

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'A BAĞLI KAN DOLAŞIMI**
ENFEKSİYONLARI: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER
VE MORTALİTE

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat AYDIN

TRABZON - 2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'A BAĞLI KAN DOLAŞIMI**
ENFEKSİYONLARI: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER
VE MORTALİTE

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat AYDIN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Firdevs AKSOY

TRABZON - 2020

ÖZET

***Staphylococcus aureus*'a Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonları: Epidemiyoloji, Klinik Özellikler ve Mortalite**

Amaç: *S. aureus*'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi; ayrıca metisilin direnci, sekonder kan dolaşımı enfeksiyonu ve mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, hastanemizde 01.01.2013 – 30.09.2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi veya kliniklerde yatarak tedavi görmekte olup *S. aureus*'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu (SA-KDE) tanısı alan hastalar üzerinde, retrospektif olarak yapıldı. Hastalara ait klinik, laboratuvar ve tedavi bilgilerine hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosya kayıtlarından, konsültasyon notlarından ve ayrıca enfeksiyon hastalıkları hasta takip kartları ile enfeksiyon kontrol komitesi verilerinden ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya 309 hasta dahil edildi. Hastaların 183 (%59,2)'ü erkek, 126 (%40,8)'sı kadın olup ortalama yaş $62,8 \pm 15,9$ ve ortanca değer 64 idi. Hastaların 202 (%65,4)'si dahili kliniklerde , 72 (%23,3)'si yoğun bakım ünitelerinde ve 35 (%13,3)'i cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Etken mikroorganizma hastaların 228 (%73,8)'inde metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) ve 81 (%26,2)'inde metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) idi. 124 (%40,1) hastada primer kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ve 185 (%59,9) hastada sekonder KDE mevcuttu. Hastaların 211 (%68,3)'i sağ kalmış olup 98 (%31,7)'i hayatını kaybetti. Lojistik regresyon analizinde, son üç ay içerisindeki cerrahi öyküsünün MRSA riskini 3,4 kat arttıran bir bağımsız değişken olduğu tespit edildi. Santral venöz kateter varlığı, cerrahi öyküsü, vertebral ağrı, septik şok ve tanı anındaki albümin düzeyi sekonder KDE için bağımsız prediktörler olarak saptandı. Yoğun bakım ünitesinde yatış, Charlson komorbidite indeksi, vücut ısısı, genel durum bozukluğu, hipotansiyon ve ilk 24 saatte uygun antibiyoterapi başlanması mortalite için bağımsız prediktörler olarak saptandı.

Sonuç: SA-KDE hastanede yatan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olup hastaların bazı klinik, laboratuvar parametreleri ile bu enfeksiyonun sonucu hakkında tahminde bulunulabilir.



SUMMARY

Bloodstream Infections Due to *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Clinical Features and Mortalite

Objective: Evaluation of bloodstream infections due to *S. aureus* as epidemiological, clinical and laboratory; it is also aimed to determine the risk factors for methicillin resistance, secondary bloodstream infection and mortality.

Material and Method: The study was performed retrospectively on patients who received inpatient treatment in intensive care units or services in our hospital between 01.01.2013 and 30.09.2019, and who were diagnosed with bloodstream infection due to *S. aureus*. Clinical, laboratory and treatment information of the patients were accessed from the patient file records in the hospital electronic information management system, consultation notes, infection disease patient follow-up cards and infection control committee datas.

Results: 309 patients were included in the study. 183 (59.2%) of the patients were male, 126 (40.8%) were female and the mean age was 62.8 ± 15.9 and the median value was 64. 202 (65.4%) of the patients were hospitalized in internal services, 72 (23.3%) in intensive care units and 35 (13.3%) in surgical services. The causative microorganism was methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) in 228 (73.8%) of the patients and methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) in 81 (26.2%). 24 (40.1%) of the patients had primary bloodstream infection (BSI) and 185 (59.9%) of the patients had secondary BSI. 211 (68.3%) of the patients survived and 98 (31.7%) died. In the logistic regression analysis, it was found that the surgical history in the last three months was an independent variable that increased the risk of MRSA by 3.4 times. The presence of central venous catheter, surgical history, vertebral pain, septic shock and albumin level at the time of diagnosis were determined as independent predictors for secondary BSI. Hospitalization in the intensive care unit, Charlson comorbidity index, body temperature, general condition disorder, hypotension, and initiation of appropriate antibiotherapy in the first 24 hours were determined as independent predictors for mortality.

