenli, SHİ ve hastane kökenli (HK), komplike, nonkomplike, sınıflandırılmayan ve metastatik enfeksiyon riskine göre düşük, yüksek, indetermine riskli SAB olarak sınıflandırıldı [2], [3], [42], [62]. Kranyal BT/ MR, abdomen USG, BT, MRG, toraks BT, spinal BT/ MR, PET/BT görüntülemeleri metastatik odak tanımlanması için kullanıldı.

Hastaların ateş yanıtı alınma, kan kültürü negatiflik tarihi, kontrol kan kültürü alınma durumu, tarihi, ardışık kan kültürü alınma, EHU konsültasyonu istenme durumu, zamanı, ampirik ve son tedavide kullanılan antibiyoterapiler, başlanma tarihi, de-eskalasyon yapılma durumu, parenteral ve oral tedavi süresi, tedavilerin rehberle uygunluğu, kaynak kontrolü yapılma durumu, zamanı kaydedildi.

Hastaların takiplerinde, literatüre uygunluğun değerlendirilmesi amacı ile ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, EHU konsültasyonu istenme, kontrol kan kültürü alınma ve TTE yapılma durumu kaydedildi ve minimal değerlendirme yapılmış olarak sınıflandırıldı. Minimal değerlendirmedeki her bir parametrenin ve ardışık kan kültürü alınma önerisine, EHU'nun uyup uymadığı kaydedildi. Hastaların mevcut rehber ve güncel derleme önerilerine uygun sürede, etkin tedavi alıp almadıkları kaydedildi. EHU'nun rehberle uyumunun değerlendirilmesinde enfeksiyon hastalıkları servisinde takip edilen hastalar analize dahil edilmedi.

Hastalarda metastatik enfeksiyon odağı araştırma ve ileri kardiyak inceleme (TEE, kardiyak BT, PET/BT) endikasyonu, bu durumların varlığı ve EHU'nun bu durumlar için önerileri değerlendirildi. Kaynak kontrolü önerilme durumu, kaydedildi.

Çalışmamızın primer sonlanımı SAB'da 30 ve 90 günlük mortalite, rekürren (tekrarlayan) SAB ve persistan bakteriyemi oranları olarak belirlendi. Sekonder sonlanım ise rehberlere uyumun mortaliteye etkisinin araştırılmasıydı.

3.5. TANIMLAMALAR

Hastaların yatış tanıları; ateş, sepsis gibi enfeksiyon bulguları, maligniteler, hematolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları, kardiyovasküler sistem hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, deri-yumuşak doku hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları, üriner sistem hastalıkları, travma-kaza-yaralanma durumları olarak ICD-10 tanı kodları doğrultusunda sınıflandırıldı. Hastaların yattığı birimler YBÜ, enfeksiyon hastalıkları servisi ve dahili-cerrahi birimler olarak 3 gruba ayrıldı.

Kronik hastalıkları; kardiyak hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu vb.), diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalıkları (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, interstisyel akciğer hastalığı, bronşiektazi, kistik fibrozis, sarkoidoz), kronik böbrek hastalığı, diyaliz tedavisi, kronik nörolojik hastalık (Alzheimer, Parkinson, serebrovasküler olay hikayesi, epilepsi, myastenia gravis, multiple skleroz), kronik karaciğer hastalığı (siroz, kronik hepatit B, kronik hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı), aktif malignite, romatizmal veya otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gut, ankilozan spondilit, vaskülitler) olarak kaydedildi.

Primer bakteriyemi; klinik, radyolojik enfeksiyon odağının belirlenemediği SAB ve Kİ-SAB olarak tanımlandı. Kİ-SAB ise periferik venden ve santral venöz kataterden eş zamanlı alınan kan kültüründe, kataterden alınan kan kültürü şişesinde en az 2 saat önce kültür pozitifliğinin bildirildiği durumlar olarak tanımlandı [133].

Sekonder bakteriyemiler; klinik enfeksiyon bulguları olan hastada alınan klinik örnek ve kan kültüründe aynı *S. aureus* suşunun üremesi veya klinik, radyolojik enfeksiyon bulgusu mevcut olan ancak klinik odaktan kültür alınamayan SAB'lar veya son 90 gün içerisinde ürolojik, kraniyal cerrahi, eklem, kemik cerrahisi ya da invaziv girişimi sonrası gelişen SAB'lar olarak tanımlandı. Sekonder SAB odakları, pnömoniye, CYDE'ye, ÜSE'ye, protez eklem enfeksiyonuna, osteomyelite, septik artrite, greft enfeksiyonuna, intraabdominal enfeksiyona, menenjitte sekonder olarak gruplandırıldı. Toplum kaynaklı (TK) SAB, hastaneye yatıştan itibaren ilk 48 saat içerisinde, yakın zamanda sağlık bakım hizmeti almamış olan hastalarda gelişen SAB, hastane kaynaklı (HK) SAB, hastaneye yatıştan 48 saat sonrasında gelişen SAB, SBI-SAB ise, son 90 gün içerisinde hastane yatış öyküsü olan, bakımevinde kalan, ayaktan yara bakım hizmeti alan, HD alan, günübirlik tedavi alan, evde nitelikli bakım hizmeti sağlanan hastalarda gelişen SAB olarak tanımlandı [25], [33].

Komplike olmayan SAB; endokarditin dışlandığı, metastatik enfeksiyon odağı saptanmayan, implante protez ve/veya vasküler grefti olmayan, etkin tedaviden 2-4 gün sonra alınan kontrol kan kültüründe *S.aureus* üremesinin olmadığı ve uygun antibiyotik tedavisine 72 saat içerisinde yanıt alınan tüm koşulları sağlayan hastalar olarak tanımlandı. Komplike SAB ise, komplike olmayan SAB kriterlerini karşılamayan hastalar olarak tanımlandı [3]. Ayrıca, kontrol kan kültürünün alınmadığı veya komplike ve komplike olmayan SAB kriterlerini sağlamayan hastalar “sınıflandırılmayan SAB” olarak sınıflandırıldı.

Düşük riskli SAB;

- a. İE için yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin olmaması ve
- b. Ekokardiyografide İE uyumlu bulgu saptanmayan ve
- c. Etkin tedavi ilk 72. saatinde alınan kan kültüründe *S.aureus* üremesi olmaması ve
- d. Hastane kaynaklı bakteriyemi varlığı ve

- e. Dirençli ateş (etkin tedavi 72.saati sonrası ateş yanıtı alınması) olmaması ve
- f. Zamanında (Bakteriyemi tarihi sonrası ilk 5 günde) etkin antibiyotik başlanması ve
- g. Metastatik enfeksiyon klinik bulgularının olmamasıdır.

Yüksek riskli SAB

- a. İE geçirme öyküsü
- b. İE risk faktörleri veya İE şüphesi olması
- c. Metastatik enfeksiyon klinik bulguları olması
- d. İmplant edilmiş protez varlığı
- e. DİMK öyküsü
- f. Etkin tedavi 72. saatinde alınan kan kültüründe *S.aureus* üremesi
- g. Antibiyotik başlamada gecikme
- h. Dirençli ateş durumlarından birinin olmasıdır.

İndetermine SAB ise düşük ve yüksek riskli SAB kriterlerini karşılamayan hastalar olarak sınıflandırıldı [2].

Metastatik enfeksiyon kan dolaşımı yoluyla yayılım sonucu ortaya çıktığı düşünülen, giriş noktasından uzak enfeksiyon odaklarının varlığı olarak tanımlandı.

Hastalarda izlem süresinde gelişen metastatik odaklar; İE, septik artrit, osteomyelit, psoas absesi, spondilodiskit, periferik abse, ÜSE, septik pulmoner emboli, kaviter lezyonlar, batin içi organ enfarktları, septik kranial odaklar ve intrakranial apse ve menenjit idi. Hastalarda İE teşhisi için 2023 ESC ve Duke/ISCVİD kriterleri kullanıldı [53], [89]. İE, doğal kapak, yapay kapak ve CİED ilişkili İE olarak sınıflandırıldı. Metastatik odak araştırılma endikasyonları, karın

ağrısı, yan ağrısı olan hastada abdominal görüntüleme, sırt ağrısı olan hastada vertebral görüntüleme, baş ağrısı, görme problemi, fokal nörolojik defisit gibi nörolojik belirtisi olan hastada kraniyal görüntüleme, solunum şikayeti/ bulgu (nefes darlığı, saturasyon düşüklüğü, öksürük, balgam) olan hastada torakal görüntüleme yapılması olarak tanımlandı [134]. Toplum kökenli bakteriyemi, HD bağımlılığı, etkin tedavi 72. saatinde alınan kan kültüründe *S.aureus* üremesinin devam ettiği, metastatik odak düşündürecek klinik bulgu, CIED veya yapay kapak varlığı, ileri kardiyak inceleme yapılma endikasyonları olarak belirlendi [42].

Hastalarda etkin tedavi başlanmasından sonra, ateşsiz geçen ilk güne kadar olan süre, ateş yanıtı alınma zamanı olarak kaydedildi. Kontrol kan kültürü, etkin tedavinin ilk 72. saatinde kan kültürü alınması olarak tanımlanmıştır. Ardışık kan kültürü alınma durumu, kan kültürü negatifliği görülene kadar 48-72 saatte bir kan kültürü alınması olarak tanımlandı ve bu hastalarda kültür negatifliği görülme durumu değerlendirildi. Kültür negatifliği zamanı, ardışık kan kültürlerinde üreme olmayan kan kültürü tarihi olarak belirlendi. Kontrol kan kültürü alınması gereken zamanda, kan kültürü alınmamış ancak daha sonraki kültürler pozitif çıkmışsa, önceki eksik kültürlerin de pozitif olduğu varsayıldı (örneğin, etkin tedavi sonrası 48-72. saatte kan kültürü alınmamış ancak sonraki gün alınan kan kültürü pozitif ise 48-72. saat kan kültürünün pozitif olduğu kabul edildi). Persistan bakteriyemi ise etkin antimikrobiyal tedavi 7. gününden sonra alınan kan kültürlerinde *S.aureus* üremesinin devam etmesi olarak tanımlandı [3].

MRSA saptanan hastalar için vankomisin, teikoplanin, daptomisin tedavisi veya bu tedaviyi içeren kombinasyon terapilerini alan hastalar için etkin ve rehberle uygun tedavi olarak kaydedildi. De-eskalasyon antibiyogram sonucuna göre MRSA etkili antibiyotiklerin kesilerek gram pozitif spektrumun daraltılması olarak tanımlandı. MSSA saptanan hastalarda, sefazolin ve sefazolin içeren kombinasyon terapilerini içeren tedavi rejimleri rehberle uygun tedavi olarak kabul edildi. MSSA'ya etkin ancak rehberde öncelikli olarak önerilmeyen sulbaktam- ampicilin, piperasilin tazobaktam, 3. ve 4. kuşak sefalosporin grubu antibiyotik alan hastalar rehberle uygun tedavi verilmeyen ancak etkin tedavi alan hastalar olarak gruplandırıldı. [1], [3], [6], [135].

Komplike olmayan SAB olgularında en az 14 gün; komplike SAB olgularında en az 4 hafta süreyle etkin tedavinin verildiği hastalar “IDSA rehberine göre uygun sürede tedavi aldı” olarak kaydedildi [3]. Güncel sınıflandırmaya göre ise metastatik odağı olmayan ve düşük riskli SAB olgularında tedavi süresi en az 14 gün, metastatik odağı olan ve/veya yüksek riskli SAB olgularında ise en az 4 hafta tedavi alan hastalar “güncel derlemeye uygun sürede tedavi aldı” olarak kaydedildi. IDSA rehberine göre “sınıflandırılmayan” hastalar komplike SAB; yeni kriterlere göre “indetermine” olarak belirlenen hastalar ise yüksek riskli SAB gibi değerlendirildi [2], [62].

Kİ-SAB, kapak cerrahisi endikasyonu olan İE (cerrahi endikasyonlar İnfektif Endokarditin Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporuna göre belirlenmiştir [81]), psoas absesi, absenin eşlik ettiği cilt yumuşak doku enfeksiyonları, greft enfeksiyonu, septik artrit, protez enfeksiyonu, ampiyemin eşlik ettiği pnömoni kaynak kontrolü yapılması gereken enfeksiyon odakları olarak belirlendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi IBM Statistics Package for Social Sciences (SPSS version 26.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve en düşük-en yüksek değerlerle (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) kullanılarak ifade edildi. Değişkenlerin parametrik koşullara uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Parametrik koşullara uyan bağımsız iki grup arasındaki değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi, ikiden fazla gruplarda ise varyans analizi testi kullanıldı. Parametrik koşullara uymadığı belirlenen bağımsız iki grup arasındaki değişkenlerin analizinde Mann Whitney U Testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız grup arasındaki değişkenler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğunda, farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla bağımsız gruplarda t testi, Mann Whitney U Testi ve Ki Kare Testi ile ikili karşılaştırıldı ve anlamlılık düzeyi için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-kare Testi ve Pearson Ki-kare Testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin eşik değer geçerlilik,

güvenilirlik, sensitive ve spesifite değerlerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Bağımlı değişkeni etkileyebileceği düşünülen bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer Lemeshow Testi ve modelin bağımlı değişkeni açıklayabilme gücü için Nagelkerke R^2 Testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. SAB OLAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Araştırmamızda SAB nedeni ile takip edilmiş 325 hasta incelenmiştir. Demografik verileri Tablo 2 de özetlenmiştir. Hastaların 136'sı (%41,9) kadın, 189'u (%58,1) erkek ve ortalama yaşı $64,98 \pm 16,21$ (19-97) olarak saptandı. Hastaların 143'ü (%44) yoğun bakım ünitesinde, 49'u (%15,1) ise enfeksiyon hastalıkları servisinde takip edilmiştir. Yatış tanıları irdelendiğinde, hastaların en sık yatış nedenleri ateş-sepsis gibi enfeksiyon bulguları (%18,5), metabolik hastalıklar (%16,3) ve solunum yolu hastalıkları olarak saptandı (%12,6). Hastaların 295'inde (%90,8) en az bir komorbid hastalık bulunmaktaydı. En sık komorbid hastalıklar; kardiyak hastalık (%70,5), diyabetes mellitustur (%41,5), kronik böbrek hastalığı (%31,7) ve kronik nörolojik hastalığı (%20,3). Hastaların Charlson komorbidite indeksi $5,79 \pm 3,04$, APACHE II skoru ise $16,44 \pm 7,70$ idi.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri

	n=325	%
Cinsiyet		
Erkek	189	58,1
Kadın	136	41,9
Yaş Ortalama$\pm$SD (Min.-Maks.)	$64,98 \pm 16,21$ (19-97)	
Yattığı klinik		
Yoğun bakım ünitesi	143	44
Dahili-cerrahi servis birimleri	133	40,9
Enfeksiyon hastalıkları servisi	49	15,1
Yatış tanısı		
Ateş- sepsis gibi enfeksiyon bulguları	60	18,5
Metabolik hastalıklar	53	16,3
Solunum yolu hastalıkları	41	12,6
Kardiyak hastalıklar	33	10,2
Serebrovasküler hastalıklar	24	7,4
Kas- iskelet sistemi hastalıkları	21	6,5
Cilt- yumuşak doku hastalıkları	20	6,2
Gastrointestinal sistem hastalıkları	19	5,8
Neoplazmlar	13	4,0
Sinir sistemi hastalıkları	13	4,0
Üriner sistem hastalıkları	12	3,7
Hematolojik hastalıklar	5	1,5
Travma- kaza- yaralanma gibi durumlar	5	1,5
Elektif cerrahi işlemler	6	1,8

Tablo 2. (devam) Hastaların demografik verileri

Kronik Hastalıklar		
En az bir komorbidite varlığı	295	90,8
Kardiyak hastalık	229	70,5
Diyabetes mellitus	135	41,5
Kronik böbrek hastalığı	103	31,7
Diyaliz	73	22,5
Kronik nörolojik hastalık	66	20,3
Malignite	64	19,7
Kronik akciğer hastalık	44	13,5
Kronik karaciğer hastalığı	14	4,3
Romatizmal/ Otoimmün hastalık	17	5,2
Diğer ^a	2	0,6
CKİ (Ortalama±SD)	5,79±3,04	
(Ortanca (min-max))	6 (0-18)	
APACHE II skoru (n=157) (Ortalama±SD)	16,44±7,70	
(Ortanca (min-max))	16 (2-45)	

^a HIV ile yaşayan birey (1), hematolojik malignite (1)

SD: Standart deviasyon, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II

SAB gelişimi için tespit edilen en sık risk faktörleri; hemodiyaliz ya da periton diyaliz kateteri varlığı (%26,2), kronik diyaliz tedavisi (%22,5), CIED (%10,2) ve eklem protezi (%9,5) varlığıydı (Tablo 3).

Tablo 3. SAB gelişimi için risk faktörleri

	n=325	%
Hemodiyaliz/ periton diyaliz kateteri	85	26,2
Kronik diyaliz tedavisi almak	73	22,5
CIED	33	10,2
Eklem protezi	31	9,5
Santral venöz katater	21	6,5
Geçirilmiş SAB öyküsü	20	6,2
Bakımevinde kalma	18	5,5
Yapay kalp kapağı	12	3,7
Metalik kalp kapağı	9	2,8
Biyoprotez kalp kapağı	3	0,9
Vasküler greft materyali	5	1,5
DİMK	3	0,9
Geçirilmiş İE öyküsü	1	0,3

CIED: Kardiyak implante edilebilen cihaz, SAB: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, DİMK: Damar içi madde kullanımı, İE: İnfektif endokardit.

Tablo 4'te hastaların bakteriyemi sınıflamaları verilmiştir. Hastaların %70,5'i (229) primer bakteriyemiydi. Primer bakteriyemik hastaların %73'ünün (167)

enfeksiyon odağı belirlenemezken, %27'si (62) Kİ-SAB'tı. %29,5 (96) hasta sekonder bakteriyemikti. En sık sekonder bakteriyemi odakları CYDE (%14,5), pnömoni (%6,5), osteoartiküler enfeksiyon (%5), ÜSE (%1,5) olarak tespit edildi. Hastaların %42,8'inde (139) HK, %35,1'ünde (114) TK, %22,1'inde (72) SBI SAB gelişmişti. Hastaların %36,3'ü (118) non-komplike ve komplike, %27,4'ü (89) sınıflandırılmayan SAB idi. %48,3'ü (157) yüksek riskli, %34,5'i (112) indetermine riskli, %17,2'si (56) düşük riskli olarak sınıflandırıldı.

Tablo 4. SAB sınıflandırması

	n=325	%
Enfeksiyon kaynağına göre		
Primer bakteriyemi	229	70,5
Enfeksiyon odağı belirlenemeyen	167	51,4
Kİ-SAB	62	19,1
Sekonder bakteriyemi	96	29,5
CYDE	47	14,5
Pnömoni	21	6,5
Osteoartiküler enfeksiyon	15	5
ÜSE	5	1,5
Greft enfeksiyonu	4	1,2
Batın apsesi	3	0,9
SSS enfeksiyonu	1	0,3
Enfeksiyon edinim yerine göre		
HK- SAB	139	42,8
TK- SAB	114	35,1
SBI- SAB	72	22,1
IDSA rehberine göre		
Non-komplike SAB	118	36,3
Komplike SAB	118	36,3
Sınıflandırılmayan SAB	89	27,4
Güncel derlemeye göre		
Yüksek risk	157	48,3
İndetermine risk	112	34,5
Düşük risk	56	17,2

SAB: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, Kİ-SAB: Kateter ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, CYDE: Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, ÜSE: üriner sistem enfeksiyonu, SSS: Santral sinir sistemi enfeksiyonu, HK: Hastane kökenli, TK: Toplum kökenli, SBI: Sağlık bakımı ilişkili.

Hastaların bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri tablo 5'te verilmiştir. SOFA skoru ortalaması 8,20±2,82, PBS

ortalaması $1,32 \pm 1,99$, qPBS ortalaması $0,96 \pm 1,03$ olarak hesaplanmıştır. CRP ortalama değeri $222,79 \pm 105,06$, prokalsitonin ortalama değeri ise $16,02 \pm 38,94$ 'tür.

Tablo 5. Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min.-Maks.)
SOFA skoru (n=76)	$8,20 \pm 2,82$	8 (2-16)
PBS (n=325)	$1,32 \pm 1,99$	0 (0-12)
qPBS (n=325)	$0,96 \pm 1,03$	1 (0-4)
CRP (mg/L)	$222,79 \pm 105,06$	233,5 (0-429)
Prokalsitonin (μ g/L)	$16,02 \pm 38,94$	2,1 (0,03-373)

SD: Standart deviasyon, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, CRP: C-Reaktif Protein,

Hastaların 62'sinde (%19,1) metastatik enfeksiyon odağı, 19'unda (%5,8) birden fazla metastatik enfeksiyon odağı tespit edildi (Tablo 6). Metastatik odak tespit edilen hastaların %79'unda (49) metastatik odağı işaret edecek semptom mevcuttu. Tespit edilen en sık metastatik enfeksiyon odağı infektif endokarditti (%12,3). Hastaların %8,6'sı (28) doğal kapak, %2,8'i (9) CIED ilişkili, %0,9'u (3) yapay kapak İE'ydi. Hastaların %4,6'sında (15) septik pulmoner emboli, %4,3'ünde (14) spondilodiskit, %2,8'inde (9) psoas apsesi tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. SAB olan hastalarda metastatik enfeksiyon odakları

	n=325	%
Metastatik enfeksiyon varlığı	62	19,1
Şikayeti olanlar (n=62)	49	79
Şikayet olmayanlar (n=62)	13	21
Birden fazla metastatik odak	19	5,8
İnfektif endokardit	40	12,3
Doğal kapak İE	28	8,6
CIED ilişkili İE	9	2,8
Yapay kapak İE	3	0,9
Diğer metastatik odaklar	38	11,7
Septik pulmoner emboli	15	4,6
Spondilodiskit	14	4,3
Psoas apsesi	9	2,8
Batin içi organ enfarktı	8	2,5
Septik kraniyal odak	5	1,5
ÜSE	2	0,6

İE: İnfektif endokardit, CIED: Kardiyak implante edilebilen cihaz, ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

Semptom varlığına göre, metastatik odak araştırılma endikasyonu olan 91 (%28) hasta mevcuttu. Bu hastaların metastatik odak araştırılma endikasyonları ve tespit edilen metastatik odaklar tablo 7’de özetlenmiştir. Hastaların %72,3’ünde (235) ileri kardiyak inceleme endikasyonu varken, bu hastaların %30,6’sına (72) ileri kardiyak inceleme yapılmıştı. %12,9 (42) hastada kraniyal görüntüleme endikasyonu vardı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %25,2’sine (82) kraniyal görüntüleme yapılmıştı. Hastaların %8,9’unda (29) vertebral görüntüleme endikasyonu varken, %17,2’sine (56) vertebral görüntüleme yapılmıştı. Toraks görüntüleme endikasyonu %6,8 (22) hastada mevcutken, hastaların %53,8’ine (175) toraks görüntüleme yapılmıştı. Abdominal görüntüleme endikasyonu hastaların %6,2’sinde (20) mevcutken, hastaların %59’una (192) abdominal görüntüleme yapılmıştı. Tespit edilen metastatik odaklar %32,1 (18) vertebral, %6,8 (12) torakal, %6,1 (5) kraniyal, %4,2 (8) abdominalı. Göz dibi incelemesi yapılan 104 hastanın 1’inde roth spot tespit edildi.