Conclusion: BSI due to *S. aureus* is an important cause of mortality and morbidity in hospitalized patients. Some clinical, laboratory parameters and outcome of this infection can be predicted.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Stafilocokların Morfolojisi.....	2
2.2. Stafilocokların Doğal Ortamı	3
2.3. Stafilocokların İdentifikasyonu	3
2.4. <i>S. aureus</i> Virulans Faktörleri.....	4
2.4.1. Hücre Yüzey Bileşenleri	4
2.4.2. Enzimler.....	6
2.4.3. Toksinler	8
2.5. <i>S. aureus</i> 'da Antibiyotik Direnci.....	10
2.5.1. Beta Laktam Direnci	10
2.5.2. Glikopeptidlere Karşı Direnç	11
2.5.3. Protein Sentez İnhibitörlerine Direnç	15
2.5.4. Florokinolon Grubu Antibiyotiklerde Direnç	15
2.5.5. Tigesiklin Direnci	16
2.6. <i>S. aureus</i> Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	16
2.7. <i>S. aureus</i> 'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar.....	17
2.7.1. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları (DYDE).....	18
2.7.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu.....	19
2.7.3. Enfektif Endokardit (EE)	20
2.7.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	21
2.7.5. Pulmoner Enfeksiyonlar	22
2.7.6. Osteoartikular Enfeksiyonlar	23
2.7.7. Toksine Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar	24
2.7.8. Diğer Klinik Sendromlar	25

2.8. MRSA Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri.....	25
2.8.1. Vankomisin.....	25
2.8.2. Teikoplanin.....	26
2.8.3. Daptomisin.....	27
2.8.4. Oksazolidinon Grubu Antibiyotikler.....	28
2.8.5. Tigesiklin.....	29
2.8.6. MRSA Etkili Sefalosporinler.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği.....	31
3.2. Verilerin Toplanması.....	31
3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	34
3.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.....	34
3.5. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	84
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	102
6.1 Sonuçlar.....	102
6.2 Öneriler.....	106
7. KAYNAKLAR.....	109

KISALTMALAR DİZİNİ

ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AUC	: Eğri altında kalan alan
BSI	: Bloodstream infection
CAESAR Resistance	: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial
CDC	: Centers of Disease and Control
CLSI	: Clinical and Laboratory Institute
CRP	: C-reaktif protein
DNAaz	: Deoksiribonükleaz
DYDE	: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
EE	: Enfektif endokardit
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Food and Drug Administration
hVISA	: Heterojen VISA
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonu
KKV	: Küçük koloni varyantı
MLSB	: Makrolid-linkozamid-streptogramin B
MODS	: Çoklu organ yetmezliği skoru
MRSA	: Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
MSSA	: Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i>
NAGA	: N-asetilglukozamin
NAMA	: N-asetilmuramik asit

NPD	: Negatif prediktif değer
OM	: Osteomyelit
OR	: Odds ratio
PBP	: Penisilin bağlayan peptid
PCT	: Prokalsitonin
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PEG	: Perkütan endoskopik gastrostomi
PG	: Peptidoglikan
PLT	: Trombosit sayısı
PTK	: Perkütan transhepatik kolanjiyografi
PPD	: Pozitif prediktif değer
PVL	: Panton-Valentine Lökositidini
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SA-KDE	: <i>S. aureus</i> 'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu
SHİE	: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon
SHSD	: Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SS	: Standart sapma
TA	: Teikoik asit
TKE	: Toplum kökenli enfeksiyon
TK-MRSA	: Toplum kökenli MRSA
TKP	: Toplum kökenli pnömoni