Tablo 7. Semptomlara varlığına göre metastatik odak araştırılma endikasyonları ve uygulanan görüntülemelerin değerlendirilmesi

	n=325	%
İleri kardiyak inceleme endikasyonu	235	72,3
İleri kardiyak inceleme (n=235)	72	30,6
Kraniyal görüntüleme endikasyonu	42	12,9
Kraniyal tetkik	82	25,2
Kraniyal metastatik odak (n=82)	5	6,1
Vertebral görüntüleme endikasyonu	29	8,9
Vertebral tetkik	56	17,2
Vertebral metastatik odak (n=56)	18	32,1
Toraks görüntüleme endikasyonu	22	6,8
Toraks tetkiki	175	53,8
Torakal metastatik odak (n=175)	12	6,8
Abdominal görüntüleme endikasyonu	20	6,2
Abdomen tetkik	192	59,0
Abdominal metastatik odak (n=192)	8	4,2
Göz dibi muayenesi	104	32,0
Roth spot/ endoftalmi (n=104)	1	1

Metastatik odak araştırılma endikasyonu olan olmayan hastalarda görülen metastatik odaklar Tablo 8’de belirtilmiştir. Torakal görüntüleme endikasyonu olan hastalarda %30 (6), olmayanlarda %3,9 (6) oranında metastatik odak tespit edildi.

Kraniyal görüntüleme endikasyonu olan hastalarda %17,9 (5) oranında metastatik odak tespit edilirken, olmayanlarda metastatik odak tespit edilmedi. Abdominal görüntüleme endikasyonu olan hastalarda %5,6 (1), olmayanlarda %4 (7) oranında metastatik odak tespit edildi. Vertebral görüntüleme endikasyonu olan hastalarda %63,6 (14), olmayanlarda %11,7 (4) oranında metastatik odak tespit edildi.

Tablo 8. Metastatik odak araştırılma endikasyonu olan/ olmayan hastalarda görülen metastatik odaklar

		Metastatik odak var	Metastatik odak yok
Toraks tetkiki (n=175)	Semptom var (n=20)	6 (%30,0)	14 (%70,0)
	Semptom yok (n=155)	6 (%3,9)	149 (%96,1)
Fundus muayenesi (n=104)	Semptom var (n=12)	0 ^a	12 (%100)
	Semptom yok (n=92)	0	92 (%100)
Kraniyel tetkik (n=82)	Semptom var (n=28)	5 (%17,9)	23 (%82,1)
	Semptom yok (n=54)	0	54 (%100)
Abdomen tetkik (n=192)	Semptom var (n=18)	1 (%5,6)	17 (%94,4)
	Semptom yok (n=174)	7 (%4,0)	167 (%96,0)
Vertebral tetkik (n=56)	Semptom var (n=22)	14 (%63,6)	8 (%36,4)
	Semptom yok (n=34)	4 (%11,7)	30 (%88,3)

BT: Bilgisayarlı Tomografi MR: Manyetik Rezonans. USG: Ultrasonografi

^a 1 hastada roth spot saptandı

Bakteriyemi zamanı ortalama 6,15±10,58 gündü (Tablo 10). Hastalardan ortalama 1,64±0,61 kan kültürü seti alınmıştı. Kan kültürü üremesi olan şişe sayısı ortalama 2,43±1,27'ydı. Kan kültüründe ortalama üreme zamanı 15,72±7,08 saattir. Hastaların %38,1'inde (123) ilk 13 saatte, %61,9'unda (200) daha uzun sürede üreme bildirilmişti. *S. aureus* suşlarının %52'si (169) MSSA, %48'i (156) metisilin dirençliydi (MRSA) (Tablo 10).

Tablo 9. Kan kültürü üreme özellikleri

	n=325 (%)
Bakteriyemi zamanı (gün) (Ortalama±SD)	6,15±10,58
(ortanca (min-max))	1 (0-60)
Kan kültürü set sayısı (Ortalama±SD)	1,64±0,61
(ortanca (min-max))	2 (1-6)
Üreme olan kan kültür şişe sayısı (Ortalama±SD)	2,43±1,27
(ortanca (min-max))	2 (1-6)
Üreme zamanı (saat) (n=323) (Ortalama±SD)	15,72±7,08
(ortanca (min-max))	15 (2-51)
≤ 13 saat	123 (38,1)

>13 saat	200 (61,9)
Metisilin duyarlılığı	
MSSA	169 (52)
MRSA	156 (48)

SD: Standart deviasyon, MSSA: Metisin duyarlı S. aureus, MRSA: Metisilin dirençli S. aureus

Çalışmamızda SAB ile takipli hastaların 141'inde (%43,3) vücut sıcaklığı yüksekti. Vücut sıcaklığı yüksek olan hastaların ateş yanıtı alınma zamanı ortalaması $2,74 \pm 2,18$ gündü. Ateş yanıtı hastaların %85,1'inde (120) ilk 72 saatte alınmıştı (Tablo 11).

Hastaların 103'ünde (%31,9) kültür negatifliği görülmemişti. Kültür negatifliği 136 (%61,8) hastada ilk 72 saatte sağlandı. Otuz iki (%14,5) hastada ise persistan bakteriyemi tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 10. Ateş yanıtı ve kültür negatifliğinin incelenmesi

Ateş yanıtı	n=141	%
Ateş yanıtı alınma zamanı (gün) (Ortalama±SD)	2,74±2,18	
(ortanca (min-max))	2 (0-16)	
İlk 72 saatte	120	85,1
>72 saatte	21	14,9
Kültür negatifliği	n=222	%
İlk 72 saatte	136	61,3
Persistan bakteriyemi	32	14,5
Diğer ^a	54	24,3

^a Kültür negatifliği 72 saat ile 7 gün arasında sağlanan hastalar. SD: Standart deviasyon.

Hastaların antimikrobiyal tedavilerinin değerlendirilmesi tablo 12’de özetlenmiştir. Hastaların 277’si (%85,2) ampirik tedavi almış olup, 206’sına (%74,4) ampirik tedavide MRSA’ya etkin bir antimikrobiyal tedavi başlanmıştı. Ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyaller; %67,1 (186) teikoplanin, %10,5 (29) piperasilin-tazobaktam, %8,7 (24) 3. veya 4. kuşak sefalosporin, %5,4 (15) vankomisin olarak saptanmıştır. Hastaların %94,5’i (307) etkin tedavi almış olup, etkin tedaviye başlama zamanı ortalama 2,28±1,83 gündü. %5,5 (18) hasta etkin tedavi almamıştı. Tedavi süreleri ortalamaları incelendiğinde, intravenöz tedavi süresi 20,83±20,57, toplam tedavi süresi 23,87±16,50 gündü. Hastaların %67,7’si (168) 14- 27 gün, %32,3’ü (80) ≥28 gün tedavi almıştı.

Tablo 11. Antimikrobiyal tedavilerinin değerlendirilmesi

	n=325	%
Ampirik tedavi başlanma durumu	277	85,2
MRSA etkin antimikrobiyal almak	206	%74,4
Ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyaller		
Teikoplanin	186	67,1
Piperasilin-Tazobaktam	29	10,5
3.ve 4. kuşak Sefalosporin	24	8,7
Vankomisin	15	5,4
Sulbaktam-ampisilin	9	3,2
Karbapenem	5	1,8
Daptomisin	4	1,4
Sefazolin	4	1,4
Linezolid	2	0,7
Etkin tedavi alma durumu	307	94,5
Etkin tedavi başlanma zamanı (gün) (n=307) (Ortalama±SD)	2,28±1,83	
(Ortanca (min-max))	2 (1-13)	
İntravenöz tedavi süresi (gün) (n=307) (Ortalama±SD)	20,83±20,57	
(Ortanca (min-max))	16 (3-300)	
Toplam tedavi süresi (gün) (n=307) (Ortalama±SD)	23,87±16,50	
(Ortanca (min-max))	16 (3-300)	
14-27 gün (n=248)	168	67,7
≥28 gün (n=248)	80	32,3

SD: Standart deviasyon

Hastaların %44'ünde (143) kaynak kontrolü gerekliliği mevcuttu. Kaynak kontrolü gerekli olan hastaların %70,6'sına (101) kaynak kontrolü yapılmıştı. Kaynak kontrolü yapılma zamanı ortalama $10,21 \pm 10,53$ gündü ve %20,3'üne (29) ilk 72 saatte kaynak kontrolü yapılmıştı (Tablo 13).

Tablo 12. Kaynak kontrolü gerekliliği, yapılma oranları ve yapılma zamanı

	n=325	%
Kaynak kontrolü gerekliliği	143	44
Kaynak kontrolü yapılma durumu n=143	101	70,6
Kaynak kontrolü zamanı (gün) (n=100 ^a) (Ortalama $\pm$ SD)	$10,21 \pm 10,53$	
(Ortanca (min-max))	7,5 (1-52)	
İlk 72 saatte yapılması n=143	29	20,3

^a 1 hastanın kaynak kontrolü yapılma günü verisine ulaşamadı. SD: Standart deviasyon

SAB hastalarının klinik sonuçları tablo 13'te belirtilmiştir. Toplam yatış süresi ortalama $33,80 \pm 23,36$ gündür. Hastane içi mortalite %27,7 (90), 30 günlük mortalite %15,7 (51), 90 günlük mortalite %32 (104) olarak saptanmıştır (Tablo 12). 90 gün içinde 17 hastada (%6,6) rekürren SAB saptanmıştır. Otuz iki hastada (%14,5) persistan bakteriyemi izlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 13. SAB hastalarının klinik sonuçlarının değerlendirilmesi

	n=325	%
Toplam yatış süresi (gün) (Ortalama $\pm$ SD)	$33,80 \pm 23,36$	
(ortanca (min-max))	27 (5-156)	
Hastane içi mortalite	90	27,7
Taburcu	235	72,3
30. gün mortalite	51	15,7
90. gün mortalite	104	32
90 gün içinde rekürrens (n=259)	17	6,6
Persistan bakteriyemi (n=222)	32	14,5

SD: Standart deviasyon

SAB olan hastaların rehber ve güncel derlemeye uyumu tablo 15'te özetlenmiştir. Hastaların %97,5'inde (317) anamnez ve fizik muayene yapıldığı, %97,2'sinin (316) EHU tarafından değerlendirildiği, %62,8'inde (204) kontrol kan kültürü alındığı ve %78,2'sine (254) TTE çekildiği tespit edildi. SAB hastalarında minimal değerlendirme yapılma oranı %54,2'ydi (176). EHU tarafından değerlendirme zamanı ortalama $2,70 \pm 1,97$ gündü. Hastaların %94,9'u (300) *S.aureus*

tiplendirmesi sonrası değerlendirilmiştir. Ampirik tedavide 206 hastaya (%74,4) MRSA etkin antibiyotik başlanmıştır. Hastaların %48'inde (71) rehberle uygun de-eskalasyon yapılmıştır. Hastaların %56'sı (149) IDSA rehberine, %43'ü (115) güncel derlemeye uygun süre tedavi almıştır.

Tablo 14. Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun değerlendirilmesi

	n	%
Minimal değerlendirme yapılması	176	54,2
Anamnez ve fizik muayene yapılması	317	97,5
EHU tarafından değerlendirme	316	97,2
<i>S.aureus</i> tiplenmesi sonrası EHU değerlendirmesi	300	94,9
Değerlendirilme zamanı, gün (n=316) (Ortalama±SD) ortanca (min-max)	2,70±1,97 2 (1-13)	
Kan kültürü pozitifliği sonrası ilk 72 saatte (n=316)	244	77,2
Kontrol kan kültürü alınma durumu	204	62,8
TTE yapılması	254	78,2
Ampirik tedavide MRSA etkin antibiyotik kullanımı (n=277)	206	74,4
MSSA bakteriyemisinde uygun de-eskalasyon yapılması (n=148)	71	48,0
Son tedavide rehberle uyum (n=314)	228	72,6
Tedavi süresi (n=266)		
IDSA rehberine uygun	149	56,0
Güncel derlemeye uygun	115	43,0

SD: Standart deviasyon EHU: Enfeksiyon hastalıkları Uzmanı TTE: Transtorasik Ekokardiyografi
MSSA: Metisin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*

EHU rehber uyumu değerlendirmesi tablo 16'da verilmiştir. EHU tarafından hastaların %82,5'inde kontrol kan kültürü alınması, %88,4'üne TTE yapılması önerilmiş olup hastaların %76,1'ine minimal kriterlerin uygulanması, %24,7'sine ardışık kan kültürü alınması önerilmiştir. Kaynak kontrolü önerisi ise hastaların %85'ine yapılmıştır. Ayrıca metastatik odak araştırılma endikasyonu olan 65 hastanın 64'ünde (%98,5) metastatik odak araştırılması için uygun görüntüleme yöntemleri önerilmiştir. İleri kardiyak inceleme endikasyonu olan hastaların (235) 221'i EHU tarafından değerlendirilmiş olup 174 hasta enfeksiyon servisi dışında takip edilmiştir. Bu hastalarda ileri kardiyak inceleme önerilme oranı ise %41,4 bulunmuştur.

Tablo 15. EHU'nun rehberle uyumunun değeriendirilmesi

	n=251 ^a	%
Kontrol kan kùltürü alımının önerilmesi	207	82,5
TTE önerilmesi	222	88,4
Minimal kriterlerin önerilmesi	191	76,1
Ardışık kan kùltürü alımının önerilmesi	62	24,7
Kaynak kontrolü önerilmesi (n=100)	85	85,0
Metastatik odak araştırılma önerisi (n=65)	64	98,5
İleri kardiyak inceleme önerilmesi (n= 174)	72	41,4

^a Enfeksiyon servisi dışında yatışı olan ve *S. aureus* tiplendirilmesi sonrası EHU tarafından değeriendirilen hastalar dahil edilmiştir. TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

4.2. MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

4.2.1. Hastane İçi Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Çalışmamızda 90 (%27,7) hastada hastane içi mortalite gelişmişti. Ölen ve sağkalan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 17), ölen hasta grubunun, yaşayanlara göre daha yaşlı ($70,20 \pm 14,26$, $62,98 \pm 16,46$; $p=0,001$), CKİ ve APACHE II skorunun ($7,03 \pm 2,92$, $5,31 \pm 2,96$; $p<0,001$, $19,10 \pm 7,86$, $14,13 \pm 6,81$; $p<0,001$), kronik akciğer hastalığı bulunma (%20, %11; $p=0,035$), bakımevinde kalma (%12,2, %3; $p=0,002$) ve SVK bulunma (%12,2, %4,3; $p=0,009$) oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. SAB sınıflandırmasında TK-SAB sağkalan hastalarda (%22,2, %40; $p=0,003$), HK-SAB ölen hastalarda (%54,4, %38,3; $p=0,008$) daha yüksek orandaydı. İki grup arasında primer ya da sekonder SAB açısından anlamlı fark bulunmazken, ölen hastalarda pnömoniye sekonder SAB daha yüksekti (%18,9, %1,7; $p<0,001$). İki grup arasında IDSA rehberine göre ve güncel derlemeye göre yapılan sınıflandırmalarda fark yoktu ($p>0,005$). Ölen hastalarda SOFA skoru ($9,07 \pm 2,16$, $7,06 \pm 3,18$; $p=0,003$), PBS ($2,73 \pm 2,59$, $0,78 \pm 1,38$; $p<0,001$), qPBS ($1,81 \pm 1,08$, $0,63 \pm 0,81$; $p<0,001$), CRP ($254,99 \pm 100,17$, $210,39 \pm 104,47$; $p<0,001$) ve prokalsitonin ($19,57 \pm 33,05$, $14,56 \pm 41,09$; $p=0,004$) değeri daha yüksekti. Metastatik enfeksiyon varlığı iki grup arasında benzerdi (%17,8, %19,6; $p=0,712$). Sağkalan hastalarda kùltür negatifliğinin ilk 72 saatte sağlanması (%50,8, %66,5; $p=0,029$) ve kaynak kontrolü yapılma oranı (%52,9, %76,1; $p=0,009$) daha yüksekti. Ölen hastalarda ampirik tedavide piperasilin tazobaktam başlanma oranı daha yüksekti (%18,7, %7,4; $p=0,007$) (Tablo 17).

Tablo 16. Hastane içi mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

	Ölüm (n=90)	Sağkalım (n=235)	P
Demografik veriler			
Yaş (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	70,20±14,26 71,5 (26-97)	62,98±16,46 66 (19-96)	0,001
Cinsiyet			
Kadın	34 (37,8)	102 (43,4)	0,358
Erkek	56 (62,2)	133 (56,6)	0,358
Yattığı klinik			
Dahili-cerrahi servis birimleri	18 (20)	115 (49)	<0,001
Yoğun bakım ünitesi	68 (75,5)	75 (31,9)	<0,001
Enfeksiyon hastalıkları servisi	4 (4,4)	45 (19,1)	0,001
Kronik hastalıklar			
Kardiyak hastalık	64 (71,1)	165 (70,2)	0,874
Kronik akciğer hastalığı	18 (20)	26 (11)	0,035
Diyabetes mellitus	45 (50,0)	90 (38,3)	0,055
Malignite	22 (24,4)	42 (17,8)	0,182
Diyaliz	19 (21,1)	54 (23,0)	0,718
Kronik böbrek hastalığı	30 (33,3)	73 (31,0)	0,694
Kronik nörolojik hastalık	21 (23,3)	45 (19,1)	0,401
Kronik karaciğer hastalığı	7 (7,8)	7 (3,0)	0,069
Romatizmal/Otoimmün hastalık	2 (2,2)	15 (6,4)	0,169
CKİ (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	7,03±2,92 7 (0-18)	5,31±2,96 5 (0-17)	<0,001
APACHE II skoru (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	19,10±7,86 18 (3-45)	14,13±6,81 14 (2-34)	<0,001
SAB gelişimi için risk faktörleri			
DİMK	0	3 (1,3)	0,563
Geçirilmiş SAB öyküsü	5 (5,6)	15 (6,4)	0,781
Geçirilmiş İE öyküsü	0	1 (0,4)	1,000
Bakımevinde kalma	11 (12,2)	7 (3)	0,002
SVK	11 (12,2)	10 (4,3)	0,009
HD/ periton diyaliz kateteri	26 (28,9)	59 (25,1)	0,487
Yapay Kalp Kapağı	5 (5,6)	7 (3)	0,324
Metalik kalp kapağı	3 (3,3)	6 (2,6)	0,712
Biyoprotez kalp kapağı	2 (2,2)	1 (0,4)	0,187
Vasküler greft materyali	1 (1,1)	4 (1,7)	1,000
CIED ve yapay kalp kapağı	13 (14,4)	28 (11,9)	0,539
Eklem protezi	7 (7,8)	24 (10,2)	0,504
SAB sınıflandırması			
Enfeksiyon edinim yerine göre			
TK- SAB	20 (22,2)	94 (40,0)	0,003
SBİ- SAB	21 (23,3)	51 (21,7)	0,751
HK- SAB	49 (54,4)	90 (38,3)	0,008
IDSA rehberine göre			
Non-komplike SAB	31 (34,4)	87 (37,0)	0,666
Komplike SAB	37 (41,1)	81 (34,5)	0,265
Sınıflandırlamayan SAB	22 (24,2)	67 (28,5)	0,462
Güncel derlemeye göre			
Düşük risk	19 (21,1)	37 (15,7)	0,252
Yüksek risk	45 (50,0)	112 (47,7)	0,706
İndetermine risk	26 (28,9)	86 (36,6)	0,191

Tablo 16. (devam) Hastane içi mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Enfeksiyon kaynağına göre			
Primer bakteriyemi	59 (65,6)	170 (72,3)	0,230
Enfeksiyon odağı saptanamayan	44 (48,9)	123 (52,3)	0,577
Kİ- SAB	15 (16,7)	47 (20)	0,494
Sekonder bakteriyemi	31 (34,4)	65 (27,7)	0,230
Pnömoni	17 (18,9)	4 (1,7)	<0,001
CYDE	8 (8,9)	39 (16,6)	0,077
Septik artrit	3 (3,3)	4 (1,7)	0,401
Protez enfeksiyonu	0	7 (3,0)	0,197
Batın apsesi	1 (1,1)	2 (0,9)	1,000
Üriner sistem enfeksiyonu	0	5 (2,1)	0,328
Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri			
SOFA skoru (Ortalama±SD)	9,07±2,16	7,06±3,18	0,003
(ortanca (min-max))	9 (5-14)	6 (2-16)	
PBS (Ortalama±SD)	2,73±2,59	0,78±1,38	<0,001
(ortanca (min-max))	2 (0-12)	0 (0-8)	
qPBS (Ortalama±SD)	1,81±1,08	0,63±0,81	<0,001
(ortanca (min-max))	2 (0-4)	0 (0-4)	
CRP Ortalama±SD)	254,99±100,17	210,39±104,47	<0,001
(ortanca (min-max) (mg/L))	292 (14-429)	216 (0-390)	
Prokalsitonin (Ortalama±SD)	19,57±33,05	14,56±41,09	0,004
(ortanca (min-max) (µg/L))	3,2 (0,03-160)	1,8 (0,03-373)	
Kan kültürü üreme özellikleri			
Bakteriyemi zamanı (Ortalama±SD)	8,24±11,96	5,35±9,91	0,018
(ortanca (min-max))	4 (0-60)	1 (0,54)	
Etken			
MSSA	40 (44,4)	129 (54,9)	0,092
MRSA	50 (55,6)	106 (45,1)	0,092
Üreme zamanı (saat) (Ortalama±SD)	16,12±7,29	15,57±49,07	
(ortanca (min-max))	16 (3-40)	15 (2-51)	0,540
≤ 13 saat	31 (34,4)	92 (39,5)	0,403
>13 saat	59 (65,6)	141 (60,5)	0,403
Metastatik enfeksiyonlar	16 (17,8)	46 (19,6)	0,712
İnfektif Endokardit	11 (12,2)	29 (12,3)	0,977
Doğal kapak İE	9 (10)	19 (8,1)	0,582
Yapay kapak İE	0	3 (1,3)	0,563
CIED ilişkili İE	2 (2,2)	7 (3,0)	1,000
Diğer metastatik odaklar	8 (8,9)	30 (12,8)	0,330
Psoas apsesi + spondilodiskit	3 (3,3)	15 (6,4)	0,417
Psoas apsesi	2 (2,2)	7 (3,0)	1,000
Spondilodiskit	2 (2,2)	12 (5,1)	0,365
Batın içi organ enfarktı	3 (3,3)	5 (2,1)	0,690
ÜSE	1 (1,1)	1 (0,4)	0,478
Septik pulmoner emboli +kaviter lezyon	3 (3,3)	12 (5,1)	1,000
Septik pulmoner emboli	1 (1,1)	10 (4,3)	0,301
Kaviter lezyon	2 (2,2)	2 (0,9)	0,307
Septik kraniyal odak	1 (1,1)	4 (1,7)	1,000
Ateş yanıtı ve kültür negatifliği			
Ateş yanıtı alınma zamanı (gün)	3,13±2,36	2,62±2,13	
(Ortalama±SD)			0,231
(ortanca (min-max))	2,5 (1,10)	2 (0,16)	
Ateş yanıtı ilk 72 saatte alınan	24 (%75)	96 (88,1)	0,089
Ateş yanıtı >72 saat alınan	8 (25)	13 (11,9)	0,089
Kültür negatifliği sağlanamayan ya da görülmeyen hasta sayısı	25 (27,8)	78 (33,5)	0,325

Tablo 16. (devam) Hastane içi mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Kültür negatifiği ilk 72 saat	33 (50,8)	103 (66,5)	0,029
Persistan bakteriyemi	12 (18,5)	20 (12,9)	0,286
Tedavi			
Ampirik tedavi başlanma durumu	75 (83,3)	202 (86)	0,551
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak	56 (74,7)	150 (74,3)	0,945
Teikoplanin	53 (70,7)	133 (65,8)	0,447
Vankomisin	2 (2,7)	13 (6,4)	0,369
Daptomisin	0	4 (2)	0,577
Linezolid	1 (1,3)	1 (0,5)	0,469
Piperasilin-Tazobaktam	14 (18,7)	15 (7,4)	0,007
Karbapenem grubu	1 (1,3)	4 (2)	1,000
3. veya 4. Kuşak sefalosporin	4 (5,3)	20 (9,9)	0,230
Sefazolin	0	4 (2)	0,577
Sulbaktam- ampisilin	0	9 (4,5)	0,119
Etkin tedavi başlanma zamanı (gün) (Ortalama±SD)	2,39±1,90	2,24±1,80	0,870
(ortanca (min-max))	2 (1-9)	2 (1-13)	
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanması	69 (78,4)	186 (84,9)	0,168
MSSA etken olan hastalarda			
Sefazolin alan	15 (71,4)	54 (76,1)	0,667
BL/BLI alan	6 (28,6)	17 (23,9)	0,667
İntravenöz tedavi süresi (gün) (Ortalama±SD)	20,88±31,31	20,81±14,34	0,377
(ortanca (min-max))	15,50 (3-300)	16 (3-120)	
Toplam tedavi süresi (gün) (Ortalama±SD)	21,30±31,39	24,90±24,26	0,119
(ortanca (min-max))	16 (3-300)	17 (3-194)	
Toplam tedavi süresi			
14-27 gün	50 (75,8)	118 (64,8)	0,104
≥28 gün	16 (24,2)	64 (35,2)	0,104
Kaynak kontrolü			
Kaynak kontrolü gerekliliği	34 (37,8)	109 (46,4)	0,162
Kaynak kontrolü yapılması	18 (52,9)	83 (76,1)	0,009
Kaynak kontrolü zamanı (gün) (Ortalama±SD)	9,06±10,12	10,46±10,67	0,592
(ortanca (min-max))	5,50 (1-44)	8 (1-52)	
Kaynak kontrolü ilk 72 saatte yapılması	5 (5,5)	24 (10,2)	0,106

SD: Standart deviasyon, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II, DİMK: Damar içi madde kullanımı, SVK: Santral venöz katater, SAB: *S. aureus* bakteriyemisi, İE: İnfektif endokardit, HD: Hemodiyaliz, CIED: Kardiyak implante edilebilir cihaz, HK: Hastane kökenli, TK: Toplum kökenli, SBİ: Sağlık bakımı ilişkili, CYDE: Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, Kİ-SAB: Kateter ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, CRP: C-Reaktif Protein, MSSA: Metisin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, BL/BLI : Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü

Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun hastane içi mortalite görülen ve sağkalan hastalardaki karşılaştırması Tablo 18’de verilmiştir. EHU tarafından değerlendirme oranı iki grup arasında farklı bulunmazken (%100, %96,2; p=0,067), EHU tarafından değerlendirme zamanı sağkalan hastalarda daha erkendi (3,07±2,05, 2,55±1,93; p=0,029). İleri kardiyak inceleme yapılma oranı sağ kalan hastalarda daha yüksekti (%14,4, %25,1; p=0,038).