TSS	: Toksik şok sendromu
TSST-1	: Toksik şok sendromu toksini-1
UAMDSS	: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi
UHESA	: Türkiye Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı
VISA	: Vankomisin intermediate <i>S. aureus</i>
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>S. aureus</i>
WBC	: Beyaz küre sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 20 yaşında, fulminan hemorajik <i>S.aureus</i> pnömonisi olan hastanın balgam örneğinin Gram boyaması. Üzüm gibi bakteri kümeleri ve ökaryotik hücreler görülmektedir.	2
Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastalar	35
Şekil 3: Hasta sayılarının yıllara göre dağılımı	38
Şekil 4: Hastaların MSSA ve MRSA oranları	42
Şekil 5: MRSA oranının yıllara göre değişimi	43
Şekil 6: Hastalara uygulanan ilk antibiyoterapilerin dağılımı	45
Şekil 7: Hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma zamanları	45
Şekil 8: Hastalara başlanan ilk antibiyoterapide yapılan modifikasyon durumu	46
Şekil 9: Hastalarda gelişen komplikasyonların dağılımı	47
Şekil 10: Hastaların sağkalım ve mortalite oranları	48
Şekil 11: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin yüzdeleri	53
Şekil 12: KDE tanısı anındaki albümin ve CRP parametrelerinin sekonder KDE için ayırıcı özelliğinin ROC analizi grafiği	62
Şekil 13: Mortalite skoru 1-2 ve 3'ün ROC analizi grafiği	78
Şekil 14: Modifiye mortalite skoru 1-2 ve 3'ün ROC analizi grafiği	79

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: <i>S. aureus</i> 'un oksasilin ve sefoksitine duyarlılığı için MİK değerleri	11
Tablo 2: Hastaların genel özellikleri	39
Tablo 3: Hastalara uygulanan invazif girişimlerin oranları	40
Tablo 4: İnvazif girişim yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması	41
Tablo 5: Primer ve sekonder KDE oranları.....	41
Tablo 6: Hastaların tanı anındaki semptom ve bulguları	42
Tablo 7: Hastaların laboratuvar değerleri	43
Tablo 8: Hastaların günlere göre PCT, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması ve posthoc Bonferroni analizi sonuçları.....	44
Tablo 9: Hastalara uygulanan antibiyotik tedavileri, tedavi modifikasyonları ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili veriler.....	46
Tablo 10: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması	49
Tablo 11: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara uygulanan invazif girişimlerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 12: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalardaki primer ve sekonder KDE oranlarının karşılaştırılması	51
Tablo 13: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması.....	51
Tablo 14: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 15: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 16: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin karşılaştırılması	55
Tablo 17: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması	56
Tablo 18: MRSA'ya bağlı KDE'yi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253)	57

Tablo 19: Primer ve sekonder KDE olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması	59
Tablo 20: Primer ve sekonder KDE olan hastalardaki invazif girişimlerin karşılaştırılması	60
Tablo 21: Primer ve sekonder KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması.....	60
Tablo 22: Primer ve sekonder KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 23: KDE tanısı anındaki albümin ve CRP parametrelerinin sekonder KDE için ayırıcı özelliğinin ROC analizi.....	62
Tablo 24: Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin yüzdeleri.....	63
Tablo 25: Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 26: Primer ve sekonder KDE olan hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin karşılaştırılması	64
Tablo 27: Primer ve sekonder KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması	65
Tablo 28: Sekonder KDE'yi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253).....	66
Tablo 29: Hastaların genel özelliklerinin mortalite ile ilişkisi.....	67
Tablo 30: Hastalara uygulanan invazif girişimlerin mortalite ile ilişkisi.....	68
Tablo 31: Primer ve sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarının mortaliteyle ilişkisi.	69
Tablo 32: Hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların mortalite ile ilişkisi.....	70
Tablo 33: KDE tanısı anında ateş/hipotermi olan ve subfebril ateşi olan/ateşi olmayan hastaların karşılaştırılması.....	70
Tablo 34: Hastalardaki laboratuvar değerlerinin mortalite ile ilişkisi	71
Tablo 35: Hastaların PCT, CRP ve WBC değerlerindeki günlere göre değişimin mortalite ve sağkalımla ilişkisi.....	72