Tablo 17. Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun hastane içi mortaliteye etkisi

	Ölüm (n=90)	Sağkalım (n=235)	P
Rehber önerilerine uygun müdahale			
Minimal değerlendirme yapılması	47 (52,2)	129 (54,9)	0,665
EHU tarafından değerlendirilme	90 (%100)	226 (96,2)	0,067
EHU tarafından değerlendirme zamanı (gün) (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	3,07±2,05 3 (1-10)	2,55±1,93 2 (1-13)	0,029
Kan kültürü pozitifliği sonrası ilk 72 saatte	61 (68,5)	183 (83,6)	0,003
Kontrol kan kültürü alınma durumu	57 (63,3)	147 (62,6)	0,896
Ardışık kan kültürü alınma durumu	13 (14,4)	57 (24,3)	0,054
TTE yapılması	73 (81,1)	181 (77)	0,425
İleri kardiyak inceleme yapılma durumu	13 (14,4)	59 (25,1)	0,038
Rehbere uygun de-eskalasyon yapılması	14 (36,8)	57 (51,8)	0,111
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak	55 (73,3)	149 (73,8)	0,943
Son tedavinin rehberine uygun olması	67 (75,3)	161 (71,6)	0,505
Tedavi süresi			
IDSA rehberine uygun	30 (54,5)	119 (56,4)	0,805
Güncel derlemeye uygun	26 (47,3)	89 (42,2)	0,497
EHU'nun rehberine uyumu			
EHU tarafından minimal kriterlerin önerilmesi	67 (79,8)	124 (74,3)	0,334
EHU tarafından kontrol kan kültürü alımının önerilmesi	73 (86,9)	134 (80,2)	0,190
EHU tarafından TTE yapımının önerilmesi	75 (89,3)	147 (88)	0,768
EHU tarafından ardışık kan kültürü alımının önerilmesi	18 (21,4)	44 (26,3)	0,394
EHU tarafından kaynak kontrolü önerilmesi	26 (100)	98 (100)	-
EHU tarafından metastatik odak araştırılma önerisi	18 (90)	69 (98,6)	0,123
EHU tarafından ileri kardiyak inceleme önerilmesi	26 (44,1)	67 (41,4)	0,718

EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, SD: Standart deviasyon, TTE: Transtorasik ekokardiyografi,

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriye uyumunu gösteren Hosmer Lemeshow testine göre model veriye uyumlu bulundu ($p>0,05$). Çalışmada yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre CKİ (OR: 1,172, %95 GA: 1,044-1,316; $p=0,007$), qPBS (OR: 2,351, %95 GA 1,576-3,506; $p<0,001$), CRP (OR: 1,005, %95 GA: 0,991- 0,998, $p=0,012$), yoğun bakım ünitesinde yatmak (OR: 2,463, %95 GA: 1,145-5,297, $p=0,021$), HK-SAB (OR: 2,250, %95 GA 1,114-4,546; $p=0,024$) hastane içi mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (Tablo 19). Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriye uyumunu gösteren Hosmer Lemeshow testine göre model veriye uyumlu bulundu ($p>0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin yeterliliği ve uyum iyiliği incelendiğinde, hastane mortalitesini etkileyen değişkenlere göre modelin açıklama yüzdesi (Nagelkerke R^2) %47,0 olarak tespit edildi.

Tablo 18. Hastane içi mortaliteye etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR (%95 GA)*	p
CKİ	1,172 (1,044-1,316)	0,007
qPBS	2,351 (1,576-3,506)	<0,001
CRP (mg/L)	1,005 (0,991-0,998)	0,012
Prokalsitonin (µg/L)	1,000 (0,990-1,010)	0,986
Toplam tedavi süresi (gün)	1,001 (0,997-1,022)	0,124
Erkek	1,809 (0,915-3,576)	0,088
Yoğun bakım ünitesinde yatış	2,463 (1,145-5,297)	0,021
Pnömoni	2,983 (0,719-12,369)	0,132
Kronik akciğer hastalığı	1,339 (0,516-3,473)	0,549
Bakımevinde kalma	2,876 (0,760-10,886)	0,120
SVK	1,380 (0,425-4,484)	0,592
HK- SAB	2,250 (1,114-4,546)	0,024

CRP: C-Reaktif Protein, SVK: Santral venöz katater, HK- SAB: Hastane kökenli *S. aureus* bakteriyemisi

4.2.2. Otuz Günlük Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

30 günlük mortalite oranı %15,7'ydi (51). 30 günde mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması (70,29±13,09, 63,99±16,57; p=0,018), erkek cinsiyet (%78,4, %54,4; p=0,001), YBÜ yatış (%82,4, %36,9; p<0,001), kronik akciğer hastalığı (%27,5, %10,9; p=0,002) bulunma oranı, CKİ skoru ortalaması (7,35±3,01, 5,50±2,96; p<0,001) daha yüksekti. İki grup arasında APACHE II skoru benzerdi (18,27±7,99, 15,71±7,50; p=0,074). SAB risk faktörleri karşılaştırıldığında bakımevinde kalmak (%11,8, %4,4; p=0,046) dışında gruplar arasında fark yoktu. SAB kaynağı, edinim yeri, IDSA rehberi, güncel derleme risk sınıflaması ve metastatik enfeksiyon varlığı açısından iki grup benzerdi (p>0,005). Ancak ölen hastalarda pnömoniye sekonder SAB oranı daha yüksekti (%21,6, %3,6; p<0,001). 30 günlük mortalite gelişen hastalarda, SOFA (9,07±2,39, 7,66±2,95; p=0,033), PBS (3,16±2,51, 0,98±1,68; p<0,001), qPBS (2,06±1,01, 0,76±0,90; p<0,001), CRP (249,72±95,41, 217,75±106,18; p=0,049) ve prokalsitonin (19,11±34,26, 15,40±39,84; p=0,005) ortalamaları daha yüksekti. Ampirik tedavide piperasilin-tazobaktam verilme (%20,5, %8,6; p=0,029) ve 14-27 gün tedavi verilme oranı (%92,9, %64,5; p=0,003) ölen hastalarda daha yüksekti. İntravenöz tedavi süresi (14,22±5,90, 22,07±22,06; p=0,001) ölüm gelişen hastalarda daha kısaydı. Minimum 4 hafta tedavi alan (%7,1, %35,4; p=0,003), kaynak kontrolü gerekliliği olan (%29,4, %46,7; p=0,022) ve kaynak

kontrolü yapılan hasta oranı (%33,3, %75; p=0,002) 30 günlük mortalite gelişen hastalarda daha düşüktü (Tablo 20).

Tablo 19. 30 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

	Ölüm (n=51)	Sağkalım (n=274)	P
Demografik veriler			
Yaş (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	70,29±13,09 70 (27-91)	63,99±16,57 67 (19-97)	0,018
Cinsiyet			0,001
Kadın	11 (21,6)	125 (45,6)	
Erkek	40 (78,4)	149 (54,4)	
Yattığı klinik			
Dahili-cerrahi servis birimleri	8 (15,7)	125 (45,6)	<0,001
Yoğun bakım ünitesi	42 (82,4)	101 (36,9)	<0,001
Enfeksiyon hastalıkları servisi	1 (2,0)	48 (17,5)	0,004
Kronik hastalıkları			
Kardiyak hastalık	32 (62,7)	197 (71,9)	0,188
Kronik akciğer hastalığı	14 (27,5)	30 (10,9)	0,002
Diyabetes mellitus	26 (51)	109 (39,8)	0,136
Malignite	13 (25,2)	51 (18,6)	0,257
Diyaliz	10 (19,6)	63 (23)	0,595
Kronik böbrek hastalığı	17 (33,3)	86 (31,4)	0,784
Kronik nörolojik hastalık	8 (15,7)	58 (21,2)	0,372
Kronik karaciğer hastalığı	3 (5,9)	11 (4)	0,468
Romatizmal/Otoimmün hastalık	0	17 (6,2)	0,085
CKİ (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	7,35±3,01 7 (0-18)	5,50±2,96 5 (0-17)	<0,001
APACHE II skoru (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	18,27±7,99 17 (3-43)	15,71±7,50 15,50 (2-45)	0,074
SAB gelişimi için risk faktörleri			
Hemodiyaliz/ periton diyaliz kateteri	13 (25,5)	72 (26,3)	0,907
Santral venöz katater	6 (11,8)	15 (5,5)	0,116
CIED + yapay kalp kapağı	8 (15,7)	33 (12)	0,472
Eklem protezi	4 (7,8)	27 (9,9)	0,799
Yapay kalp kapağı	4 (7,8)	8 (2,9)	0,101
Bakımevinde kalma	6 (11,8)	12 (4,4)	0,046
Geçirilmiş SAB öyküsü	2 (3,9)	18 (6,6)	0,751
Geçirilmiş İE öyküsü	0	1 (0,4)	1,000
DİMK	0	3 (1,1)	1,000
SAB sınıflandırması			
Enfeksiyon edinim yerine göre			
TK- SAB	13 (25,5)	101 (36,9)	0,118
SBİ- SAB	12 (23,5)	60 (21,9)	0,797
HK-SAB	26 (51)	113 (41,1)	0,197
IDSA rehberine göre			
Non-komplike SAB	18 (35,3)	100 (36,5)	0,870
Komplike SAB	22 (43,1)	96 (35)	0,269
Sınıflandırılmayan SAB	11(21,6)	78 (28,5)	0,310
Güncel derlemeye göre			
Düşük risk	11 (21,6)	45 (16,4)	0,372
Yüksek risk	27 (52,9)	130 (47,4)	0,471
İndetermine risk	13 (25,5)	99 (36,1)	0,142

Tablo 19. (devam) 30 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Enfeksiyon kaynağına göre			
Primer bakteriyemi	35 (68,6)	194 (70,8)	0,755
Enfeksiyon odağı belirlenemeyen	30 (58,8)	137 (50)	0,286
Kİ- SAB	5 (9,8)	57 (20,8)	0,066
Sekonder bakteriyemi	16 (31,4)	80 (29,2)	0,755
Pnömoni	11 (21,6)	10 (3,6)	<0,001
CYDE	4 (7,8)	43 (15,7)	0,143
Septik artrit	1 (2)	6 (2,2)	1,000
Protez enfeksiyonu	0	7 (2,6)	0,602
Batın apsisi	0	3 (1,1)	1,000
Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve prokalsitonin değerleri			
SOFA skoru (Ortalama±SD)	9,07±2,39	7,66±2,95	0,033
(ortanca (min-max))	9 (4-14)	7 (2-16)	
PBS (Ortalama±SD)	3,16±2,51	0,98±1,68	<0,001
(ortanca (min-max))	3 (0-8)	0 (0-12)	
qPBS (Ortalama±SD)	2,06±1,01	0,76±0,90	<0,001
(ortanca (min-max))	2 (0-3)	0,5 (0-4)	
CRP (Ortalama±SD)	249,72±95,41	217,75±106,18	0,049
(ortanca (min-max) (mg/L))	276 (14-384)	229 (0-429)	
Prokalsitonin (Ortalama±SD)	19,11±34,26	15,40±39,84	0,005
(ortanca (min-max) (µg/L))	3,53 (0-160)	1,92 (0-373)	
Kan kültürü üreme özellikleri			
Bakteriyemi zamanı (gün) (Ortalama±SD)	7,60±11,94	5,88±10,31	0,355
(ortanca (min-max))	2,5 (0-53)	1 (0-60)	
Metisilin duyarlılığı			
MSSA	27 (52,9)	142 (51,8)	0,884
MRSA	24 (47,1)	132 (48,2)	0,884
Üreme zamanı (saat)			
≤ 13 saat	18 (35,3)	105 (38,6)	0,655
>13 saat	33 (64,7)	167 (61,4)	0,655
Metastatik enfeksiyonlar			
Metastatik enfeksiyonu varlığı	10 (19,6)	52 (19)	0,916
İnfektif Endokardit	7 (13,7)	33 (12)	0,737
Doğal kapak İE	6 (11,8)	22 (8)	0,413
Yapay Kapak İE	0	3 (1,1)	1,000
CİED ilişkili İE	1 (2)	8 (2,9)	1,000
Diğer metastatik odaklar	5 (9,8)	33 (12)	0,648
Psoas apsisi + spondilodiskit	2 (3,9)	16 (5,8)	0,749
Batın içi organ enfarktı	1 (2)	7 (2,6)	1,000
ÜSE	1 (2)	1 (0,4)	0,290
Septik pulmoner emboli	2 (3,9)	11 (4)	1,000
Septik kraniyal odak	1 (2)	4 (1,5)	0,577
Ateş yanıtı ve kültür negatifliği			
Ateş yanıtı (gün) (Ortalama±SD)	3,41±2,60	2,65±2,12	0,195
(ortanca (min-max))	2 (1-10)	2 (0-16)	
Ateş yanıtı ilk 72 saatte alınan	12 (70,6)	108 (87,1)	0,136
Kültür negatifliği sağlanamayan ya da görülmeyen	14 (27,5)	89 (32,7)	0,459
Kültür negatifliği ilk 72 saatte görülen	19 (51,4)	117 (63,9)	0,151
Persistan bakteriyemi	5 (13,5)	27 (14,8)	0,845
Tedavi			
Ampirik tedavi başlanma durumu	44 (86,3)	233 (85)	0,819
MRSA etkin antimikrobiyal almak	27 (61,4)	177 (76)	0,044
Teikoplanin	27 (61,4)	159 (68,2)	0,373
Vankomisin	0	15 (6,4)	0,140

Tablo 19. (devam) 30 günlük mortaliteye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Daptomisin	0	4 (1,7)	1,000
Linezolid	1 (2,3)	1 (0,4)	0,293
Piperasilin-Tazobaktam	9 (20,5)	20 (8,6)	0,029
Karbapenem grubu	2 (4,5)	3 (1,3)	0,180
3. veya 4. Kuşak sefalosporin	5 (11,4)	19 (8,2)	0,557
Sefazolin	0	4 (1,7)	1,000
Sulbaktam- ampicilin	0	9 (3,9)	1,363
Etkin tedavi başlanma zamanı (gün)	2,27±1,91	2,28±1,81	0,564
(Ortalama±SD)	1 (1-9)	2 (1-13)	
(ortanca (min-max))			
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanması	41 (83,7)	214 (82,9)	0,901
MSSA etken olanlar hastalarda			
Sefazolin alan	10 (76,9)	59 (74,7)	1,000
BL/BLI alan	3 (23)	20 (25,3)	1,000
İntravenöz tedavi süresi (gün) (Ortalama±SD)	14,22±5,90	22,07±22,06	0,001
(ortanca (min-max))	14 (3-26)	17 (3-300)	
Toplam tedavi süresi			
14-27 gün	26 (92,9)	142 (64,5)	0,003
≥28 gün	2 (7,1)	78 (35,4)	0,003
Kaynak kontrolü			
Kaynak kontrolü gerekliliği	15 (29,4)	128 (46,7)	0,022
Kaynak kontrolü yapılma durumu (n=15)	5 (33,3)	96 (75,0)	0,002
(n=128)			
Kaynak kontrolü yapılma zamanı (gün)	3,80±2,58	10,55±10,69	0,088
(Ortalama±SD)	3 (1-8)	8 (1-52)	
(ortanca (min-max))			
Kaynak kontrolü ilk 72 saatte yapılması	3 (5,8)	26 (9,5)	0,288

SD: Standart deviasyon, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II, DİMK: Damar içi madde kullanımı, SVK: Santral venöz katater, SAB: *S. aureus* bakteriyemisi, İE: İnfektif endokardit, HD: Hemodiyaliz, CIED: Kardiyak implante edilebilir cihaz, HK: Hastane kökenli, TK: Toplum kökenli, SBİ: Sağlık bakımı ilişkili, CYDE: Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, Kİ-SAB: Kateter ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, CRP: C-Reaktif Protein, MSSA: Metisin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, BL/BLI : Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü

30 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda rehber ve güncel derleme önerilerine uyum açısından karşılaştırıldı (Tablo 21). İki grup arasında EHU tarafından değerlendirilme oranları arasında anlamlı fark saptanmazken (%100; %96,7; $P=0,364$); 30 günde mortalite gelişen hastalarda daha geç EHU konsültasyonu istendiği ($3,26\pm2,19$, $2,59\pm1,91$; 0,029) ve ilk 72 saatte değerlendirilme oranının (%68, %81,4; $p=0,033$) daha düşük olduğu görüldü. İleri kardiyak inceleme yapılma oranı (%9,8, %24,5; $p=0,021$), ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal kullanma oranı (%61,4-%76; $p=0,044$) yaşayan hastalarda daha yüksekti. EHU'nun rehberine uygun önerilerde bulunmasının 30 günlük mortalite üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$)

Tablo 20. Rehber ve güncel derleme önerilerine uyumun 30 günlük mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi

	Ölüm (n=51)	Sağkalım (n=274)	P
Rehber önerilerine uygun müdahale			
Minimal değerlendirme yapılması	25 (49)	151 (55,1)	0,423
EHU tarafından değerlendirilme	51 (100)	265 (96,7)	0,364
EHU tarafından değerlendirme zamanı (gün) (Ortalama±SD)	3,26±2,19	2,59±1,91	0,029
(ortanca (min-max))	3 (1-10)	2 (1-13)	
Kan kültürü pozitifliği sonrası ilk 72 saatte	34 (68)	210 (81,4)	0,033
Kontrol kan kültürü alınma durumu	34 (66,7)	170 (62)	0,531
Ardışık kan kültürü alınma durumu	7 (13,7)	63 (23)	0,139
TTE yapılması	36 (70,6)	218 (79,6)	0,154
İleri kardiyak inceleme yapılması	5 (9,8)	67 (24,5)	0,021
Rehbere uygun de-eskalasyon yapılması	10 (38,5)	61 (50)	0,285
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak	27 (61,4)	177 (76)	0,044
Son tedavinin rehberine uygun olması (n=50)(n=264)	34 (68)	194 (73,5)	0,425
Tedavi süresi			
IDSA rehberine uygun	8 (40)	141 (57,3)	0,134
Güncel derlemeye uygun	7 (35)	108 (43,9)	0,440
EHU'nun rehberine uyumu			
EHU tarafından minimal kriterlerin önerilmesi (n=48)(n=203)	38 (79,2)	153 (75,4)	0,707
EHU tarafından kontrol kan kültürü alımının önerilmesi. (n=48)(n=203)	43 (89,6)	164 (80,8)	0,150
EHU tarafından TTE yapımının önerilmesi (n=48)(n=203)	41 (85,4)	181 (89,2)	0,465
EHU tarafından ardışık kan kültürü alımının önerilmesi (n=48)(n=203)	11 (22,9)	51 (25,1)	0,750
EHU tarafından kaynak kontrolü önerilmesi	11 (100)	113 (100)	-
EHU tarafından metastatik odak araştırılma önerisi (n=14)(n=76)	12 (85,7)	75 (98,7)	0,062
İleri kardiyak inceleme endikasyonu	34 (66,7)	201 (73,4)	0,327
EHU tarafından ileri kardiyak inceleme önerilmesi (n=33)(n=188)	14 (42,4)	79 (42)	0,966

EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, SD: Standart deviasyon, TTE: Transtorasik ekokardiyografi

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriye uyumunu gösteren Hosmer Lemeshow testine göre model veriye uyumlu bulundu ($p>0,05$). Çalışmada yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre (Tablo 22); CKİ (OR: 1,329, %95 GA: 1,059-1,668 $p=0,014$), qPBS (OR: 2,976, %95 GA: 1,513-5,854, $p=0,002$), komorbidite varlığı (OR: 11,411, %95 GA: 1,413-92,143, $p=0,022$), <28 gün tedavi almak (OR: 5,765, %95 GA: 1,042-31,891, $p=0,045$) 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin yeterliliği ve uyum iyiliği incelendiğinde, 30. gün mortalitesini etkileyen değişkenlere göre modelin açıklama yüzdesi (Nagelkerke R^2) %49,9 olarak tespit edildi.

Tablo 21. 30 günlük mortaliteye etki eden faktörler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	OR (%95 GA)*	p
CKİ	1,329 (1,059-1,668)	0,014
qPBS	2,976 (1,513-5,854)	0,002
En az bir komorbidite varlığı	11,411 (1,413-92,143)	0,022
YBÜ yatışı	3,255 (0,793-13,363)	0,101
Ardışık kan kültürü alınmaması	1,667 (0,389-7,146)	0,491
<28 gün tedavi almak	5,765 (1,042-31,891)	0,045
Minimal değerlendirme yapılmaması	1,761 (0,412-7,523)	0,445
İleri kardiyak inceleme yapılması	2,991 (0,375-7,486)	0,499
Kontrol kan kültürü alınmaması	3,764 (0,841-16,845)	0,083
Ampirik tedavide MRSA etkin tedavi başlanmaması	2,499 (0,694-9,005)	0,161
TTE yapılmaması	2,991 (0,492-18,198)	0,234
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanması	-	0,999
EHU tarafından 72 saatten sonra değerlendirilme	1,287 (0,281-5,890)	0,745
Kaynak kontrolü yapılmaması	1,484 (0,164-13,45)	0,725

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, TTE: Transtorasik ekokardiyografi, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı

4.2.3. 90 Günlük Mortaliteye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

Çalışmamızda 90 günde %32 (104) hastada mortalite gelişti. 90 günlük mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması tablo 23'te gösterilmiştir. Mortalite gelişen hastalarda daha ileri yaşta olduğu ($70,92 \pm 14,60$, $62,19 \pm 16,22$; $p < 0,001$), yoğun bakım ünitesinde yatma oranının (%72,1, %30,8; $p < 0,001$), kronik akciğer hastalığı (%19,2, %10,9; $p = 0,040$) ve malignite varlığının (%28,8, %15,4; $p = 0,004$) daha yüksek olduğu saptandı. Ölen hastaların CKİ ($7,06 \pm 2,93$, $5,19 \pm 2,92$; $p < 0,001$), APACHE II ($18,41 \pm 8,14$, $14,28 \pm 6,59$; $p = 0,002$), SOFA skoru ($8,85 \pm 2,48$, $7,20 \pm 3,04$; $p = 0,012$), PBS ($2,63 \pm 2,53$, $0,71 \pm 1,29$; $p < 0,001$), qPBS ($1,73 \pm 1,04$, $0,60 \pm 0,81$; $p < 0,001$), CRP ($243,30 \pm 102,22$, $213,09 \pm 105,23$; $p = 0,012$) ve prokalsitonin ($18,44 \pm 31,38$, $14,85 \pm 42,11$; $p = 0,001$) ortalaması daha yüksekti. Bunun dışında ölen hastalarda santral venöz kateter varlığı (%11,5, %4,1; $p = 0,011$), bakımevinde kalma öyküsü (%13,5, %1,8; $p < 0,001$), HK-SAB (%57,7, %35,7; $p < 0,001$), pnömoniye sekonder SAB (%15,4, %2,6; $p < 0,001$), ampirik tedavide PTZ kullanım oranı (%16,3, %7,9; $p = 0,034$) daha yüksekti. 90 günde sağ kalan hastalarda ise diyaliz tedavisi alma oranı (%15,4, %25,8; $p = 0,036$), TK-SAB oranı (%24, %40,3; $p < 0,001$), CYDE sekonder bakteriyemi oranı (%8,7-%17,2; $p = 0,041$), ilk 72 saatte kültür negatifliği gelişmesi ve

ilk 72 saatte etkin tedavi alma oranı (%52,1, %66,7; p=0,036, %76,5, %86,3; p=0,030), tedavi süresi günü (17,39±9,14, 27,05±31,22; p=0,002), kaynak kontrolü gerekliliği ve yapılma oranı (%31,7, %49,8; p=0,002 ve %48,5, %77,3; p=0,001) daha yüksekti.

Tablo 22. 90 günlük mortaliteye etki eden faktörler

	Ölüm (n=104)	Sağkalım (n=221)	P
Demografik veriler			
Yaş (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	70,92±14,60 73 (25-97)	62,19±16,22 64 (19-96)	<0,001
Cinsiyet			
Kadın	37 (35,6)	99 (44,8)	0,116
Erkek	67 (64,4)	122 (55,2)	
Yattığı klinik			
Dahili-cerrahi servis birimleri	25 (24)	108(48,9)	<0,001
Yoğun bakım ünitesi	75 (72,1)	68 (30,8)	<0,001
Enfeksiyon hastalıkları servisi	4 (3,8)	45 (20,4)	<0,001
Kronik hastalıklar			
Kardiyak hastalık	73 (70,2)	156 (70,6)	0,942
Kronik akciğer hastalığı	20 (19,2)	24 (10,9)	0,040
Diyabetes mellitus	43 (41,3)	92 (41,6)	0,962
Malignite	30 (28,8)	34 (15,4)	0,004
Diyaliz	16 (15,4)	57 (25,8)	0,036
Kronik böbrek hastalığı	28 (26,9)	75 (33,9)	0,205
Kronik nörolojik hastalık	25 (24)	41 (18,6)	0,251
Kronik karaciğer hastalığı	7 (6,7)	7 (3,2)	0,152
Romatizmal/Otoimmün hastalık	2 (1,9)	15 (6,8)	0,066
CKİ (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	7,06±2,93 7 (0-18)	5,19±2,92 5 (0-17)	<0,001
APACHE II skoru (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	18,41±8,14 17,5 (3-45)	14,28±6,59 14 (2-34)	0,002
SAB gelişimi için risk faktörleri			
Hemodiyaliz/ periton diyaliz kateteri	26 (25,0)	59 (26,7)	0,745
SVK	12 (11,5)	9 (4,1)	0,011
CIED + yapay kalp kapağı	16 (15,4)	25 (11,3)	0,302
Eklemler protezi	9 (8,7)	22 (10)	0,710
Yapay kalp kapağı	7 (6,7)	5 (2,3)	0,060
Bakımevinde kalma	14 (13,5)	4 (1,8)	<0,001
Geçirilmiş SAB öyküsü	4 (3,8)	16 (7,2)	0,235
Geçirilmiş İE öyküsü	0	1 (0,5)	1,000
DİMK	0	3 (1,4)	0,554
SAB sınıflandırması			
Enfeksiyon edinim yerine göre			
TK- SAB	25 (24)	89 (40,3)	0,004
SBİ- SAB	19 (18,3)	53 (24)	0,247
HK- SAB	60 (57,7)	79 (35,7)	<0,001
IDSA rehberine göre			
Non-komplike SAB	37 (35,6)	81 (36,7)	0,851
Komplike SAB	42 (40,4)	76 (34,4)	0,294
Sınıflandırılmayan SAB	25 (24)	64 (29)	0,353

Tablo 22. (devam) 90 günlük mortaliteye etki eden faktörler

Güncel derlemeye göre			
Düşük risk	20 (19,2)	36 (16,3)	0,513
Yüksek risk	52 (50)	105 (47,5)	0,675
İndetermine risk	32 (30,8)	80 (36,2)	0,337
Enfeksiyon kaynağına göre			
Primer bakteriyemi	73 (70,2)	156 (70,6)	0,972
Enfeksiyon odağı belirlenemeyen	59 (56,7)	108 (48,9)	0,186
Kİ- SAB	14 (13,5)	48 (21,7)	0,077
Sekonder bakteriyemi	31 (29,8)	65 (29,4)	0,942
Pnömoni	16 (15,4)	5 (2,6)	<0,001
CYDE	9 (8,7)	38 (17,2)	0,041
Septik artrit	2 (1,9)	5 (2,3)	1,000
Protez enfeksiyonu	0	7 (3,2)	0,102
Batın apsesi	1 (1)	2 (0,9)	1,000
Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları, CRP ve Prokalsitonin değerleri			
SOFA skoru (Ortalama±SD)	8,85±2,48	7,20±3,04	0,012
(ortanca (min-max))	9 (3-14)	6,5 (2-16)	
PBS (Ortalama±SD)	2,63±2,53	0,71±1,29	<0,001
(ortanca (min-max))	2 (0-12)	0 (0-8)	
qPBS (Ortalama±SD)	1,73±1,04	0,60±0,81	<0,001
(ortanca (min-max))	2 (0-4)	0 (0-4)	
CRP (Ortalama±SD)	243,30±102,22	213,09±105,23	0,012
(ortanca (min-max) (mg/L))	267,5 (14-429)	227 (0-390)	
Prokalsitonin (Ortalama±SD)	18,44±31,38	14,85±42,11	0,001
(ortanca (min-max) (µg/L))	3,6 (0-160)	1,74 (0-373)	
Kan kültürü üreme özellikleri			
Bakteriyemi zamani (gün) (Ortalama±SD)	8,78±11,88	4,93±9,71	0,001
(ortanca (min-max))	4 (0-60)	1 (0-54)	
Metisilin duyarlılığı			
MSSA	47 (45,2)	122 (55,2)	0,092
MRSA	57 (54,8)	99 (44,8)	0,092
Üreme zamanı (saat)	15,63±6,83	15,77±7,21	0,907
≤ 13 saat	37 (35,6)	86 (39,3)	0,523
>13 saat	67 (64,4)	133 (60,7)	0,523
Metastatik enfeksiyonlar	18 (17,3)	44 (19,9)	0,578
İnfektif endokardit	12 (11,5)	28 (12,7)	0,772
Doğal kapak İE	9 (8,7)	19 (8,6)	0,986
Yapay Kapak İE	1 (1)	2 (0,9)	1,000
CIED ilişkili İE	2 (1,9)	7 (3,2)	0,724
Diğer metastatik odaklar	9 (8,7)	29 (13,1)	0,242
Psoas apsesi + spondilodiskit	2 (1,9)	16 (7,2)	0,051
Batın içi organ enfarkti	3 (2,9)	5 (2,3)	0,714
ÜSE	1 (1)	1 (0,5)	0,538
Septik pulmoner emboli	4 (3,8)	9 (4,1)	1,000
Septik kraniyal odak	2 (1,9)	3 (1,4)	0,657
Ateş yanıtı ve kültür negatifliği			
Ateş yanıtı (gün) (Ortalama±SD)	2,91±2,32	2,68±2,15	0,804
(ortanca (min-max))	2 (1-10)	2 (0-16)	
Ateş yanıtı ilk 72 saat	28 (80)	92 (86,8)	0,328
Ateş yanıtı >72 saat	7 (20)	14 (13,2)	0,328
Kültür negatifliği sağlanamayan ya da görülmeyen hasta sayısı	72 (32,9)	31 (29,8)	0,580
Kültür negatifliği ilk 72 saat (n=73) (n=147)	38 (52,1)	98 (66,7)	0,036
Persistan bakteriyemi (n=73)(n=147)	12 (16,4)	21 (14,1)	0,645

Tablo 22. (devam) 90 günlük mortaliteye etki eden faktörler

Tedavi			
Ampirik tedavi başlanma durumu	86 (82,7)	191 (86,4)	0,376
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak (n=86)(n=191)	61 (70,9)	145 (75,9)	0,379
Teikoplanin(n=86) (n=191)	58 (67,4)	128 (67)	0,944
Vankomisin(n=86) (n=191)	2 (2,3)	13 (6,8)	0,159
Daptomisin(n=86) (n=191)	0	4 (2,1)	0,314
Linezolid(n=86) (n=191)	1 (1,2)	1 (0,5)	0,525
Piperasilin-Tazobaktam (n=86) (n=191)	14 (16,3)	15 (7,9)	0,034
Karbapenem grubu (n=86) (n=191)	3 (2,5)	2 (1)	0,175
3. veya 4. Kuşak sefalosporin (n=86) (n=191)	8 (9,3)	16 (8,4)	0,800
Sefazolin (n=86) (n=191)	0	4 (2,1)	0,314
Sulbaktam- ampisilin (n=86) (n=191)	0	9 (4,7)	0,061
Etkin tedavi başlanma zamanı (gün) (Ortalama±SD)	2,49±1,84	2,18±1,82	0,126
(ortanca (min-max))	2 (1-9)	2 (1-13)	
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanan (n=205, 102)	78 (76,5)	177 (86,3)	0,030
MSSA etken olanlarda (n=24, 68)			
Sefazolin alan	15 (66,7)	54 (77,9)	0,273
BL/BLI alan	8 (33,3)	15 (22,1)	0,273
İntravenöz tedavi süresi (gün) (Ortalama±SD)	16,79±8,89	22,80±24,11	0,126
(ortanca (min-max))	15 (3-54)	16,50 (3-300)	
	17,39±9,14	27,05±31,22	0,002
Toplam tedavi süresi (n=72) (n=176)	15 (3-54)	17 (3-300)	
14-27 gün			
≥28 gün	57 (79,2)	111 (63,1)	0,014
	15 (20,8)	65 (35,9)	0,014
Kaynak kontrolü			
Kaynak kontrolü gerekliliği (n=104) (n=221)	33 (31,7)	110 (49,8)	0,002
Kaynak kontrolü yapılması n=(33) (n=110)	16 (48,5)	85 (77,3)	0,001
Kaynak kontrolü zamanı (gün) (n=16) (n=84)	8,94±10,76	10,45±10,54	0,436
(Ortalama±SD)	5 (1-44)	8,5 (1-52)	
(ortanca (min-max))			
Kaynak kontrolü ilk 72 saatte yapılması	5 (4,8)	24 (10,8)	0,347

SD: Standart deviasyon, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, CRP: C-Reaktif Protein, DİMK: Damar içi madde kullanımı, SVK: Santral venöz katater, SAB: *S. aureus* bakteriyemisi, İE: İnfektif endokardit, HD: Hemodiyaliz, CIED: Kardiyak implante edilebilir cihaz, HK: Hastane kökenli, TK: Toplum kökenli, SBİ: Sağlık bakımı ilişkili, CYDE: Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, Kİ-SAB: Kateter ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, MSSA: Metisin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, BL/BLI : Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü

90 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda rehber ve güncel derleme önerilerine uyum açısından karşılaştırıldı (Tablo 24). İki grup arasında EHU tarafından değerlendirilme oranları arasında anlamlı fark saptanmazken (%100-%95; p=0,062), 90 günde mortalite gelişen hastalarda EHU konsültasyonunun daha geç (3,10±1,99, 2,50±1,92; p=0,004) istendiği tespit edildi. 90 günde sağ kalan hastalarda EHU tarafından ilk 72 saatte değerlendirilme oranı (%67,6-%85; p=0,001), ardışık kan kültürü alınma oranı (%13,5,

%25,3; p=0,015), ileri kardiyak inceleme yapılma oranı (%14,4, %25,8; p=0,021) daha yüksekti.

Minimal değerlendirme yapılması (p=0,204), rehberine uygun kontrol kan kültürü alınması (p=0,945), TTE yapılması (p=0,713), ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak (p=0,565), rehberine uygun son tedavinin verilmesi (p=0,744) ve rehberlere uygun sürede tedavi verilmesi (p=0,063, p=0,258) ile 90 günlük mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup EHU'nun rehberine uygun önerilerde bulunmasının da 90 günlük mortalite üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 23. Rehber önerileri ve EHU'nun rehberine uyumunun 90 günlük mortalite üzerine etkisi

	Ölüm (n=104)	Sağkalım (n=221)	P
Rehber önerilerine uygun müdahale			
Minimal değerlendirme yapılması(n=104)(n=221)	51 (49)	125 (56,6)	0,204
EHU tarafından değerlendirilme	104 (100)	212 (95,9)	0,062
EHU tarafından değerlendirme zamanı (gün) (Ortalama±SD) (ortanca (min-max))	3,10±1,99 3 (1-10)	2,50±1,92 2 (1-13)	0,004
Kan kültürü pozitifliği ilk 72 saatte (n=102)(n=206)	69 (67,6)	175 (85)	<0,001
Kontrol kan kültürü alınma durumu	65 (62,5)	139 (62,9)	0,945
Ardışık kan kültürü alınma durumu	14 (13,5)	56 (25,3)	0,015
TTE yapılması	80 (76,9)	174 (78,7)	0,713
İleri kardiyak inceleme yapılması	15 (14,4)	57 (25,8)	0,021
Rehberine uygun de-eskalasyon yapılması	17 (37,8)	54 (52,4)	0,101
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak	69 (75,8)	135 (72,6)	0,565
Son tedavinin rehberine uygun olması	76 (73,6)	152 (72)	0,744
Tedavi süresi rehberine uygun olması			
Rehberine uygun süre	31 (46,3)	118 (59,3)	0,063
Güncel derlemeye uygun süre	25 (37,3)	90 (45,2)	0,258
Kaynak kontrolü yapılması	16 (48,5)	85 (77,3)	0,001
EHU'nun rehberine uyumu			
EHU tarafından minimal kriterlerin önerilmesi (n=48)(n=203)	76 (79,2)	115 (74,2)	0,369
EHU tarafından kontrol kan kültürü alınmasının önerilmesi. (n=48)(n=203)	83 (86,5)	124 (80)	0,191
EHU tarafından TTE yapımının önerilmesi (n=48)(n=203)	85 (88,5)	137 (88,4)	0,970
EHU tarafından ardışık kan kültürü alınmasının önerilmesi (n=48)(n=203)	18 (18,8)	44 (28,4)	0,085
EHU tarafından kaynak kontrolü önerilmesi	24 (100)	100 (100)	-
EHU tarafından metastatik odak araştırılma önerisi (n=22)(n=68)	20 (90,9)	67 (98,5)	0,147
İleri kardiyak inceleme endikasyonu	65 (62,5)	170 (76,9)	0,007
EHU tarafından ileri kardiyak inceleme önerilmesi (n=63)(n=158)	29 (46)	64 (40,5)	0,453

EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, SD: Standart deviasyon, TTE: Transtorasik ekokardiyografi

Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin veriye uyumunu gösteren Hosmer Lemeshow testine göre model veriye uyumlu bulundu ($p>0,05$). Çalışmada yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre (Tablo 25), CKİ (OR: 1,228, %95 GA: 1,088-1,386, $p=0,001$), qPBS (OR: 2,313, %95 GA: 1,529-3,501, $p<0,001$), CRP (OR: 1,004, %95 GA: 1,001-1,008, $p=0,021$), YBÜ yatışı (OR: 2,567, %95 GA: 1,203-5,481, $p=0,015$) ve bakımevinde kalma (OR: 5,776, %95 GA: 1,296-25,746, $p=0,021$) 90. gün mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinin yeterliliği ve uyum iyiliği incelendiğinde, 90. gün mortalitesini etkileyen değişkenlere göre modelin açıklama yüzdesi (Nagelkerke R^2) %51,4 olarak tespit edildi (Tablo 25).

Tablo 24. 90 günlük mortalite üzerine etki eden faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	OR (%95 GA)	p
YBÜ yatışı	2,567 (1,203-5,481)	0,015
Kronik akciğer hastalığı	1,016 (0,390-2,642)	0,975
CKİ	1,228 (1,088-1,386)	0,001
qPBS	2,313 (1,529-3,501)	<0,001
CRP (mg/L)	1,004 (1,001-1,008)	0,021
Prokalsitonin (µg/L)	1,002 (0,992-1,011)	0,750
Bakımevinde kalma	5,776 (1,296-25,746)	0,021
HK- SAB	1,835 (0,739-4,561)	0,191
Pnömoni	1,014 (0,261-3,945)	0,984
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanmaması	1,898 (0,712-5,057)	0,200
Toplam tedavi süresi (gün)	0,986 (0,957-1,016)	0,341

CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, CRP: C-Reaktif Protein, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, HK-SAB: Hastane kökenli *S. aureus* bakteriyemisi

4.3. ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİ İLE DİĞER KLİNİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastaların yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($60,99\pm15,26$, $65,69\pm16,31$; $p=0,03$). Enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastalarda malignite görülme oranı istatistiksel anlamlı yüksek iken (%8,1, %21,7; $p=0,028$); kronik böbrek hastalığı (%51,0, %28,2; $p=0,002$) ve diyaliz tedavisi (%48,9, %17,1; $p<0,001$) oranları enfeksiyon hastalıkları servisinde yatanlarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Yatış klinik hastalık ağırlık

skorlamaları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark tespit edilmedi (CKİ; $p=0,332$, APACHE II; $p=0,067$)

SAB risk faktörleri açısından iki grubun karşılaştırılmasında, geçirilmiş SAB öyküsü (%16,3, %4,3; $p=0,005$) ve hemodiyaliz ya da periton diyaliz kateteri varlığı (%44,8, %22,8; $p=0,001$) enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda daha yüksekti. Primer (%77,5, %69,2; $p=0,238$) ve sekonder (%22,4, %30,7; $p=0,238$) SAB oranları iki grupta benzerdi ancak Kİ-SAB oranı (%40,8, %15,2; $p<0,001$) enfeksiyon hastalıkları servisinde, odağı saptanamayan SAB (%36,7-%54; $p=0,026$) oranı ise enfeksiyon servisi dışında yatan hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. TK-SAB iki grup arasında benzer oranlardayken (%42,9, %33,7; $p=0,216$), SBİ-SAB oranı (%53,1, %16,6; $p<0,001$) enfeksiyon hastalıkları servisinde, HK-SAB oranları (%4,1, %49,6; $p<0,001$) ise enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastalarda daha yüksek orandaydı. Bakteriyemi günü SOFA skoru ($6,00\pm1,73$, $8,40\pm2,80$; $p=0,054$), PBS ($1,67\pm0,58$, $3,54\pm2,62$; $p=0,063$) benzerken qPBS ($0,43\pm0,65$, $1,05\pm1,06$; $p<0,001$) ortalaması enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastalarda daha yüksekti. Metastatik enfeksiyon saptanma oranı enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (%30,6-%17; $p=0,026$). İE iki grup arasında benzer oranlardayken (%20,4-%10,9; $p=0,061$), psoas apsesi ve spondilodiskit (%14,3, %4; $p=0,010$) oranları enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda daha yüksek orandaydı. Enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastalarda bakteriyemi zamanı ($7,16\pm11,17$, $0,47\pm1,32$; $p<0,001$) daha geç ve MRSA oranları (%51,1-%30,6; $p=0,008$) daha yüksekti. İki grup arasında ilk 72 saatte ateş yanıtı alınması (%93,8, %82,6; $p=0,161$), ilk 72 saatte kültür negatifliği (%65,9, %60,9; $p=0,555$) görülmesi ve persistan bakteriyemi oranları (%14,6, %14,5; $p=0,986$) açısından anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ampirik tedavi başlanma oranları benzerken (%93,6, %83,7; $p=0,064$), ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal başlanma (%87-%71,9; $p=0,032$), MSSA etken olan hastalarda sefazolin verilme oranları (%90,2, %70; $p=0,048$) enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda daha yüksekti. Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda etkin tedavi başlanma süresi daha kısayken ($1,71\pm1,43$, $2,39\pm1,88$; $p=0,003$), intravenöz tedavi süreleri daha uzundu ($25,16\pm18,17$, $20,01\pm20,91$; $p=0,002$).

Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda kaynak kontrolü gerekliliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek (%81,6, %37,3; $p<0,001$) ancak kaynak kontrolü sağlanma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (%77,5, %68; $p=0,261$). Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda kaynak kontrolünün daha geç sağlandığı tespit edildi ($13,13\pm10,39$, $8,90\pm10,40$; $p=0,004$).

Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastaların toplam yatış süresi ortalama $26,12\pm16,49$ günken, enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastaların toplam yatış süresi ortalaması $35,16\pm24,14$ gün olarak hesaplanmıştır ($p=0,008$). Enfeksiyon servisi dışında yatan hastalarda 30 günlük mortalite (%2- %18,1; $p=0,004$) ve 90 günlük mortalite oranları (%8,1-%36,2; $p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Taburculuk oranları enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (%91,8, %68,8; $p=0,001$). Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda 90 gün içinde rekürren SAB oranı %15,6 iken enfeksiyon servisi dışında yatan hastalarda oran %3,6 olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı hesaplanmıştır ($p=0,015$).