Tablo 36: Mortalite veya sağkalımla sonuçlanan hastaların tanı anında, tedavinin 3. günde ve tedavinin 5. günde PCT, CRP ve WBC değerleri için yapılan posthoc Bonferroni analizi sonuçları	72
Tablo 37: Tanı anındaki bazı laboratuvar değerlerinin EE olan ve olmayan hastalardaki karşılaştırılması.....	73
Tablo 38: Laboratuvar parametrelerinin mortalite için ayırıcı özelliğinin ROC analizi	73
Tablo 39: Mortalite skoru-1 ve Modifiye mortalite skoru-1	75
Tablo 40: Mortalite skoru-2 ve Modifiye mortalite skoru-2.....	76
Tablo 41: Mortalite skoru-3 ve Modifiye mortalite skoru-3.....	77
Tablo 42: Mortalite skorlarının ROC analizi sonuçları.....	78
Tablo 43: Hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin mortaliteyle ilişkisi.....	79
Tablo 44: Hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapi başlama gündeünün mortaliteyle ilişkisi.....	80
Tablo 45: Hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin mortalite ile ilişkisi.....	81
Tablo 46: Hastalarda gelişen komplikasyonların mortalite ile ilişkisi.....	81
Tablo 47: SA-KDE’de mortaliteyi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253)	82

1. GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olup *S. aureus* da KDE'ye yol açan önemli mikroorganizmalardan biridir (1, 2). *S. aureus* komplike olmayan deri yumuşak doku enfeksiyonundan hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara kadar geniş yelpazede enfeksiyonlara sebep olabilir (3). Günümüzde invazif prosedürlerdeki artışla birlikte *S. aureus* sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (4, 5).

Penisilinin kullanıma girmesiyle *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonlarda azalma görülse de yıllar içerisinde önce penisiline ve ardından bir çok antibiyotiğe direnç kazanmıştır (6, 7). Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranları ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 2019 CAESAR (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) verilerine göre ülkemizdeki oranı %30'dur (8). Dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatmakta, sağlık hizmetleri giderlerini artırmakta ve en önemlisi gerek mortalite gerekse morbiditede ciddi artışa yol açabilmektedir (9).

S. aureus'a bağlı KDE (SA-KDE)'lerde klinik semptom ve bulgular bakteriyemi odağına göre değişebilmektedir (10). Bu enfeksiyonlar odağın bilinmediği primer ya da başka bir enfeksiyon odağından gelişen sekonder KDE şeklinde gelişebilirler (11). Enfeksiyon hastalıklarında enfeksiyon odağını saptamanın ve mümkünse ortadan kaldırmanın önemi iyi bilinmektedir (12). Yapılan çalışmalarda enfeksiyon odağı bilinmeyen hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (13-15).

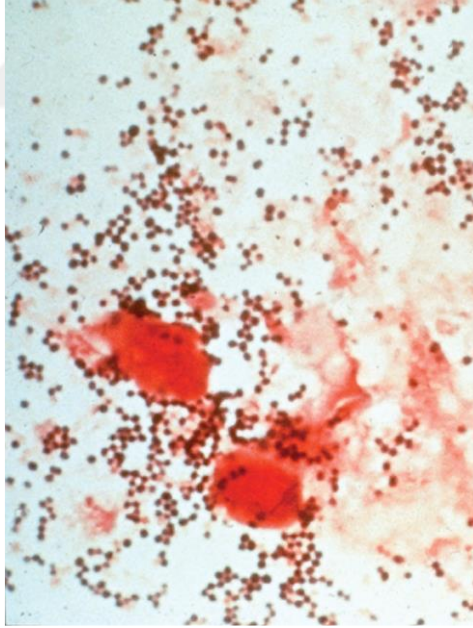
SA-KDE'lerde erken tanı, hızlı ve uygun antibiyoterapi, kaynak kontrolü ile klinik sonuçların iyi olması yakından ilişkilidir (16, 17). Bu çalışmada SA-KDE'lerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi; ayrıca metisilin direnci, sekonder KDE ve mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastalardan elde edilen epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verileriyle erken tanı, uygun tedavi, kaynak kontrolü ve sağ kalıma yardımcı olabilecek bilgilerin sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stafilokokların Morfolojisi