Tablo 25. Enfeksiyon hastalıkları servisi ile diğer servisler ve YBÜ’de yatan hastaların karşılaştırılması

	Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalar (n=49)	Enfeksiyon servisi dışı yatan hastalar (dahili-cerrahi servis birimleri ve yoğun bakım ünitesi) (n=276)	P
Yaş (Ortalama $\pm$ SD) (ortanca (min-max))	60,99 $\pm$ 15,26	65,69 $\pm$ 16,31	0,030
Cinsiyet			
Kadın	%38,8 (19)	%42,4 (117)	0,636
Erkek	%61,2 (30)	%57,6 (159)	
Kronik Hastalıklar			
Kardiyak hastalık	36 (73,5)	193 (69,9)	0,617
Kronik akciğer hastalığı	3 (6,1)	41 (15,2)	0,100
Diyabetes mellitus	24 (48,9)	111 (40,2)	0,251
Malignite	4 (8,1)	60 (21,7)	0,028
Diyaliz	24 (48,9)	49 (17,17)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	25 (51,0)	78 (28,2)	0,002
Kronik nörolojik hastalık	6 (12,2)	60 (21,7)	0,128
Kronik karaciğer hastalığı	2 (4)	12 (4,3)	1,000
Romatizmal/Otoimmün hastalık	5 (10,2)	12 (4,3)	0,152
CKİ (Ortalama $\pm$ SD) (ortanca (min-max))	2,72 $\pm$ 0,58	6,79 $\pm$ 3,13	0,322
APACHE II skoru (Ortalama $\pm$ SD) (ortanca (min-max))	21,00 $\pm$ 4,58 20 (17-26)	18,83 $\pm$ 7,95 18 (2-43)	0,067

Tablo 25. (devam) Enfeksiyon hastalıkları servisi ile diğer servisler ve YBÜ’de yatan hastaların karşılaştırılması

SAB gelişim için risk faktörleri			
Hemodiyaliz/ periton diyaliz kateteri	22 (44,8)	63 (22,8)	0,001
SVK	1 (2)	20 (7,2)	0,221
CIED	3 (6,1)	30 (10,8)	0,443
Eklem protezi	7 (14,2)	24 (8,6)	0,287
Yapay kalp kapağı	2 (4)	10 (3,6)	0,699
Bakımevinde kalma	2 (4)	16 (5,7)	1,000
Geçirilmiş SAB öyküsü	8 (16,3)	12 (4,3)	0,005
Geçirilmiş İE öyküsü	1 (2)	0	0,151
DİMK	1 (2)	2 (0,7)	0,389
SAB sınıflandırması			
Enfeksiyon edinim yerine göre			
TK- SAB	21(42,9)	93 (33,7)	0,216
SBİ- SAB	26 (53,1)	46 (16,6)	<0,001
HK- SAB	2 (4,1)	137 (49,6)	<0,001
IDSA rehberine göre			
Non-komplike SAB	20 (40,8)	98 (35,5)	0,476
Komplike SAB	23 (46,3)	95 (34,4)	0,093
Sınıflandırılmayan SAB	6 (12,2)	83 (30,1)	0,010
Güncel derlemeye göre			
Düşük risk	8 (16,3)	48 (17,4)	0,865
Yüksek risk	27 (55,1)	130 (47,1)	0,302
İndetermine risk	14 (28,6)	98 (35,5)	0,346
Enfeksiyon kaynağına göre			
Primer bakteriyemi			
Odak saptanamayan bakteriyemi	38 (77,5)	191 (69,2)	0,238
Kİ- SAB	18 (36,7)	149 (54)	0,026
Kİ- SAB	20 (40,8)	42 (15,2)	<0,001
Sekonder bakteriyemi			
Pnömoni	11 (22,4)	85 (30,7)	0,238
CYDE	0	21 (7,6)	0,054
Septik artrit	4(8,2)	43 (15,6)	0,174
Protez enfeksiyonu	1 (2)	6 (2,2)	1,000
Batın apsesi	3 (6,1)	4 (1,4)	0,073
ÜSE	1 (2)	2 (0,7)	0,389
ÜSE	0	5 (1,8)	1,000
Osteomyelit	1 (2)	1 (0,4)	0,279
SSS enfeksiyonu	0	1 (0,4)	1,000
Bakteriyemi günü klinik hastalık ağırlık skorları			
SOFA skoru (Ortalama±SD)	6,00±1,73	8,40±2,80	0,054
(ortanca (min-max)	5 (5-8)	8,5 (2-16)	
PBS (Ortalama±SD)	1,67±0,58	3,54±2,62	0,063
(ortanca (min-max)	2 (1-2)	3 (0-12)	
qPBS (Ortalama±SD)	0,43±0,65	1,05±1,06	<0,001
(ortanca (min-max)	0 (0-2)	1 (0-4)	
Kan kültürü üreme özellikleri			
Bakteriyemi zamanı (gün) (Ortalama±SD)	0,47±1,32	7,16±11,17	<0,001
(ortanca (min-max)	0 (0-8)	2 (0-60)	
Metisilin duyarlılığı			
MSSA	34 (69,3)	135 (48,9)	0,008
MRSA	15 (30,6)	141(51,1)	0,008
Üreme zamanı (saat)			
≤ 13 saat	27 (56,3)	96 (34,9)	0,005
>13 saat	21 (43,7)	179 (65,1)	0,005

Tablo 25. (devam) Enfeksiyon hastalıkları servisi ile diğer servisler ve YBÜ’de yatan hastaların karşılaştırılması

Metastatik enfeksiyonlar	15 (30,6)	47 (17,0)	0,026
İnfektif Endokardit	10 (20,4)	30 (10,9)	0,061
Doğal kapak İE	7 (14,3)	21 (7,6)	0,162
Yapay Kapak İE	2 (4,1)	1 (0,4)	0,061
CIED ilişkili İE	1(2)	8 (2,9)	1,000
Diğer metastatik odaklar	10 (20,4)	28 (10,1)	0,039
Psoas apsesi + spondilodiskit	7 (14,3)	11 (4)	0,010
Batın içi organ enfarktı	3 (6,1)	5 (1,8)	0,104
ÜSE	1 (0,4)	1 (2)	0,279
Septik pulmoner emboli+ kaviter lezyon	1 (2)	12 (4,3)	0,700
Septik kraniyal odak	1(2)	4 (1,4)	0,561
Ateş yanıtı ve kültür negatifliği			
Ateş yanıtı ilk 72 saat	30 (93,8)	90 (82,6)	0,161
Ateş yanıtı >72 saat	2 (6,2)	19 (17,4)	0,161
Kültür negatifliği sağlanamayan ya da görülmeyen hasta sayısı	7 (14,2)	96 (34,8)	0,005
Kültür negatifliği ilk 72 saatte görülen	27 (65,9)	109 (60,9)	0,555
Persistan bakteriyemi	6 (14,6)	26 (14,5)	0,986
Tedavi			
Ampirik tedavi başlanma durumu	46 (93,6)	231 (83,7)	0,064
Ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal almak	40 (87)	166 (71,9)	0,032
Teikoplanin	32 (69,6)	154 (66,7)	0,702
Vankomisin	5 (10,9)	10 (4,3)	0,083
Daptomisin	3 (6,5)	1 (0,4)	0,015
Linezolid	0	2 (0,9)	1,000
Piperasilin-Tazobaktam	3 (6,5)	26 (11,3)	0,437
Karbapenem grubu	0	5 (2,2)	0,594
3. veya 4. Kuşak sefalosporin	0	24 (10,4)	0,019
Sefazolin	1 (2,2)	3 (1,3)	0,518
Sulbaktam- ampisilin	2 (4,3)	7 (3)	0,647
Etkin tedavi başlanma zamanı (gün) (Ortalama±SD)	1,71±1,43	2,39±1,88	0,003
(ortanca (min-max))	1 (1-9)	2 (1-13)	
Etkin tedavi ilk 72 saatte başlanması	45 (91,8)	210 (81,4)	0,074
MSSA etken olanlarda			
Sezol alan	20 (90,2)	49 (70)	0,048
BL/BLI alan	2 (9,1)	21 (30)	0,048
İntravenöz tedavi süresi (gün) (Ortalama±SD)	25,16±18,17	20,01±20,91	0,002
(ortanca (min-max))	21 (7-120)	15 (3-300)	
Toplam tedavi süresi			
14-27 gün	24 (52,2)	144 (71,3)	0,012
≥28 gün	22 (47,8)	58 (28,7)	0,012
Kaynak kontrolü			
Kaynak kontrolü gerekliliği	40 (81,6)	103 (37,3)	<0,001
Kaynak kontrolü yapılma durumu	31 (77,5)	70 (68)	0,261
Kaynak kontrolü ilk 72 saatte yapılması	2 (100)	27 (100)	-
Kaynak kontrolü zamanı (gün) (Ortalama±SD)	13,13±10,39	8,90±10,40	0,004
(ortanca (min-max))	10 (1-50)	5 (1-52)	

Tablo 25. (devam) Enfeksiyon hastalıkları servisi ile diğer servisler ve YBÜ’de yatan hastaların karşılaştırılması

Klinik sonuçlar			
Toplam yatış süresi (gün) (Ortalama±SD)	26,12±16,49	35,16±24,14	0,008
(ortanca (min-max))	20 (6-72)	28 (5-156)	
30. gün mortalite	1 (2,0)	50 (18,1)	0,004
90. gün mortalite	4 (8,1)	100 (36,2)	<0,001
Taburcu olma	45(91,8)	190 (68,8)	0,001
90 gün içinde rekürrens	7 (15,6)	10 (3,6)	0,015
Persistan bakteriyemi	6 (14,6)	26 (14,5)	0,986

SD: Standart deviasyon, CKİ: Charlson Komorbidite İndeksi, APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu II, DİMK: Damar içi madde kullanımı, SVK: Santral venöz katater, SAB: *S. aureus* bakteriyemisi, HD: Hemodiyaliz, CIED: Kardiyak implante edilebilir cihaz, HK: Hastane kökenli, TK: Toplum kökenli, SBİ: Sağlık bakımı ilişkili, CYDE: Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, Kİ-SAB: Kateter ilişkili *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi, ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme, PBS: Pitt bakteriyemi skoru, qPBS: qPitt bakteriyemi skoru, MSSA: Metisin duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, BL/BLI : Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü

Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda; minimal değerlendirme yapılma (%81,6, %49,3; p<0,001), kontrol kan kültürü alınma (%85,7, %58,7; p<0,001), ardışık kan kültürü alınma (%46,9, %17,0; p<0,001) oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ayrıca Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatan hastalarda tedavi süresinin IDSA (%76,1, %51,8; p=0,003) ve güncel derlemeye göre uygun (%58,7, %40; p=0,020) olma oranı da istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Tablo 26. Rehber önerilerine uyumun enfeksiyon servisi ve diğer birimler ile karşılaştırılması

	Enfeksiyon hastalıkları servisi (n=49)	Enfeksiyon servisi dışı yatan hastalar (n=276)	P
Rehber önerilerine uygun müdahale			
Minimal değerlendirme yapılması	40 (81,6)	136 (49,3)	<0,001
Kontrol kan kültürü alınması	42 (85,7)	162 (58,7)	<0,001
Ardışık kan kültürü alınması	23 (46,9)	47 (17,0)	<0,001
TTE yapılması	46 (93,9)	208 (75,4)	0,004
Rehbere uygun de-eskalasyon yapılması(n=31)(n=117)	18 (58,1)	53 (45,3)	0,206
Son tedavinin rehberine uygun olması	38 (77,6)	190 (71,7)	0,399
Tedavi süresi rehberine uygunluğu	35 (76,1)	114(51,8)	0,003
IDSA rehberine uygun (n=46)(n=220)	27 (58,7)	88 (40)	0,020
Güncel derlemeye uygun (n=46)(n=220)			
Kaynak kontrolü yapılması(n=40)(n=103)	31 (77,5)	70 (68)	0,261

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

Tablo 27. EHU tarafından konsültasyon önerileri ve önerilerin yapılma oranlarının değerlendirilmesi*

	EHU Tarafından Önerildi	Uygulanma oranı (Önerilenlerin içinde)
Kontrol kan kültürü alınması	207 (82,5)	153 (73,9)
Ardışık kan kültürü alınması	62 (24,7)	40 (64,5)
TTE yapılması	222 (88,4)	205 (92,3)
Deeskalasyon uygulanması	71 (48,0)	71 (100)
Uygun son tedavinin uygulanması	228 (72,6)	228 (100)
Uygun tedavi süresi uygulanması		
IDSA' ya göre	149 (56,0)	141 (94,6)
Kaynak kontrolünün sağlanması (n=100)	85 (85)	68 (80)
İleri kardiyak inceleme (n=174)	72 (41,4)	47 (65,2)
Metastatik odak araştırılması (n=65)	64 (98,5)	47 (73,4)

EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı *Enfeksiyon servisi dışında yatışı olan ve *S. aureus* tiplendirilmesi sonrası EHU tarafından değerlendirilen hastalar dahil edilmiştir

5. TARTIŞMA

SAB hastalarında mortalite oranları antibiyotik öncesi dönemde %75-83 civarında saptanırken antimikrobiyallerin uygulanmaya başlamasıyla birlikte mortalite oranlarında büyük oranlarda düşüş görülmüştür [30]. Günümüzde ise etkin antimikrobiyallere ve yönetim stratejilerine rağmen 30 günlük mortalite %10-30 gibi farklı oranlarda bildirilmiştir [136]. Bizim çalışmamızda ise 30 ve 90 günlük mortalite oranları sırasıyla; %15,7, %32, hastane içi mortalite ise %27 olarak saptanmıştır. Mortalite ile ilgili çalışmalarda genellikle ilk iki günde veya ampirik antimikrobiyal tedavi başlanana kadar hayatını kaybeden hastalar çalışmadan dışlanmış. Bizim çalışmamızda SAB yönetiminin mortalite üzerindeki etkisinin görülebilmesi amacıyla bakteriyemi ilk 7 günü içerisinde hayatını kaybeden 83 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalarda dahil edildiğinde mortalite oranlarımız tekrar hesaplandığında; 30 ve 90 günlük mortalite oranı sırasıyla %24,9, %41,2; hastane içi mortalite oranı ise %36,9 olarak hesaplanmıştır. Bai ve ark tarafından SAB hastalarının değerlendirildiği meta-analizde 341 çalışma değerlendirilmiş olup 30 ve 90. gün mortaliteleri oranları sırasıyla %18,1 ve %27 olarak saptanmıştır [36]. Literatür incelendiğinde yapılan farklı çalışmalarda 30 günlük mortalite oranları %13,5- %23,7; 90 günlük mortalite oranları %32 civarında bulunmuştur [137], [138], [139], [140], [141], Araştırmamızda mortalite oranlarının diğer çalışmalara kıyasla yüksek saptanmasının en önemli nedeni YBÜ yatışı olan hasta popülasyonunun fazlalığı, HK-SAB ile takip edilen hasta sayısının yüksekliği ve çalışmalar arasındaki dışlama kriterlerinin farklılık göstermesi olduğunu düşündük.

Çalışmamızda ileri yaş ile hastane içi mortalite ($p=0,001$), 30 günlük mortalite ($p=0,018$) ve 90 günlük mortalite ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaş ve CKI değişkenleri arasında yüksek korelasyon saptandığı için, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde birlikte modele dahil edilmemiştir. Literatürde yaş ve mortalite ilişkisini inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmaların büyük bir kısmında ileri yaştaki hastalarda SAB mortalitesinin arttığı ortaya konulmuştur [138], [139], [141], [142], [143], [144], [145], [146], [147]. Bu çalışmalarda ileri yaşa sahip hastalarda artan mortalitenin sebebi açıkça ortaya

konulamamış olup yaşa bağlı olarak eşlik eden komorbid durumlar, yabancı cisim mevcudiyetindeki artış gibi risk faktörlerinin buna sebep olabileceği belirtilmiştir [30], [148], [149]. Yahav ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SAB ile takipli ileri yaşa sahip hastalarda ölüm oranları daha yüksek saptanmasının (OR:0,507, %95 GA 1,0–1,05, $p<0,001$) gerekçesi olarak ileri yaşlarda daha az tanısal tetkik yapılması ve EHU'ya danışılma oranlarındaki düşüklük olarak gösterilmiştir [142]. Tacconelli ve ark yaptığı benzer komorbid durumlar ve benzer SAB yönetim müdahalelerinin uygulandığı hastalar <65 yaş, ≥65 yaş olarak iki gruba ayrılmış ve >65 yaş hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (OR: 4,1 %95 GA:1,4-14; $p<0,01$) [150]. 2012 yılındaki derlemede ise karıştırıcı faktörlerin ayarlanması halinde dahi yaş, mortalite için risk faktörü olarak belirlenmiştir [30].

SAB ile takipli hastalarda cinsiyetin mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı 89 çalışmayı kapsayan 2024 yılında yayınlanmış meta-analiz sonuçlarına göre kadın cinsiyetin mortaliteyi %18 artırdığı tespit edilmiştir. Bu ilişkisinin sebebi net bir şekilde ortaya konulamamış olsa da kadın hastaların hastaneye başvuru zamanının daha geç olması, bölgesel farklılık gösterse de kadın hastalarda tanısal tetkiklerin daha az uygulanması, antimikrobiyal tedavi sürelerinin daha kısa olması ve daha az invaziv işlem uygulanması ile ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır [151]. Meta-analizde, kadın cinsiyetin mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olsa da (klinik ağırlık durumu ve tedavi seçimleri gibi karıştırıcı faktörler için ayarlama yapılsa dahi), literatürde çalışmamızla benzer şekilde cinsiyet ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [139], [152], [153], [154].

CKİ, Charlson ve ark tarafından mortalite üzerinde etkisi olacağı düşünülen hastalıkların puanlandığı, bir yıllık sağkalımı öngören en yaygın kullanılan skorum sistemidir [155]. Çalışmamızda yüksek CKİ'ye sahip hastalarda, hastane içi mortalite, 30. gün ve 90. gün mortalite daha yüksek oranda görülmüş olup çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de yüksek CKİ puanlarının risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Literatür irdelendiğinde bizim çalışmamızın bulguları ile uyumlu bir şekilde yüksek CKİ puanına sahip hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda araştırma bulunmaktadır [137], [139], [141], [142], [144], [148], [156].

Çalışmamızda YBÜ yatışı olan 143 (%44) hasta tespit edilmiş olup; 30. ve 90. gün ve hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de YBÜ yatışı varlığı hastane içi ve 90 günlük mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, hem Guillet ve ark. hem de Yılmaz ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, SAB ile izlenen hastalarda YBÜ yatışının, 30 günlük mortaliteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Bunun öncelikle sebebinin YBÜ yatış sürelerimizin uzun olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü [141], [157]. Willekens ve ark tarafından yapılan araştırmada ise YBÜ yatışı varlığı tek değişkenli analizde mortalite öngördürücü faktör olarak bulunurken; çok değişkenli analizde risk faktörü olarak saptanmamıştır [156].

Çalışmamızda hastalık ağırlığının tahmininde kullanılan skorlamalardan bir diğeri ise qPBS'dir. 30 günlük mortalite sonuçları değerlendirildiğinde ölen hastalarda qPBS ortalaması $2,06 \pm 1,01$ iken, yaşayan hastalarda $0,76 \pm 0,90$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde de qPBS yüksekliği, 30 günlük mortalite açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 2,9 %95 CI:1,513-5,854; $p=0,002$).

Bugüne kadar qPBS çoğunlukla gram negatif bakteriyemilerde kullanılmış olsa da SAB olgularında mortalite ile ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. qPBS'nin mortaliteyi etkilediği, özellikle qPBS'nin ≥ 2 puan olmasının mortalite riskini yaklaşık 3 kat artırdığı saptanmıştır [158], [159], [160].

Edinim yerine göre bakteriyemileri sınıflandırdığımızda hastaların %35,1'i TK-SAB, %22,1'i SBİ-SAB, %42,8'i ise HK-SAB olarak saptanmıştır. Literatür incelendiğinde TK-SAB oranlarının %19,3-%63,9; SBİ-SAB oranlarının %17,6-%36,1; HK-SAB oranlarının ise %36,1-%55,7 arasında değiştiği izlendi [137], [138], [140], [141], [156], [161]. Literatür ile kıyaslandığında SBİ-SAB ve HK-SAB oranlarının benzer olduğu çalışmalar olduğu gibi HK-SAB ve SBİ-SAB oranlarımızın diğer çalışmalara kıyasla belirgin yüksek olduğu çalışmalar da mevcuttur. Bu farklılıkların bir nedeni olarak, çalışmalardaki tanımlamaların değişiklik göstermesi olabileceği düşünülmüştür. Örneğin, İsviçre çalışmasında ve ülkemizden Yılmaz ve ark tarafından gerçekleştirilen çalışmada, SBİ-SAB hastalarının TK-SAB olarak

sınıflandırılması, TK-SAB olgularının daha yüksek olmasına yol açmıştır. Ayrıca, merkezler arasında bu oranların farklılık göstermesi, her merkezin kapsamının, yatak kapasitesinin ve bulunduğu bölgenin farklılığı gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Merkezimizin dördüncü basamak sağlık hizmeti vermesi, uzun süreli yatışlar sebebiyle nozokomiyal enfeksiyon oranlarımızın yüksek olması ve bölgedeki diğer merkezlerden çok sayıda hasta sevki gerçekleştirilmesinin HK-SAB oranlarımızın yüksek olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

TK-SAB ile takipli hastalarda, genellikle uzun süreli bakteriyemi periyodunun olması, daha geç tanı alması ve uygun ampirik tedavinin gecikmesi nedeniyle metastatik enfeksiyon varlığının HK-SAB'a kıyasla daha yüksek olduğu bildirilen çok sayıda çalışma vardır [162][40], [161], [163], [164]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak metastatik enfeksiyon saptanan hastaların büyük bir kısmının TK-SAB'dır (%61,3- 28,9; $p<0,001$). Güncel veriler doğrultusunda Kouijzer ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmada düşük riskli hasta kriterlerinden biri olarak TK-SAB'ın bulunmaması şart koşulmuştur. Çalışmamızın bulguları da bu güncel sınıflandırmadaki kriteri destekler niteliktedir.

TK-SAB ile takip edilen hastalarda daha yüksek oranda metastatik enfeksiyon saptanması ve bakteriyemi süresinin daha uzun olmasının bu grupta mortalite oranlarını artıracak beklenirse de literatürde HK-SAB ile takipli hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [144], [137], [136], [165], [166]. Bu durum hastanede yatan hastalarda altta yatan komorbid durumların daha fazla, YBÜ yatış öyküsünün olmasına bağlanmış. Bizim çalışmamızda enfeksiyon edinim yerinin mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda metastatik enfeksiyonu olan hastalarda ve İE ile takipli hastalarda mortalite oranlarının da beklenenin aksine yüksek olmamasının bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda SAB ile takip edilen hastalarda metisilin direnci oranımız %48 olarak saptanmış olup dünya verileri ve ülkemiz verileri ile kıyaslandığında metisilin direnç oranımız oldukça endişe verici görünmektedir. Ülkemiz de dahil olmak üzere 45 ülkeden 20 yıllık (1997-2016) verilerin toplandığı ve metisilin direnç oranlarının

irdelendiği SENTRY araştırmasında metisilin direnç oranı ortalaması %40,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, en yüksek metisilin direnci tespit edilen bölge %47 ile Kuzey Amerika iken, en düşük direnç saptanan bölge %26,8 ile Türkiye'nin de içinde olduğu Avrupa bölgesi olarak raporlanmıştır [167]. 2016-2019 yılları arasında Polonya'da kan dolaşımı enfeksiyonu ile takipli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada metisilin direnç oranı %12,8 olarak bulunmuştur [168]. 2005-2021 yılları arasında Yunanistan'da yapılan SAB ile takipli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada MRSA oranı %37,9 olarak tespit edilmiştir. Ülkemiz verileri irdelendiğinde ise çalışmamızda saptanan %48 metisilin direnç oranının, 2023 yılı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi verilerinde bildirilmiş olan %30,7 direnç oranı ile kıyaslandığında da oldukça yüksek olduğu görülmüştür [26]. Ülkemizde kan dolaşım enfeksiyonlarının irdelendiği çok sayıda araştırma yapılmış olup *S.aureus* suşlarında %15,3-66 gibi çok farklı oranlarda metisilin direnci gözlenmiştir. Atilla ve ark yaptığı bir çalışmada %66,7 saptanmış olup yüksek metisilin direncinin sebebi olarak çalışmanın Kİ-SAB hastalarında yapılmış olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Kan kültürü izolatlarının incelendiği çalışmalarda metisilin direnç oranları, Kula- atik ve ark. %41, Bahçeci ve ark %26,2, Telli ve ark %15,3 gibi düşük oranlarda saptamıştır [169], [170], [171], [172]. Ülke verilerimiz ve dünya verileri ile kıyaslandığında oldukça yüksek metisilin direnç oranları saptanmış olup bunun en önemli sebebinin HK-SAB ile takipli hasta popülasyonumuzun yüksek olması ve merkezimizin dördüncü basamak hastane olarak sağlık hizmeti sunmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Nitekim TK-SAB hastalarında metisilin direnç oranımız %39,4, SBİ-SAB hastalarında %56,9, HK-SAB'da bu oran %50,3 olarak saptanmıştır. 2010-2020 yılları arasında hastane kaynaklı enfeksiyonların değerlendirildiği ESKAPE çalışmasında, orta ve düşük gelir düzeyi olan bölgelerde hastane kaynaklı *S.aureus* enfeksiyonlarında metisilin direnç oranı %48,4 olarak bildirilmiştir. Ancak bu oran Almanya'da %9,9, ABD'de %40,6, Çin'de %31,4 ve Japonya'da %46,1 olarak bulunmuştur [173]. Literatür incelendiğinde TK-SAB olgularında metisilin direnç oranları %2,5-10,3 arasında saptanmış olup bu oran SBİ-SAB'da %13,4-%18,2; HK-SAB olgularında ise %15,7- %66,9 arasında bildirilmiştir. [141], [171], [174], [175]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde SBİ-SAB ve HK-SAB ile takipli hastalarda TK-SAB'a kıyasla metisilin direnç oranları daha yüksek saptanmıştır.

Ancak SBI-SAB olgularında metisilin direnç oranları, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, HK-SAB hastalarına kıyasla daha yüksektir. Bu durum, enfeksiyon kontrol önlemlerinin yalnızca hastane ortamlarında değil; aynı zamanda diyaliz merkezlerinde, evde nitelikli bakım hizmeti sağlayıcılarında ve bakımevi hizmeti veren kuruluşlarda da titizlikle uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda TK-SAB olgularında metisilin direnç oranı literatürle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durumun en olası nedeni, toplumda gereksiz ve yaygın antimikrobiyal kullanım sıklığıdır. Bu bulgu, toplum temelli antimikrobiyal yönetim programlarının gerekliliğini ve aciliyetini göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda SBI-SAB olarak tanımlanan hasta grubunda MRSA'ya etkili ampirik tedavilerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz. Bizim hasta popülasyonumuzla benzer özellikler taşıyan merkezlerde, kritik hasta yönetiminde TK-SAB olgularında da MRSA'ya yönelik ampirik tedavi başlanması değerlendirilebilir. Ek olarak, çalışmamızda, kronik nörolojik hastalığı olan hasta grubunda metisilin direnç oranları anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu hasta grubunda bakım evinde kalma, evde sağlık hizmeti alma, invaziv cihaz kullanımı ve sık hastane başvurusu gibi nedenlerin bu sonuçlara yol açmış olabileceği düşünüldü. Bu sebeple kronik nörolojik hastalığı olan kritik hastalarda da ampirik tedavide MRSA etkin tedavi başlanması düşünülebilir.

Çalışmamızda metisilin direnci ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Metisilin direncinin klinik sonuçlarla ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma literatürde mevcut olup metisilin direncinin mortalite için risk faktörü olduğunu ortaya koyan çalışmalar olduğu gibi [141], [138], [145], [137], [176] çalışmamızla benzer şekilde metisilin direncinin mortalite ve sonuçlar üzerinde etkisinin olmadığını gösteren de çok sayıda araştırma literatürde yer almaktadır [177], [178], [179], [180], [181]. Metisilin direncinin mortalite üzerindeki etkisinin gösterildiği çalışmalarda en büyük kısıtlılığın karıştırıcı faktörler için ayarlama yapılmamış olması olduğu belirtilmiştir. MRSA bakteriyemisinde mortalite oranlarının yüksek olma sebebinin altta yatan komorbid durumlar, etkin tedavinin geç başlatılması gibi faktörler olabileceği, bu karıştırıcı faktörler için düzeltme yapıldığında mortalite oranları arasındaki farkın ortadan kalkacağı veya azalacağı

belirtilmiştir. Wolkewitz ve ark tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, metisilin dirençli SAB ile takip edilen hastalarda; eşlik eden komorbid durumlar, hastalık şiddeti ve yaş gibi çeşitli faktörlere yönelik ayarlamalar yapıldıktan sonra metisilin direncinin mortalite oranları ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır [182]. Benzer şekilde İsviçre ve Kore çalışmasında da metisilin direncinin mortalite üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir [177], [180]. Çalışmamızda, metisilin dirençli ve duyarlı SAB ile takipli hastalarda; yaş ve komorbid durumlar açısından istatistiksel fark olmadığı hatta MRSA etken olan hastalarda qPBS ortalamasının, YBÜ yatış oranının daha yüksek, etkin tedavi başlanma zamanının daha geç olmasına rağmen mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Enfeksiyon kaynağına göre çalışmamız irdelendiğinde SAB ile takip edilen hastaların %70,5'i primer ve %29,5'i sekonder SAB olarak tespit edildi. En sık tespit edilen enfeksiyon kaynağı Kİ-SAB olup tüm popülasyon içerisindeki oranı %19,1 olarak hesaplanmıştır. En sık saptanan sekonder enfeksiyon kaynağı ise CYDE (%14,5) olarak belirlenmiştir. Pnömoni %6,5, osteoartiküler enfeksiyonlar ise %5 oranında saptanmıştır. Literatür incelendiğinde; SAB hastalarında en sık saptanan enfeksiyon kaynağı, araştırmalar arasında farklılık gösterse de sıklık sıralaması açısından değerlendirildiğinde çalışmalar arasında benzerlik olduğu göze çarpmaktadır. Yetmiş bir çalışmanın irdelendiği bir meta-analizde Kİ-SAB (%18,8), CYDE (%14,8), osteoartiküler enfeksiyonlar (%13,4) ve pnömoni (%5,2) en sık saptanan sekonder enfeksiyon kaynaklarıdır [143]. Literatürdeki diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir [141], [156], [183], [184]. Yanık-Yalçın ve ark tarafından yapılan çalışmada en sık enfeksiyon kaynağı olarak Kİ-SAB (%38,9), intraabdominal enfeksiyonlar (%21,5) ve pnömoni (%16,7) bildirilmiş. İntraabdominal enfeksiyonların ve Kİ-SAB'ın sık görülme sebebinin intraabdominal malignite ve nakil nedeni ile takip edilen hasta sayılarının fazla olması ile ilişkilendirmişler. Merkezimiz verileri ile literatür verileri karşılaştırıldığında, enfeksiyon kaynaklarının sıklık sıralamasının büyük ölçüde benzerlik gösterdiği, ancak oranlar arasında farklılıklar bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu farklılıkların başlıca nedeninin, enfeksiyon odaklarının tanımlanmasındaki yöntemsel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra osteoartiküler

enfeksiyon oranımız, mevcut literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla nispeten daha düşük bulunmuştur. Bu durum, merkezimizde osteomyelit gibi enfeksiyon tanılarında biyopsi ve kültür alma eğiliminin düşük olmasına ve tanının ağırlıklı olarak radyolojik bulgularla desteklenerek konulmasına bağlı olarak tanı oranlarının düşük kalmasıyla ilişkili olabilir.

Literatür incelendiğinde pnömoniye sekonder SAB olgularında artmış mortalite oranlarının gösterildiği çok sayıda çalışma mevcuttur [30], [137], [183], [184], [185], [166]. Çalışmamızda hastaların 21'inde (%6,5) bakteriyemi odağı olarak pnömoni tespit edilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak pnömoniye sekonder SAB olgularında hastane içi, 30 ve 90 günlük mortalite oranları daha yüksek saptandı. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hastane içi mortalite ve 90 günlük mortalite ile ilişkili saptanmadı. Pnömoniye sekonder SAB gelişen olgularda mortalite oranlarının yüksek olduğunun bilinmesinin, hasta yönetiminde antimikrobiyal tedavinin hızlı başlatılması ve uygun müdahalelerin yapılmasının önemini vurgulamak için önemli bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların %51'inde enfeksiyon odağı belirlenememiş olup, bu hasta grubunda metastatik enfeksiyonların yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,001$). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise riski 8 kat arttırdığı tespit edilmiştir. (OR:7,98 %95 GA: 1,837-34,685). Çalışmamızla benzer olarak enfeksiyon odağı belirlenemeyen SAB olgularında metastatik enfeksiyon varlığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur [40], [186], [187]. Bizim çalışmamız ve mevcut literatür, enfeksiyon odağı belirlenemeyen bakteriyemi ile takip edilen hastalarda metastatik odak aranması açısından daha dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda metastatik enfeksiyonların gözden kaçma olasılığı nedeniyle, kapsamlı bir değerlendirme yapılması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, yeni sınıflandırma sistemlerinde bu hasta grubunun mutlaka yüksek riskli bakteriyemi kategorisine dahil edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon odağı belirlenemeyen SAB olguları ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren de birçok çalışma bulunmaktadır ve bizim bulgularımızın aksine enfeksiyon odağı belirlenemeyen olgularda mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar göze çarpmaktadır. Kanada ve İsviçre çalışmasında enfeksiyon odağı belirlenemeyen SAB olgularında

mortalite oranlarının yüksek olduğu, Almanya çalışmasında ise mortalite için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmiştir [137], [143], [166]. Odağı saptanamayan SAB olgularında yüksek mortalite oranlarının nedenine ilişkin literatürde iki temel görüş bulunmaktadır. İlk görüş, enfeksiyon odağının belirlenememesi nedeniyle uygun cerrahi müdahalenin yapılamaması veya antimikrobiyal tedavi süresinin yetersiz kalmasının mortaliteyi artırabileceğini öne sürmektedir. İkinci görüş ise, enfeksiyon odağını tespit etmek için gerekli tetkikler yapılmadan önce hastaların kaybedilmiş olabileceğini ve bu durumun, odağı saptanamayan enfeksiyonlarda daha yüksek mortalite oranlarının gözlenmesine neden olabileceğini savunmaktadır. Bu bağlamda, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, bakteriyeminin erken döneminde hayatını kaybeden hastaların dahil edilmesinin sonuçlarda yanlılığa neden olabileceği görülmektedir. Çalışmamızda ise, bu yanlılığı en aza indirmek amacıyla ilk 7 gün içinde hayatını kaybeden hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Bu doğrultuda, mortalite oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemesinin bu yöntemle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Odak saptanamayan bakteriyemi oranlarının diğer çalışmalara kıyasla yüksek olmasının, enfeksiyon odak tanımlamalarındaki farklılıklar ve klinik yönetimde odağın belirlenmesinden çok tedaviye öncelik verilmesiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda metastatik enfeksiyon 62 hastada (%19,1) saptanmıştır. En sık saptanan metastatik enfeksiyon İE (metastatik enfeksiyonların %64'ü, tüm hasta popülasyonunun %12,3'ü) olup diğerleri septik pulmoner emboli (%4,6), spondilodiskit (%4,3), psoas apsesi (%2,8) ve batın içi organ enfarktıdır (%2,5). Ayrıca hastaların %5'inde birden fazla metastatik odak saptanmıştır. 2020 yılında Horino ve ark tarafından yapılan 21 çalışmadan oluşan derlemede; İE oranı %6-24, spondilodiskit oranı %1,6-11,8, psoas absesi oranı %0,9-5,5, septik artrit oranı %1,4-18,8, septik pulmoner emboli oranı ise %0,9-18,8 olarak bildirilmiş olup SAB ile takipli hastalarda metastatik enfeksiyon prevalansının %5,7-%75,3 arasında değiştiği ortaya konmuştur [188]. Literatür incelendiğinde de çalışmamızla uyumlu bir şekilde en sık metastatik enfeksiyon odakları İE, spondilodiskit ve septik pulmoner emboli olarak karışımıza çıkmaktadır [162], [169] Bu çalışmalarda, en yüksek metastatik enfeksiyon prevalansı %75,3 olarak saptanmış olup metastatik odaklar PET/BT

kullanılarak tespit edilmiştir. Bu nedenle, çalışmalar arasındaki metastatik enfeksiyon oranı; merkezlerin metastatik enfeksiyon araştırma endikasyonu, kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Çalışmamızda İE risk faktörleri; odak saptanamayan SAB (OR: 5,02, %95 GA 1,181-21,343; p=0,029), etkin tedavi >72 saat sonrasında ateş yanıtı alınamaması (OR: 7,981, %95 GA 1,388-45,880; p=0,020) ve geçirilmiş SAB öyküsü (OR: 6,857, %95 GA 1,101-42,699; p=0,039) olarak saptandı. CIED varlığı ise hem metastatik enfeksiyon hem de İE saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda saptandı (metastatik enfeksiyon: %22,6- %7,2; p<0,001, İE: %30- %7,4; p<0,001). Özellikle odağı saptanamayan SAB olgularında artmış İE riskinin ortaya konulduğu çalışmalar mevcuttur [40], [186]. Bu sebeple bu olgularda da ileri kardiyak inceleme yapılması göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde çalışmamızla benzer şekilde CIED varlığı ile artmış İE riskini ortaya koyan ve bu hastalarda TEE yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur [42], [186], [190], [191]. İE risk faktörlerinin belirlenmesi literatürde hala belirsizliğini koruyan TEE endikasyonunun tanımlanabilmesi açısından değerlidir.

Literatürde SAB yönetiminde EHU'nun yeri ve SAB yönetiminin mortalite üzerine etkisini araştıran, özellikle son 10 yılda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, EHU konsültasyon oranı %94,9 olarak saptanmış olup bu hastaların %77,2'sinin bakteriyemi ilk 3 günü içerisinde değerlendirildiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra kontrol kan kültürü alınma, TTE, ileri kardiyak inceleme yapılma oranları sırasıyla %62,8, %78,2 ve %22'dir. Bai ve ark tarafından Kanada'da yapılan çok merkezli çalışmada hastaların %60'ının EHU tarafından değerlendirildi, %68'inin bakteriyeminin ilk 2 günü içerisinde EHU tarafından değerlendirildiği, %37'sinde kontrol kan kültürü alındığı (48-96 saat), %63'üne TTE, %14'üne TÖE yapıldığı, %91'inin uygun ampirik antimikrobiyal tedavi aldığı bildirilmiş [36]. Kanada'da yapılan bir diğer çalışmada; SAB hastalarının EHU'ya konsülte edilme oranı %63 olup hastaların büyük çoğunluğunun bakteriyemi ilk 72 saatinde EHU'ya konsülte edildiği saptanmış. Hastaların %83,6'sında 72 saat içerisinde kontrol kan kültürü alındığını; kontrol kan kültürü alımı ve EHU konsültasyonunun 30 günlük mortalitenin azalmasında bağımsız bir faktör olduğu saptanmış [192]. Bizim

çalışmamızda EHU'ya danışılmayan hasta sayımız sadece 25 idi. Bu sebeple EHU konsültasyonu ile mortalite arasında ilişki saptanamamış olabilir. Peru'da yapılan, SAB'da standart bakım önerilerine uyum ile mortalite ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; hastaların %8'inde kontrol kan kültürü alınmış, %29,3'ünde ekokardiyografi yapılmış ve kontrol kan kültürü alınan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (HR: 2,45, %95 GA 0.94-6.41; p=0.067). Araştırmacılar bu ilişkiyi daha ciddi kliniğe sahip ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kontrol kan kültürü alınmış olması ile açıklamışlardır. Ekokardiyografinin mortalite üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilse de istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır [158]. İsviçre'de 839 hasta ile yapılan mortalite çalışmasında ise hastaların EHU konsültasyon oranı %92 ve konsültasyonların %86'sı bakteriyemi ilk 48 saatinde gerçekleştirilmiş olup EHU konsültasyonunun mortaliteyi azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir [137]. Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise; EHU konsültasyonu oranı %23,9, kontrol kan kültürü alınma oranı %73, TTE ve TEE yapılma oranı sırasıyla %69,2, %21,5 olarak saptanmış. 30 günlük mortalite %18 olarak bildirilmiş. Kontrol kan kültürü alınan ve TTE yapılan hastalarda mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış. Almanya'da yapılan bir çalışmada ise hastaların %67'sinin EHU'ya danışıldığı, EHU'ya danışılanlarda ekokardiyografi (%66-29) uygulanma ve 14 günden uzun süreli antibiyotik tedavisi alma (%71-32) oranları yüksek olsa da bunun 30, 90 günlük mortalite ve rekürrens üzerinde etkisi tespit edilmemiş [138]. Yunanistan'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise kontrol kan kültürü hastaların %14'ünde alınmış olup yazarlar bu konuda enfeksiyon hastalıkları ve antimikrobiyal yönetim müdahalelerinin uygulanmasına acilen ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır [140]. Çalışmamızda, EHU'ya danışma oranının farklı merkez verileri ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum hastanemizde 24 saat boyunca sağlanan EHU konsültasyon hizmeti ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, kan kültürü pozitiflik sinyallerinin hastanın doktoruna telefon mesajı aracılığıyla iletilmesi, erken danışma oranlarını artırmış olabilir. Kontrol kan kültürü alınma oranları ise görece düşük bulunmuştur. Oysa kontrol kan kültürü, metastatik enfeksiyonların riskinin belirlenmesi buna bağlı olarak da tedavi yönetimi ve kaynak kontrolünün sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, merkezimizde bu konudaki farkındalığın artırılması gerekmektedir. TTE yapılma

oranlarımız uluslararası verilerle uyumlu olmakla birlikte, tüm hastalara önerilmesi gerektiği göz önüne alındığında bu konuda da farkındalığın artırılması önem arz etmektedir. İleri kardiyak inceleme oranlarımız literatürle benzerlik göstermektedir, ancak net endikasyonların eksikliği, dünya genelinde düşük müdahale oranlarına yol açmış olabilir. Çalışmamızda, SAB yönetim basamaklarının tek ya da bundle olarak bir arada uygulanmış olmasının mortalite üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır. Ancak SAB ile takipli hastalarda klinik sonlanımın mortalite ile sınırlandırılmamalıdır. SAB yönetim basamaklarının uygun yapılmasının, metastatik enfeksiyonların tespitini arttıracak, buna bağlı rekürrens engellenebileceği göz ardı edilmemelidir. Örneğin uygun şekilde ardışık kan kültürü alınan hastalarda persistan bakteriyemi tespit edilmesi metastatik odak araştırılmasını gerektirecektir. Fukushima ve ark yaptığı çalışmada yönetim basamaklarının daha az uygulandığı hastalarda metastatik enfeksiyon oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir [146]. Ayrıca uygun şekilde alınmayan kontrol kan kültürleri IDSA sınıflandırmasına göre hastaların komplike grupta, güncel derlemeye göre ise indetermine grupta sınıflandırılmasına dolayısıyla uzun süreli tedavi verilmesine neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, her merkezin kendi olanaklarını da göz önünde bulundurarak "bakım demeti (bundle)" uygulamaları geliştirmesi ve SAB bakım sürecinin standardize edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Literatürde bakım demeti uygulamaları ve müdahale çalışmalarının mortalite üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Townsend ve ark tarafından yapılan bir müdahale çalışmada ise yaş, cinsiyet, komorbid durumlar açısından benzer hastalar iki gruba ayrılmış. SAB bakım demetine uyum oranlarının mortalite ve rekürrens üzerine etkisi incelenmiş. Müdahale sonrası dönemde EHU konsültasyonu, TEE uygulanma oranları, uygun sürede antimikrobiyal tedavinin verilmesi, kaynak kontrolü oranlarında artış gösterilmiş ve 90 günlük takiplerde mortalite/rekürrens oranlarında belirgin düşüş izlenmiştir [193]. Goto ve ark tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise EHU konsültasyonu yapılması, ekokardiyografi yapılması (özellikle TEE uygulanması), uygun sürede tedavi alma durumunda mortalitenin daha düşük olduğu her üç bakım basamağının uygulanması halinde ise en düşük mortalite oranlarının izlendiği vurgulanmıştır [194]. Gatley ve

ark yaptığı çalışmada ise SAB yönetim basamakları hastane içi demet haline getirilmiş olup demet uygulamasına tam uyum gösteren hastalarda mortalite oranlarında farklılık izlenmemiştir. Yazarlar bu durumun demetlere uyum oranının yüksek olması sebebiyle uyulmayan gruptaki hasta sayısındaki yetersizliğe bağlı olabileceğini, aynı merkezde önceki yıllarda yapılan çalışmalara kıyasla mortalite oranlarının düştüğünü, mortaliteyi etkileyebilecek diğer faktörlerin dikkatli incelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir [181]. Green ve ark tarafından yapılan bir müdahale çalışmasında ise EHU konsültasyonu (%86,6-94,8; $p=0,009$), ekokardiyografi uygulanması (%76,3-96,3; $p<0,001$), idrar kültürü alınması (%74,0-91,9; $p<0,001$), kontrol kan kültürü alımı (%44,2-83,0; $p<0,001$) ve en az 2 hafta süreyle parenteral tedavi (%83,5-92,9; $p=0,014$) verilme oranlarında müdahale sonrası dönemde artış gözlenirse de 30 günlük mortalite oranlarında (%18,6-20,5; $p=0,596$) anlamlı bir fark bulunmadığı ancak müdahale sonrası dönemde rekürrens oranlarında azalma görüldüğü saptanmıştır (%7,4-1,3; $p=0,004$) [195]. Bizim çalışmamızda minimal değerlendirme (EHU konsültasyonu, kontrol kan kültürü alınması, TTE yapılması) yapılmasının mortalite üzerine etkisi saptanmamıştır. Bunun iki sebebi olabilir. Bizim değerlendirmemizdeki demet SAB yönetiminin sadece bir kısmını kapsamaktadır ve yönetimin kilit taşlarından olan tedavi ve kaynak kontrolünü kapsamamaktadır. Bu sebeple mortalite üzerine etkisi gösterilememiş olabilir. Bir diğer olası neden ise, bu tür çalışmalara yöneltilen en önemli eleştirilerden biri olan “ölümsüz zaman yanlılığı” (immortal time bias) olabilir. Bu yanlılık, müdahalelerin sağkalım üzerindeki gerçek etkisinden ziyade, daha uzun süre hayatta kalan hastalarda bu bakım müdahalelerinin uygulanma olasılığının artmasından kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Çalışmalar incelendiğinde indeks kan kültürü sonrası ilk iki veya üç günde hayatını kaybeden hastaların çalışmadan dışlandığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ilk 7 günde hayatını kaybeden hastalar çalışmadan dışlanmış olup bakım müdahalelerinin uygulanabilmesi açısından daha uzun bir zaman diliminin sağlanmasının bu yanlılığı azaltmasına bağlı olarak mortalite üzerine etkisinin görülmemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, enfeksiyon hastalıkları servisi dışındaki birimlerde yatan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu farkın, YBÜ

hastalarında genel mortalitenin yüksek olması nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, iki grup arasında SAB yönetim basamaklarına uyum açısından yapılan karşılaştırmada, kontrol kan kültürü alınması, ardışık kan kültürü alınması ve TTE yapılması gibi temel uygulamaların, enfeksiyon hastalıkları servisi dışındaki birimlerde daha düşük oranlarda gerçekleştirildiği saptanmıştır. Bu bulgu, SAB yönetiminde enfeksiyon hastalıkları dışındaki branş hekimlerinin farkındalığının artırılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tedavi uygunluğu açısından değerlendirildiğinde, enfeksiyon hastalıkları servisi dışında yatan hastalarda de-eskalasyon oranlarının düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun, polimikrobiyal enfeksiyonların varlığına bağlı olarak de-eskalasyon uygulama oranlarının düşük kalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon hastalıkları servisi dışı birimlerdeki eksikliğin, EHU'nun konsültasyon önerileriyle mi yoksa önerilere uyumla mı ilişkili olduğunu irdelediğimizde, özellikle ardışık kan kültürü alınması (%24,7), de-eskalasyon yapılması (%48,0) ve ileri kardiyak inceleme (%41,4) gibi kritik adımların EHU tarafından önerilme oranlarının da düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, uygulama eksikliklerinin bir kısmının öneri eksikliğinden kaynaklanabileceğini ve SAB yönetiminde EHU konsültasyon hizmetlerinde önemli eksikliklerin varlığına işaret etmektedir. Sonuç olarak, EHU konsültasyonlarında bu basamaklara yönelik farkındalığın artırılması ve tüm hastane genelinde SAB yönetiminin standardize edilmesi gerekliliği büyük önem arz etmektedir.

SAB yönetiminde en kritik basamaklardan biri de tedavi sürecinin etkin bir şekilde yönetilmesidir. Bu konu üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmasına rağmen, SAB yönetiminde en uygun tedavi seçenekleri ve ideal tedavi süresi konusundaki belirsizlik devam etmekte ve tartışmalar sürmektedir. Bizim çalışmamızda, hastaların %85,2'sine ampirik tedavi başlanmış olup hastaların %74,4'üne ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal ajan başlanmıştır. Ampirik tedavi verilmesi ya da ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal kullanımı ile 30 günlük mortalite arasında ilişki saptanamamıştır (sırasıyla %86,3- %85; $p=0,819$, %61,4- %76; $p=0,044$, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde OR:2,499, %95 GA 0,694-9,005; $p=0,161$) Yapılan bir meta-analizde ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal kullanımının mortaliteyi yaklaşık 2 kat azalttığı raporlanmıştır [30].

Yılmaz ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ise ampirik tedavide MRSA etkin tedavinin mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiş olup, bu durumun etkin antimikrobiyal tedavi zamanlamasının özellikle kritik hastaların prognozunda belirleyici bir rol oynadığı, ancak çalışmadaki kritik hasta oranlarının düşük olması sebebiyle bu etkinin ortaya konulamamış olabileceği düşünülmüştür [141]. McDanel ve ark tarafından metisilin duyarlı SAB olgularında yapılan bir çalışmada ise ampirik tedavide vankomisin alan hastalar ile beta-laktam alan hastalar arasında mortalite açısından fark izlenmediği bildirilmiştir [65]. Literatürde ampirik tedavide MRSA etkin antimikrobiyal kullanımının mortalite üzerine etkisinin saptanmadığı çalışmalar da vardır [158]. Çalışmamızda, MRSA etkin ampirik antimikrobiyal tedavi kullanımının mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Üstelik çalışmamızda MRSA oranımızın yüksek olmasına rağmen bir etkisi bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların %94,5'inin etkin tedavi aldığı ve %82'sinin ilk 72 saatte etkin tedavi başlandığı tespit edilmiştir. Ancak etkin tedavi başlanma zamanının ya da ilk 72 saatte başlanma oranları ölen-yaşayan hastalarda benzer oranda bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, çalışma bulgularımızla çelişen sonuçlara sahip çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda mortalite üzerine etkisi olan tedavi gecikmesi için eşik değerler 24-72 saat arasında değişmektedir [196], [197], [198]. Çalışmamızla benzer sonuçlara sahip çalışmalar da literatürde mevcuttur. Nitekim, Lodise ve ark tarafından yapılan bir çalışmada mortaliteyi etkileyen gecikmiş antibiyotik tedavisi için eşik süre olarak 44,75 saat belirlemiştir [199]. Papadimitriou ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da etkin tedavinin ilk 24 saatte başlatıldığı hastalarda mortalite oranlarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiş ve yazarlar, bu durumu hastaların büyük bir bölümüne (%90,7) ilk 24 saat içinde etkin tedavi başlanması ile açıklamışlardır. Ayrıca, tedavinin erken dönemde başlanmasının mortalite üzerine etkili olduğu çalışmalarda bu oranın %52,2 ile %70 arasında değiştiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların büyük çoğunluğuna (%78) bakteriyemi başlangıcından itibaren ilk 72 saat içinde etkin tedavi başlanmıştır. Bununla birlikte, ilk 72 saatte tedavi başlanmayan hasta popülasyonunun küçük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olabileceği düşünülmektedir.

1950'lerden bu yana, apse drenajı gibi kaynak kontrolü sağlanmasının SAB ile takipli hasta sonuçları üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Güncel çalışmalar, bu uygulamanın en önemli prognostik faktörlerden ve relaps öngörücülerinden biri olduğunu göstermektedir [192]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde kaynak kontrolü yapılan hastalarda mortalite oranları daha düşük saptandı (%33,3-%75; $p=0,002$). Kaynak kontrolünün ilk 72 saatte sağlanmasının mortalite üzerine etkisi saptanmadı. Kaynak kontrolü, SAB yönetiminde hayati bir basamak olarak kabul edilmesine karşın kaynak kontrolü sağlanma hızı konusundaki görüşler literatürde tartışmalıdır. Erken müdahalenin anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığını bildiren [197], [200] çalışmalar olmasına karşın erken kaynak kontrolünün sağkalımı belirgin şekilde artırdığını ortaya koyan çalışmalar da literatürde mevcuttur [45], [137], [192], [198], [201]. Papadimitriou ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %92,7'sinde kaynak kontrolünün sağlandığı ve hastaların %60'ında erken kaynak kontrolünün (ilk 48 saat) gerçekleştirildiği bunun da sağkalımla ilişkili en önemli faktör olduğu belirlenmiştir ($P<0,01$) [137]. Bu çalışmada, kaynak kontrolü oranlarının bu denli yüksek olmasının ve kaynak kontrolü uygulanan hastalarda mortalite oranlarının düşük olmasının en önemli nedeni olarak, odak saptanamayan bakteriyemilerde periferik venöz kateterin çıkarılmasının kaynak kontrolü olarak tanımlanması olduğu düşünüldü. Minejima ve ark tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ise kaynak kontrolü ilk 48 saatte yapılanlar ile sonrasında yapılanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır (%10- %4; $p<0,05$) [45]. Bizim çalışmamızda kaynak kontrolü için ilk 72 saat alınmasına ve kaynak kontrolü yapılan hasta sayısının az olmasına bağlı olarak mortalite ile ilişkili bulunamamış olabilir. Ancak bu çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta, kaynak kontrolü yapılan enfeksiyonlar Kİ-SAB ve CYDE olmasıdır. Yapılan meta-analizler ve çok merkezli prospektif çalışmalar, bu klinik tablolarda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermektedir [183], [202], [203]. Bu önemli metodolojik yanlılığı azaltmak adına, klinik hastalık ağırlığı, komorbid durumları ve kaynak kontrolü türü açısından değişkenlerin eşleştirildiği çalışma tasarımlarına ihtiyaç vardır.

SAB, metastatik yayılım ile endoftalmi ve koryoretinit gibi göz enfeksiyonlarına yol açabilir. Ancak, SAB ile komplike göz enfeksiyonlarının insidansı, risk faktörleri ve sonuçları büyük ölçüde bilinmemektedir. Çalışmamızda 12 hastada görme ile ilgili semptom mevcut olup göz dibi muayenesi 104 (%32) hastada uygulanmıştır. Bir (%1) hastada roth spot saptanmış olup bu hastanın görmede azalma şikayeti olduğu kaydedilmiştir. Literatürde göz dibi muayenesi SAB yönetimindeki yerinin incelendiği çalışmalardan; 2023 yılında İsviçre’de yapılan kohortta bakteriyemi ile takipli 711 hastaya (SAB oranı %43) göz dibi muayenesi yapılmış tüm hastaların %5’inde, SAB hastalarının ise %7’sinde oküler embolik olay saptanmıştır. Tüm hastaların %10’unda roth spot ve oküler embolik olaylar saptanmış olup hastaların İE tanısında değişikliğe sebep olmadığı bu sebeple semptom ve/veya bulgusu olmayan hastalarda rutin değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılmaması gerektiği önerilmektedir [204]. Kore’de 612 SAB hastasının göz dibi muayenesi ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %9’unda göz tutulumu (%2,5 endoftalmi, %6,7 koryoretinit) tanımlanmıştır. Göz tutulumu olan ve iletişim kurabilen hastaların %36’sında görme ile ilgili bir semptom tespit edilmiş. Bu çalışmada ileri analizlerde infektif endokardit varlığı ve diğer metastatik enfeksiyon varlığı göz tutulumunun bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş ve bu hastalarda rutin göz dibi muayenesinin yapılabileceği öne sürülmüş [205]. Çalışmamızda, göz dibi incelemesinin merkezimizde semptom varlığına bakılmaksızın yaygın olarak kullanıldığı gözlemlenmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda yalnızca bir hastada (%1) Roth spot saptanmıştır. Bu bulgunun, akılcı laboratuvar ve görüntüleme istemi kullanımına yönelik farkındalık oluşturma açısından kıymetli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve güçlü yönleri bulunmaktadır. İlk olarak, çalışmaya bakteriyemi sonrası ilk 7 gün içerisinde hayatını kaybeden hastaların dahil edilmemesi, mortalite oranlarına ilişkin çıkarımlar yapmayı ve elde edilen bulguları literatürdeki verilerle karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Ancak bu yaklaşım, rehber önerilerinin uygulanmasının mortalite üzerine etkisini araştıran çalışmalarda sıkça eleştirilen "ölümsüz zaman yanlılığı" etkisini azaltmak adına önemli bir strateji olarak değerlendirilmiştir.

SAB yönetimine ilişkin güncel bir rehber bulunmamakla birlikte, mevcut ulusal rehberler ağırlıklı olarak gelişmiş ülkeler tarafından oluşturulmuş rehberlerdir. Bu durum, kaynakların sınırlı olduğu ülkelere özgü rehberlerin eksikliğini gündeme getirmekte ve bu alanda önemli bir boşluk olduğunu ortaya koymaktadır. Merkezimiz, sahip olduğu ileri düzey olanaklar itibarıyla ülkemizdeki diğer sağlık kuruluşlarını tam anlamıyla yansıtmamakla birlikte, gelişmiş ülkelerdeki sağlık hizmeti standartlarına benzer düzeyde hizmet sunmaktadır. Ancak, kaynakların kısıtlı olduğu merkezlerde, SAB yönetiminde hangi uygulama basamaklarının mortalite üzerinde daha az etkili olduğunun belirlenmesi, bu merkezlerde yönetim stratejilerinin daha etkin ve sürdürülebilir hale getirilmesine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda, çalışmamızdan elde edilen bulguların, özellikle sınırlı kaynaklara sahip merkezlerde SAB yönetimine yönelik yol gösterici bilgiler sunacağını düşünmekteyiz.

Bir diğer kısıtlılık ise, çalışmamıza büyük bir hasta grubu dahil edilmiş olmasına rağmen, rekürrens ile ilişkili faktörleri analiz etmek için yeterli vaka sayısına ulaşılamamıştır. Rehber nerilerinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiş olsa da, rekürrens üzerine etkisi hakkında yorum yapamamamız önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

SAB, akut ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olup, etkili bir tedavi ve yönetim süreci gerektiren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Ancak, bu ciddi enfeksiyonun yönetimine ilişkin mevcut kanıtlar hala yetersiz olup, pek çok konuda görüş birliği sağlanamamıştır. SAB hastalarında mortaliteyi etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte, bu faktörlerin büyük bir kısmı hastanın bireysel özellikleri ve enfeksiyonun doğası ile ilişkili olup, değiştirilebilir nitelikte değildir. Bu bağlamda, mortalite üzerinde etkili olabilecek değiştirilebilir faktörlerden biri, SAB'ın uygun ve etkin yönetiminin sağlanmasıdır. Ancak, hastalığın karmaşıklığı ve klinik çeşitliliği nedeniyle SAB yönetimi, klinisyenler ve sağlık kuruluşları arasında belirgin farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızda güncel rehber önerileri doğrultusunda belirlenen SAB yönetim basamaklarının mortalite üzerine doğrudan bir etkisi saptanamamıştır. Ancak literatürde ve klinik uygulamalarda, bu basamakların metastatik enfeksiyonların tespitinde, tedavinin doğru yönetilmesinde, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesinde ve hastane yatış sürelerinin azaltılmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra, her merkezin kendi hasta profili, kaynakları ve olanaklarını dikkate alarak SAB yönetimine yönelik "bundle" uygulamalarını belirlemesi ve bu uygulamaları standart hale getirmesi büyük önem taşımaktadır. Bu sayede, yönetim basamaklarının tutarlılığı artırılacak, merkezler arası uygulama farklılıklarının önüne geçilecek ve tedavi süreçlerinin optimize edilmesi sağlanacaktır.

7. KAYNAKÇA

- [1] J. C. Lam and W. Stokes, "The Golden Grapes of Wrath – Staphylococcus aureus Bacteremia: A Clinical Review," Jan. 01, 2023, *Elsevier Inc.* doi: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.
- [2] D. J. Minter, A. Appa, H. F. Chambers, and S. B. Doernberg, "Contemporary Management of Staphylococcus aureus Bacteremia - Controversies in Clinical Practice," Dec. 01, 2023, *Oxford University Press.* doi: 10.1093/cid/ciad500.
- [3] C. Liu *et al.*, "Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, no. 3, Feb. 2011, doi: 10.1093/cid/ciq146.
- [4] "Davis JS, Petersiel N, Tong SYC. How I manage a patient with MRSA bacteraemia. Clin Microbiol Infect. 2022 Feb;28(2):190-194. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.014. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34757117."
- [5] Ogston, A., Micrococcus Poisoning. J Anat Physiol, 1882. 17(Pt 1): p. 24-58.
- [6] John E. Bennett, R.D., and Martjn J. Blaser, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th Edtjon. 2020. 2393-2431.
- [7] "Mahon, C. R., Lehman, D. C., & Manuselis, G. (2022). Textbook of diagnostic microbiology (7th ed.). Elsevier..
- [8] "Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Staphylococcus and Related Gram Positive Cocci. Medical Microbiology. 7th Edition. Elsevier. 2016; p.174-187."
- [9] F. Bagnoli, R. Rappuoli, and G. Grandi, Eds., *Staphylococcus aureus*, vol. 409. Cham: Springer International Publishing, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-72063-0.
- [10] "Gram-Pozitif Koklar. Kısım I: Stafilkoklar ve İlişkili Gram-Pozitif Koklar. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology Türkçe Baskısı".
- [11] "Bilgehan H. Bölüm 31: Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 4. Baskı. İzmir, Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, 495-523, 2004."
- [12] "Palavecino, E.L., Rapid methods for detection of MRSA in clinical specimens. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) protocols, 2014: p. 71-83."
- [13] "Williamson, D.A., H. Heffernan, and G. Nimmo, Contemporary genomic approaches in the diagnosis and typing of Staphylococcus aureus. Pathology, 2015. 47(3): p. 270-275."
- [14] "Ulusoy, S., G. Usluer, and S.Ö. Ünal, Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2004: p. 9-22."
- [15] "Khan ZA, Siddiqui MF, Park S. Current and Emerging Methods of Antibiotic Susceptibility Testing. Diagnostics (Basel). 2019 May 3;9(2):49."
- [16] "Skov, R., et al., Phenotypic detection of methicillin resistance in Staphylococcus aureus by disk diffusion testing and Etest on Mueller-Hinton agar. Journal of clinical microbiology, 2006. 44(12): p. 4395-4399."

- [17] “Walsh, T.R., et al., Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *Journal of clinical microbiology*, 2001. 39(7): p. 2439-2444.”.
- [18] “Peng Q, Tang X, Dong W, Sun N, Yuan W. A Review of Biofilm Formation of *Staphylococcus aureus* and Its Regulation Mechanism. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 22;12(1):12. doi: 10.3390/antibiotics12010012. PMID: 36671212; PMCID: PMC9854888.”.
- [19] “Levinson W. (Çeviri: B. Şener, B. Esen) *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. 14 th ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017:230-310.”.
- [20] “Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547-569.”.
- [21] “Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 28(3):603-61.”.
- [22] “Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, et al. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:214–219. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6809e1>.”.
- [23] “Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 Naghavi, Mohsen et al. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10459, 1199 - 1226”.
- [24] “Emerging Infections Program, Healthcare-Associated Infections Community Interface Report, Invasive *Staphylococcus aureus*, CDC. 2019; (Accessed April 12,2022).”.
- [25] “Rhee, C., et al., Epidemiology of Hospital-Onset Versus Community-Onset Sepsis in U.S. Hospitals and Association With Mortality: A Retrospective Analysis Using Electronic Clinical Data. *Crit Care Med*, 2019. 47(9): p. 1169-1176.”.
- [26] “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023.”.
- [27] “Gagliotti, C., et al., *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: diverging trends of meticillin-resistant and meticillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. *Eurosurveillance*, 2021. 26(46): p. 2002094.”.
- [28] “T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı ‘Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu’”.
- [29] “Control, C.f.D. and Prevention, Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection). *Device-associated Module BSI*, 2023: p. 1-47.”.
- [30] “van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB 2012. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 25: <https://doi.org/10.1128/cmr.05022-11>”.
- [31] “Asgeirsson, H., A. Thalme, and O. Weiland, *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis – epidemiology and outcome: a review. *Infectious Diseases*, 2018. 50(3): p. 175-192.”.

- [32] “Horan, T.C., 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. 36(5): p. 309-32.”.
- [33] “Friedman, N. D. (2002). Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Annals of Internal Medicine*, 137(10), 791. doi:10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007 ”.
- [34] “Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 20:408. doi: 10.1086/501641.”.
- [35] “[Internet]. [Cited12.06.2023]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf.”.
- [36] “Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015, 60:1451. doi: 10.1093/cid/civ120”.
- [37]. “Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG Jr, Smathers E, Sexton DJ. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. *PLoS One*. 2014 Mar 18;9(3):e91713. doi: 10.1371/journal.pone.0091713.”.
- [38] “Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. *Clin Infect Dis*. 1993 Apr;16(4):567-73. doi: 10.1093/clind/16.4.567. PMID: 8513067.”.
- [39] “Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. *QJM*. 1998 Jan;91(1):41-7. doi: 10.1093/qjmed/91.1.41.”.
- [40] “Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003 82:322. doi: 10.1097/01.md.0000091185.93122.40.”.
- [41] “Bagnoli, F., R. Rappuoli, and G. Grandi, *Staphylococcus aureus*: microbiology, pathology, immunology, therapy and prophylaxis. Vol. 409. 2018: Springer.”.
- [42] T. L. Holland, C. Arnold, and V. G. Fowler, “Clinical management of *staphylococcus aureus* bacteremia: A review,” Oct. 01, 2014, *American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.2014.9743.
- [43] “Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15 8328740., 119(4):304-11. doi: 10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00010.”.
- [44] “Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, Schlattmann P, Brunkhorst FM. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016 Jan;72(1):19-28. doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.037. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26453841.”.

- [45] “Minejima E, Mai N, Bui N, et al. Defining the breakpoint duration of *Staphylococcus aureus* bacteremia predictive of poor outcomes. *Clin Infect Dis* 2020; 70:566–73.”.
- [46] R. Kuehl *et al.*, “Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study,” *Lancet Infect Dis*, vol. 20, no. 12, pp. 1409–1417, Dec. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30447-3.
- [47] “Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2013 May;92(3):182-188. doi: 10.1097/MD.0b013e318294a710. PMID: 23619238; PMCID: PMC4553989.”.
- [48] “Barton T, Moir S, Rehmani H, Woolley I, Korman TM, Stuart RL. Low rates of endocarditis in healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia suggest that echocardiography might not always be required. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jan;35(1):49-55. doi: 10.1007/s10096-015-2505-8. PMID: 26490139.”.
- [49] “Incanni A, Hair C, Purnell P, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*”.
- [50] “Casella F, Rana B, Casazza G, et al. The potential impact of contemporary transthoracic echocardiography on the management of patients with native valve endocarditis: a comparison with transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2009; 26:900–6.”.
- [51] “Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, et al. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005; 91:329–33.”.
- [52] “KaaschAJ,FowlerVGJr,RiegS,etal.Useofa simplecriteriasetforguidingechocardiographyin nosocomial*Staphylococcus aureus* bacteremia.*Clin Infect Dis*.2011;53(1):1-9.”.
- [53] “Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023; 44:3948.”.
- [54] T. W. Van Der Vaart *et al.*, “Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 74, no. 8, pp. 1442–1449, Apr. 2022, doi: 10.1093/cid/ciab632.
- [55]. “https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=staphylococcus%20aureus&topicRef=2139&source=see_lin, Clinical approach to *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults [Internet]. [Son erişim tarihi:20 Mart 2023].”.
- [56] “Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar. 4.baskı. Nobel tıp kitapevleri, 2017, s1040-1050.”.
- [57] “Elie F. Berbari ve diğerleri , 2015 Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) Yetişkinlerde Doğal Vertebral Osteomyelitin Tanı ve Tedavisine İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzları, Klinik Enfeksiyon Hastalıkları , Cilt 61, Sayı 6, 15 Eylül 2015, Sayfa e26–e46,”.
- [58] “Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001 Jul;18(1):196-208.”.

- [59] “Kouijzer IJE, Scheper H, de Rooy JWW, et al. The diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT and MRI in suspected vertebral osteomyelitis—a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:798–805.”.
- [60] “Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497– 504,W175”.
- [61] “Goodman AL, Cook GJ, Goh V. Imaging in the investigation and management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a role for advanced imaging techniques. *J Hosp Infect.* 2020 Jun;105(2):234-241.”.
- [62] I. J. E. Kouijzer, V. G. Fowler, and J. ten Oever, “Redefining *Staphylococcus aureus* bacteremia: A structured approach guiding diagnostic and therapeutic management,” Jan. 01, 2023, *W.B. Saunders Ltd.* doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.042.
- [63] “Chen W, Sajadi MM, Dilsizian V. Merits of FDG PET/CT and Functional Molecular Imaging Over Anatomic Imaging With Echocardiography and CT Angiography for the Diagnosis of Cardiac Device Infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Nov;11(11):1679-1691.”.
- [64] “López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz- Franco M, et al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. 2013;57(9):1225-33.”.
- [65] “McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, Dawson JD, Jiang L, Goto M, Schweizer ML. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 1;61(3):361-7. doi: 10.1093/cid/civ308. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900170.”.
- [66] “McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1760–5.”.
- [67] “Tong SY, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of vancomycin or daptomycin with vs without an antistaphylococcal β -lactam on mortality, bacteremia, relapse, or treatment failure in patients with MRSA bacteremia: a randomized clinical trial. 2020;323(6):527-37.”.
- [68] “https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=s.aureus%20bakteriyemisi&source=search_result&selectedTitle=1%7E114&usage_type=default&display_rank=1”.
- [69] “Novak AR, Krsak M, Kiser TH, et al. Pharmacokinetic evaluation of cefazolin in the cerebrospinal fluid of critically ill patients. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(2):ofab649.”.
- [70] “Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The safety and economic impact of cefazolin versus nafcillin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect Dis Ther* 2017;6(2):225–31.”.

- [71] “Choo, E.J. and H.F. Chambers, Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Chemother*, 2016. 48(4): p. 267-273.”.
- [72] “Wood, M.J., The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother*, 1996. 37(2): p. 209-22.”.
- [73] “De Rosa FG, Corcione S, Motta I, Petrolo A, Filippini C, Pagani N, et al. Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Chemother*. 2016 Jun;28(3):187-90. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000076.”.
- [74] “Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DDG, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007022. DOI: 10.1002/14651858.CD007022.pub2. Accessed 25 December 2024.”.
- [75] “Thorlacius-Ussing L, Andersen CO, Frimodt-Moller N, Knudsen IJD, Lundgren J, Ben eld TL. Efficacy of seven and fourteen days of antibiotic treatment in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB7): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019;20(1):250.”.
- [76] “Kaasch AJ, Fatkenheuer G, Prinz-Langenohl R, Paulus U, Hellmich M, Weiss V, et al. Early oral switch therapy in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:450.”.
- [77] “Nielsen J, Ladefoged SD, Kolmos HJ. 1998. Dialysis catheter-related septicaemia—focus on *Staphylococcus aureus* septicaemia. *Nephrol Dial Transplant* 13:2847–2852. Crossref. PubMed.”.
- [78] “Mermel, L.A., 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*, 2009. 49(1): p. 1-45.”.
- [79] “Inrig JK, Reed SD, Szczech LA, Engemann JJ, Friedman JY, Corey GR, Schulman KA, Reller LB, Fowler VG, Jr. 2006. Relationship between clinical outcomes and vascular access type among hemodialysis patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:518–524. Crossref. PubMed.”.
- [80] V. G. Fowler *et al.*, “Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia According to Compliance with Recommendations of Infectious Diseases Specialists: Experience with 244 Patients.” [Online]. Available: <https://academic.oup.com/cid/article/27/3/478/280719>
- [81] “klinik ie uzlaşı raporu”.
- [82] “Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, et al. Temporal Trends in Infective EndocarditisA Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA*. 2005;293(24):3022-3028. doi:10.1001/jama.293.24.3022”.
- [83] “Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 2019;40(39):3222-3232. doi:10.1093/eurheartj/ehz620”.

- [84] “Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective Endocarditis Epidemiology Over Five Decades: A Systematic Review. PLOS ONE. 2013;8(12):e82665. doi:10.1371/journal.pone.0082665”.
- [85] “DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. American Heart Journal. 2015;170(4):830-836. doi:10.1016/j.ahj.2015.07.007”.
- [86] “Fowler. VG Jr, Olsen MK, Corey GR, et al. Clinical Identifiers of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. Archives of Internal Medicine. 2003;163(17):2066- 2072. doi:10.1001/archinte.163.17.2066”.
- [87] “Diagnosis and Management of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2022;79:2037-2057”.
- [88] “Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, Dahl A, DiBernardo L, Durante- Mangoni E, Duval X, Fortes CQ, Fosbøl E, Hannan MM, Hasse B, Hoen B, Karchmer AW, Mestres CA, Petti CA, Pizzi MN, Preston SD, Roque A, Vandenesch F, van der Meer JTM, van der Vaart TW, Miro JM. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. Clin Infect Dis. 2023 Aug 22;77(4):518-526.”.
- [89] “Papadimitriou-Olivgeris M, Monney P, Frank M, Tzimas G, Tozzi P, Kirsch M, Van Hemelrijck M, Bauernschmitt R, Epprecht J, Guery B, Hasse B. Evaluation of the 2023 Duke-ISCVID and 2023 Duke-ESC Clinical Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis in a Multicenter Cohort of Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis. 2024 Mar 20;78(3):655-662. doi: 10.1093/cid/ciae003. PMID: 38168726; PMCID: PMC10954331.”.
- [90] “Arbeit, R.D., et al., The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clinical Infectious Diseases, 2004. 38(12): p. 1673-1681.”.
- [91] “Stevens, D.L., et al., Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2014. 59(2): p. e10-52.”.
- [92] “Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Med. 2016;129:221.e211–221. e220.”.
- [93] “Sendi P, Banderet F, Graber P, et al. Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. J Infect. 2011;63:17–22.”.
- [94] “Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2001;32:647–649.”.
- [95] “Kavanagh, N., et al., Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. Clinical microbiology reviews, 2018. 31(2): p. e00084-17”.
- [96] “Calhoun, J.H., M. Manring, and M. Shirtliff. Osteomyelitis of the long bones. in Seminars in plastic surgery. 2009. © Thieme Medical Publishers”.

- [97] “Oryan, A., et al., Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2014. 9(1): p. 1-27.”.
- [98] “Osteomyelitis, V., Zimmerli W. *N Engl J Med*, 2010. 362: p. 1022-1029.”.
- [99] “Mylona, E., et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2009. Elsevier.”.
- [100] “Kavanagh, N., et al., Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clinical microbiology reviews*, 2018. 31(2): p. e00084-17.”.
- [101] “Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul;20(4):457-62.”.
- [102] “Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, Le Moing V, Belmatoug N, Lesprit P, Bru JP, Therby A, Bouhour D, Denes E, Debard A, Chirouze C, Fevre K, Dupon M, Aegerter P, Mulleman D, Duration of Treatment for Spondylodiscitis Study Group. 2015. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 385:875–882.”.
- [103] “Friedman JA, Maher CO, Quast LM, McClelland RL, Ebersold MJ. 2002. Spontaneous disc space infections in adults. *Surg Neurol* 57:81–86.”.
- [104] “Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, Le Moal G, Godet C, Mulleman D, Azais I, Becq-Giraudon B, Choutet P. 2007. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum* 36:269–277.”.
- [105] “Park KH, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Lee MS, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. 2013. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 67:556–564.”.
- [106] “Trampuz, A. and W. Zimmerli, Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss medical weekly*, 2005. 135(17-18): p. 243-251.”.
- [107] “Beam E, Osmon D. Prosthetic Joint Infection Update. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32:843.”.
- [108] “Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):e1-e25.”.
- [109] “Pizon AF, Bonner MR, Wang HE, Kaplan RM (2006). Ten years of clinical experience with adult meningitis at an urban academic medical center. *J Emerg Med*. 30(4):367-70.”.
- [110] “Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García- Lechuz JM, et al (2012). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine (Baltimore)*. 91(1):10-17.”.
- [111] “eh BW, Slavin MA (2012). *Staphylococcus aureus* meningitis: barriers to treatment. *Leuk Lymphoma*. 53(8):1443-4.”.

- [112] “Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M (2010). Staphylococcus aureus meningitis: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 89(2):117-125.”.
- [113] “Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al (2004). Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 39(9):1267-84.”.
- [114] “Naesens R, Ronsyn M, Druwé P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Med Microbiol*. 2009 Sep;58(Pt 9):1247-1251. doi: 10.1099/jmm.0.011130-0. Epub 2009 Jun 15. PMID: 19528145.”.
- [115] “Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P (2006). Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 57(4):720-3”.
- [116] “Dudley MN, Levitz RE, Quintiliani R, Hickingbotham JM, Nightingale CH (1984). Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum and cerebrospinal fluid of adult patients with normal meninges. *Antimicrob Agents Chemother*. 26(6):811-4.”.
- [117] “Goto K, Ohi T, Namba A, Uemura N, Kitaguchi H (2011). [Successful treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus meningitis by intrathecal injection of vancomycin]. *Brain Nerve*. 63(4):417-21. Japanese”.
- [118] “Huang WC, Lee CH, Liu JW (2010). Clinical characteristics and risk factors for mortality in patients with meningitis caused by Staphylococcus aureus and vancomycin minimal inhibitory concentrations against these isolates. *J Microbiol Immunol Infect*. 43(6):470-7.”.
- [119] “Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, Aydemir S, Dalbasti T, Yurtseven T, Zileli M, Ulusoy S. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis*. 2011 Oct;43(10):757-64. doi: 10.3109/00365548.2011.585177. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21671825.”.
- [120] “Akalan N, Özgen T. Omurilik basısı nedeni olarak enfeksiyon: 36 spinal epidural apse olgusunun gözden geçirilmesi. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142:17.”.
- [121] “P. Sendi, T. Bregenzer, W. Zimmerli, Spinal epidural abscess in clinical practice, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 101, Issue 1, January 2008, Pages 1–12,”.
- [122] “Vakili M, Crum-Cianflone NF. Spinal Epidural Apse: 101 Olgudan Oluşan Bir Seri. *Am J Med* 2017; 130:1458.”.
- [123] “Chen WC, Wang JL, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Spinal epidural abscess due to Staphylococcus aureus: clinical manifestations and outcomes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008 Jun;41(3):215-21. PMID: 18629416.”.
- [124] “Bilici, A., Karahocagil, M. K., Yapıcı, K., Göktaş, U., Yaman, G., Katı, İ., Akdeniz, H., Sünnetçioğlu, M., Menteş, O., & Sünnetçioğlu, A. (2012). Ventilator Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors, and causative agents. *Van Tıp Dergisi*, 19(4), 170-176.”.

- [125] “Toksöz, V., & Yılmaz, M. (2019). Ventilatör ilişkili Pnömoni Hastalarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Antimikrobiyal Duyarlılıkları. *Dicle Tıp Dergisi*, 46(4), 641-647. <https://doi.org/10.5798/dicletip.661216>”.
- [126] “Genç, Y., Gürkan, Y., Mumcuoğlu, İ., Kanyılmaz, D., Aksoy, A., & Aksu, N. (2016). Yoğun Bakım Hastalarında Hastane Kaynaklı Pnömoni Olgularının Değerlendirilmesi ve Sık Görülen Bakteriyel Etkenlerin Antimikrobiyallere Dirençlerinin Araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 73(4), 355-364. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.84755>. Kopyala”.
- [127] “Bryant RE, Salmon CJ (1996). Pleural empyema. *Clin Infect Dis*. 22:747–762; quiz 763–744.”.
- [128] “Oki T, Funai K, Sekihara K, Shimizu K, Shiiya N (2013). [Refractory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* empyema invasion from a cervical abscess: report of a case]. *Kyobu Geka*. 66(9):852-4. Japanese.”.
- [129] “He H, Wunderink RG. *Staphylococcus aureus* Pneumonia in the Community. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Aug;41(4):470-479. doi: 10.1055/s-0040-1709992. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32521547.”.
- [130] “Schuler F, Barth PJ, Niemann S, Schaumburg F. A Narrative Review on the Role of *Staphylococcus aureus* Bacteriuria in *S. aureus* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Mar 30;8(6):ofab158. doi: 10.1093/ofid/ofab158. PMID: 34189162; PMCID: PMC8233567.”.
- [131] “Karakonstantis S, Kalemaki D. The clinical significance of concomitant bacteriuria in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. A review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Sep;50(9):648-659. doi: 10.1080/23744235.2018.1445280. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29489435.”.
- [132] “Lafon T, Hernandez Padilla AC, Baisse A, Lavaud L, Goudelin M, Barraud O, Daix T, Francois B, Vignon P. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteriuria: a warning microbiological marker for infective endocarditis? *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 7;19(1):504.”.
- [133] “(8):1003-1006. doi:10.1177/0148607113512508 11.Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1-45. doi:10.1086/599376”.
- [134] “https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=s.aureus&topicRef=2135&source=see_link”.
- [135] “82. Fowler, V.G., et al., *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama*, 2005. 293(24): p. 3012-3021.”.
- [136] A. D. Bai *et al.*, “*Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis,” Aug. 01, 2022, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.015.
- [137] “Papadimitriou-Olivgeris M, Caruana G, Senn L, Guery B. Predictors of mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients hospitalized in a Swiss University Hospital and the role of early source control; a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Mar;42(3):347-357. doi: 10.1007/s10096-023-04557-1. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729318; PMCID: PMC9892677.”.

- [138] “Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009 Oct;59(4):232-9. doi: 10.1016/j.jinf.2009.07.015.”
- [139] “van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, van Twillert G, Veenstra J, Herpers BL, Rozemeijer W, Jansen RR, Bonten MJM, van der Meer JTM. All-Cause and Infection-Related Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia, a Multicenter Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Nov 30;9(12):ofac653. doi: 10.1093/ofid/ofac653. PMID: 36589483; PMCID: PMC9792080.”
- [140] “A Retrospective Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Hospital and Factors Associated with Mortality Petros Ioannou 1,2,* , Maria Zacharioudaki 3, Despoina Spentzouri 2, Antonia Koutoulakou 1 , Konstantinos Kitsos-Kalyvianakis 1, Christoforos Chontos 2, Stamatis Karakonstantis 2 , Sofia Maraki 4 George Samonis 1 and Diamantis P. Kofteridis 1,2,*”.
- [141] “Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, Gozel MG, Alkan S, Çelik AD, Yetkin MA, Bodur H, Sınırtaş M, Akalın H, Altay FA, Şencan İ, Azak E, Gündeş S, Ceylan B, Öztürk R, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Mert A. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016 Feb 9;15:7. doi: 10.1186/s12941-016-0122-8. PMID: 26860463; PMCID: PMC4748515.”
- [142] “Yahav D, Schlesinger A, Shaked H, Goldberg E, Paul M, Bishara J, et al. Clinical presentation, management and outcomes of *Staph aureus* bacteremia (SAB) in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Apr Epub, 29(2):127-133. doi: 10.1007/s40520-016-0543-4.”
- [143] “*Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A pooled analysis of five prospective, observational studies Kaasch, Achim J. et al. *Journal of Infection*, Volume 68, Issue 3, 242 - 251”.
- [144] “Austin ED, Sullivan SS, Macesic N, Mehta M, Miko BA, Nematollahi S, et al. Reduced Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Retrospective Cohort Study of 2139 Patients: 2007-2015. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 10;70(8):1666-1674. doi: 10.1093/cid/ciz498.”
- [145] “Horváth A, Dobay O, Sahin-Tóth J, Juhász E, Pongrácz J, Iván M, et al. Characterisation of antibiotic resistance, virulence, clonality and mortality in MRSA and MSSA bloodstream infections at a tertiary-level hospital in Hungary: a 6-year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020 May 7;19(1):17. doi: 10.1186/s12941-020-00357-z.”
- [146] “Fukushima, S., Hagiya, H., Kuninaga, N. et al. Adherence to and clinical utility of ‘quality indicators’ for *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective, multicenter study. *Infection* 52, 1527–1538 (2024). <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02284-z>”.
- [147] “Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997–2003: Cohort study. *BMJ.* 2006;333(7562): 281. <https://doi.org/10.1136/bmj.38834.421713.2F>”.

- [148] “Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS One*. 2017 Feb 2;12(2):e0170236. doi: 10.1371/journal.pone.0170236.”.
- [149] “Hansen MU, Gotland N, Mejer N, Petersen A, Larsen AR, Benfield T; Danish Staphylococcal Bacteremia Study Group. Diabetes increases the risk of disease and death due to *Staphylococcus aureus* bacteremia. A matched case-control and cohort study. *Infect Dis (Lond)* 2017; 49:689–97.”.
- [150] “Tacconelli E, Pop-Vicas AE, D’Agata EM. 2006. Increased mortality among elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J. Hosp. Infect.* 64:251–256.”.
- [151] “Westgeest AC, Lambregts MMC, Ruffin F, et al. Female Sex and Mortality in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e240473. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.0473”.
- [152] “Forsblom E, Kakriainen A, Ruotsalainen E, Järvinen A. Comparison of patient characteristics, clinical management, infectious specialist consultation, and outcome in men and women with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-score adjusted retrospective study. *Infection*. 2018;46(6):837-845. doi:10.1007/s15010-018-1216-3”.
- [153] “Jokinen E, Laine J, Huttunen R, et al. Comparison of outcome and clinical characteristics of bacteremia caused by methicillin-resistant, penicillin-resistant and penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(7):493-500. doi:10.1080/23744235.2017.1292046”.
- [154] “Kang CK, Kwak YG, Park Y, et al; Korea Infectious Diseases (KIND) study group. Gender affects prognosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia differently depending on the severity of underlying disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(6):1119-1123. doi:10.1007/s10096-018-3226-6”.
- [155] “Charlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*,”.
- [156] “Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa MN, Gonzalez-Lopez JJ, et al. Mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia remains high despite adherence to quality indicators: secondary analysis of a prospective cohort study. *J Infect*. 2021;83(6):656-63.”.
- [157] “Guillamet MCV, Vazquez R, Deaton B, Shroba J, Vazquez L, Mercier RC. Host-Pathogen-Treatment Triad: Host Factors Matter Most in Methicillin-Resistant Bacteremia Outcomes. *Antimicrob Agents Ch*. 2018;62(2):10.1128/aac. 01902-17.”.
- [158] “Adherence to standards of care and mortality in the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Peru: A prospective cohort study Schwalb, Alvaro et al. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 96, 601 - 606”.

- [159] “Battle SE, Shuping M, Withers S, Justo JA, Bookstaver PB, Al-Hasan MN. Prediction of mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection using quick Pitt bacteremia score. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):131- 135.”.
- [160] “Battle SE, Shuping M, Withers S, Justo JA, Bookstaver PB, Al-Hasan MN. Prediction of mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection using quick Pitt bacteremia score. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):131- 135.”.
- [161] “Le Moing, V., Alla, F., Doco-Leconte, T., Delahaye, F., Piroth, L., Chirouze, C., ... & VIRSTA Study Group. (2015). *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis—a prospective cohort study. *PloS one*, 10(5), e0127385.”.
- [162] “Horino T, Sato F, Hosaka Y, Hoshina T, Tamura K, Nakaharai K, Kato T, Nakazawa Y, Yoshida M, Hori S. Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Am J Med Sci*. 2015 Jan;349(1):24-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000350. PMID: 25250988; PMCID: PMC4281166.”.
- [163] “Fowler, V. G., Olsen, M. K., Corey, G. R., Woods, C. W., Cabell, C. H., Reller, L. B., ... & Oddone, E. Z. (2003). Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of internal medicine*, 163(17), 2066-2072.”.
- [164] “Aygen B, Yörük A, Yıldız O, Alp E, Kocagöz S, Sümerkan B ve ark. Bloodstream Infections Caused by *Staphylococcus aureus* in a University Hospital in Turkey: Clinical and Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(4):p.309-314.”.
- [165] “McLaughlin, L., & Smith, S. (2019). 559. Two Different Beasts: Comparing Epidemiology of Healthcare-Associated vs. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Open Forum Infectious Diseases*, 6, S265 - S265. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz360.628>.”.
- [166] “Lam, J. C., Gregson, D. B., Robinson, S., Somayaji, R., Conly, J. M., & Parkins, M. D. (2019). Epidemiology and Outcome Determinants of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Revisited: A Population-Based Study. *Infection*. doi:10.1007/s15010-019-01330-5”.
- [167] “Diekema, D.J., et al., Twenty-Year Trends in Antimicrobial Susceptibilities Among *Staphylococcus aureus* From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019. 6(Supplement_1): p. S47-S53.”.
- [168] “Chmielarczyk, A., et al., Healthcare-Associated Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections— Species Diversity and Resistance Mechanisms, a Four-Year Retrospective Laboratory-Based Study in the South of Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021. 18(5): p. 2785.”.
- [169] “Telli M, Okulu Y, Pat Y. *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: Metisiline direnç azalıyor mu? *Ankem Derg*. 2018; 32(3): 103-8.”.
- [170] “Kula-Atik T, Uzun B. [Evaluation of resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents]. *Klinik Derg*. 2020; 33(2): 132-6. Turkish.”.

- [171] “Atilla, A., et al., Central line-associated blood stream infections: characteristics and risk factors formortality over a 5.5-year period. Turkish journal of medical sciences, 2017. 47(2): p. 646-652.”.
- [172] “Bahçeci İ, Aksoy D, Karaca Semerci E, Yıldız S, Alpdoğan YE, Duran ÖF, Şahin K. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarında Antimikrobiyal Direnç: Üç Yıllık Çalışma S.aureus Bakteriyemisi ve Antimikrobiyal Direnç. RMJ. 2023;1(4):6-19.”.
- [173] “Ayobami, O., et al., Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Emerging Microbes & Infections, 2022”.
- [174] “The Scottish enhanced Staphylococcus aureus bacteraemia surveillance programme: the first 18 months of data in adults Murdoch, F. et al. Journal of Hospital Infection, Volume 97, Issue 2, 133 - 139”.
- [175] “Delerue, T., et al., Prediction of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: do we need rapid diagnostic tests? Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019. 38(7): p. 1319-1326.”.
- [176] “Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. Crit Care 2017;21:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3>”.
- [177] “Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical Impact of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia Based on Propensity Scores. Infection. 2011;39(2):p.141-147.”.
- [178] “Morris AK, Russell CD. Enhanced surveillance of Staphylococcus aureus bacteraemia to identify targets for infection prevention. J Hosp Infect. 2016 Jun 27;107:617-71. doi: 10.1016/j.jhin.2016.03.003.”.
- [179] “Wi YM, Rhee JY, Kang CI, Chung DR, Song JH, Peck KR. Clinical predictors of methicillin-resistance and their impact on mortality associated with Staphylococcus aureus bacteraemia. Epidemiol Infect. 2018 Jul;146(10):1326-1336. doi: 10.1017/S0950268818001255.”.
- [180] “Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact ofMethicillin Resistance on the Outcome of Patients With Bacteremia Caused by Staphylococcus aureus. Arch Intern Med. 1998;158(2):182–189. doi:10.1001/archinte.158.2.182”.
- [181] “Gatley EM, Boyles T, Dlamini S, Mendelson M, Namale PE, Raubenheimer PJ, Wasserman S. Adherence to a care bundle for Staphylococcus aureus bacteraemia: A retrospective cohort study. S Afr J Infect Dis. 2022 Nov 22;37(1):445. doi: 10.4102/sajid.v37i1.445. PMID: 36483573; PMCID: PMC9724142.”.
- [182] “Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P, Group BS. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by Staphylococcus aureus: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. J Antimicrob Chemother. 2011;66(2):381-6.”.

- [183] “Survival following Staphylococcus aureus bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care Nambiar, Katete Cueto, Marina et al. *Journal of Infection*, Volume 77, Issue 6, 516 - 525”.
- [184] “Yanık-Yalçın, T., Erol, Ç., Demirkaya, M. H., Durukan, E., & Kurt-Azap, Ö. (2023). Evaluation of Clinical Approach and Outcomes Staphylococcus aureus Bacteremia. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*, 5(1), 31.”.
- [185] “De la Calle C, Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Cardozo C, Mensa J, et al. Staphylococcus aureus bacteremic pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):497-502. [”.
- [186] “Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(6):414e20. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer023>.”.
- [187] “Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Cuijpers ML, Adang EM, Wanten GJ, Kullberg BJ, Oyen WJ. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med*. 2010 Aug;51(8):1234-40. doi: 10.2967/jnumed.109.072371. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660384.”.
- [188] “Horino T, Hori S, Metastatic infection during Staphylococcus aureus bacteremia, *J Infect Chemother*, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.003>”.
- [189] “Cuijpers, M. L. H., Vos, F. J., Bleeker-Rovers, C. P., Krabbe, P. F. M., Pickkers, P., Dijk, A. P. J., ... Kullberg, B. J. (2007). Complicating infectious foci in patients with Staphylococcus aureus or Streptococcus species bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 26(2), 105–113. doi:10.1007/s10096-006-0238-4”.
- [190] “Salvador VBD, Chapagain B, Joshi A, Brennessel DJ. Clinical risk factors for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia. *Tex Heart Inst J* 2017;44(1):10e5. <https://doi.org/10.14503/THIJ-15-5359>.”.
- [191] “Seeley EJ, Chambers HF. Diabetic ketoacidosis precipitated by Staphylococcus aureus abscess and bacteremia due to acupuncture: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):e6e8.”.
- [192] J. C. Lam *et al.*, “Infectious diseases consultation improves key performance metrics in the management of staphylococcus aureus bacteremia: A multicentre cohort study,” *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*, vol. 4, no. 1, pp. 24–32, Mar. 2019, doi: 10.3138/jammi.2018-0036.
- [193] J. Townsend, J. Pelletier, G. Peterson, S. Matulevicius, and P. Sreeramaju, “Quality Improvement of Staphylococcus aureus Bacteremia Management and Predictors of Relapse-free Survival,” *American Journal of Medicine*, vol. 129, no. 2, pp. 195–203, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.016.

- [194] “Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, Perencevich EN, Livorsi DJ, Diekema DJ, Richardson KK, Beck BF, Alexander B, Ohl ME. Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014. *JAMA Intern Med.* 2017 Oct 1;177(10):1489-1497. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3958. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2017 Oct 1;177(10):1544. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6121. PMID: 28873140; PMCID: PMC5710211.”.
- [195] “Green J, Howard J, Shankar A, et al. Assessing the impact of a ‘bundle of care’ approach to *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a tertiary hospital. *Infect Prev Pract.* 2020;2(4):100096. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100096>”.
- [196] “Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW (2003) Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis : An Off Publ Infect Dis Soc Am* 37(6):794–799”.
- [197] “Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, Molina J, Lopez-Medrano F, Ruiz E, Martinez JA, Bereciartua E, Rodriguez-Lopez F, Fernandez-Mazarrasa C, Goe-naga MA, Benito N, Rodriguez-Bano J, Espejo E, Pujol M, Groups RGS (2013) Predictive factors for mortality in patients with methicil- lin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect :*”.
- [198] “Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, Anderson DJ, Chawla V, Golan Y, Karchmer AW, Carmeli Y (2010) Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicil- lin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect : Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 16(6):747–752”.
- [199] “Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, and Rybak MJ. 2003. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 36: 1418–1423.”.
- [200] “Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, Ichiyama S (2017) Complete adherence to evidence- based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacte- remia resulted in better prognosis. *Infection* 45(1):83–91”.
- [201] “Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW (2003) Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis : An Off Publ Infect Dis Soc Am* 37(6):794–799”.
- [202] “van Hal SJ Jones M Gosbell IB Paterson DL. 2011. Vancomycin heteroresistance is associated with reduced mortality in ST239 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood stream infections. *PLoS One* 6: e21217.”.
- [203] “van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, van Twillert G, Veenstra J, Herpers BL, Rozemeijer W, Jansen RR, Bonten MJM, van der Meer JTM. Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 28;74(8):1442-1449. doi: 10.1093/cid/ciab632. PMID: 34272564; PMCID: PMC9049276.”.

- [204] “Stavropoulou E, Guery B, Tzimas G, Guex-Crosier Y, Hoogewoud F, Tozzi P, Kirsch M, Monney P, Papadimitriou-Olivgeris M. Eyes Wide Shut: A Cohort Study Questioning the Role of Fundoscopy in Infective Endocarditis Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2024 Mar 20;78(3):663-666. doi: 10.1093/cid/ciae067. PMID: 38330299; PMCID: PMC10954338.”.
- [205] “Jung J, Lee J, Yu SN, Kim YK, Lee JY, Sung H, Kim MN, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Woo JH, Lee JY, Kim YS, Chong YP. Incidence and Risk Factors of Ocular Infection Caused by *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar 25;60(4):2012-7. doi: 10.1128/AAC.02651-15. PMID: 26824952; PMCID: PMC4808144.”.