Stafilokoklar; tek tek veya çiftler halinde, tetradlar, kısa zincirler ve düzensiz üzüm gibi kümeler şeklinde görülen 0.5-1.5 µm çapında gram pozitif koklardır (18).

Stafilokoklar ilk kez 1880 yılında Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır (19). Ogston, inflamasyon ve süpürasyondan sorumlu mikrokokları tanımlamak için *Staphylococcus* (Yunanca'da staphylé, "bir avuç üzüm") adını kullanmıştır. Stafilokoklar hareketsiz, sporsuz ve genellikle katalaz pozitif olup sıklıkla kapsülsüzdürler veya sınırlı bir kapsülleri vardır (Şekil 1). Çoğu türü fakültatif anaeroptur (20, 21). *Staphylococcus* cinsi içindeki 40 türün 16'sı insanda bulunmaktadır ve bunların sadece birkaçı predispozan bir faktör olmadan patojeniktir. İnsanlar için en virülan olan türler *S. aureus*, *S. lugdunensis* ve *S. schleiferi*'tir (18)



Şekil 1: 20 yaşında, fulminan hemorajik *S.aureus* pnömonisi olan hastanın balgam örneğinin Gram boyaması. Üzüm gibi bakteri kümeleri ve ökaryotik hücreler görülmektedir.

2.2. Stafilokokların Doğal Ortamı

Stafilokoklar, memeliler ve kuşlar da dahil olmak üzere hemen hemen bütün hayvanların deri ve mukozasında kolonize olabilirler (20, 21). *S. aureus*, normal floranın kalıcı veya geçici bir üyesi olarak görülebilir (18). Nazal taşıyıcılık oranı hem toplumda hem de hastane ortamında %10-%40 arasında değişmektedir. Çeşitli anatomik bölgelerdeki *S. aureus* taşıyıcılığı, tekrarlayan fronküllü hastalar, hemodiyaliz, periton diyalizi ve cerrahi de dahil olmak üzere tıbbi işlemlere maruz kalan hastalar gibi bazı popülasyonlarda enfeksiyon riskini artırabilir (22, 23). *S. aureus* taşıyıcılığı aynı zamanda çoklu dirençli stafilokokların, özellikle MRSA'nın süreklilik ve yayılma yöntemi haline gelmiştir (23, 24).

2.3. Stafilokokların İdentifikasyonu

Numuneler hem kan agarı üzerinde hem de Mueller-Hinton gibi zengin sıvı besiyerlerine ekilmelidir. Üreme normalde 18 ila 24 saat içinde gerçekleşir, ancak morfolojik varyantlar (küçük koloni varyantı, KKV) daha uzun sürede üreyebileceği için plaklar 2 ila 3 gün tutulmalıdır (18). *S. aureus* kolonileri düz, konveks yapıda ve genellikle altın sarısı ya da krem rengindedir (25). *S. aureus* fakültatif anaerop bakteri olup kanlı agarda beta hemoliz oluşturabilir (3). KKV; en sık aminoglikozid tedavisi sırasında ortaya çıkan, beta-laktam, glikopepetid gibi antibiyotiklere dirençli olabilen yavaş üreyen kolonilerdir. Bu varyantlar; konak hücre içerisinde yaşayabilme özelliklerinden dolayı persistan, tekrarlayan ve dirençli enfeksiyonlara neden olabilirler (26). Bir bakterinin *Staphylococcus* cinsi içinde sınıflandırılabilmesi için gerekli şartlar şunlardır:

- Katalaz enzimi pozitif olmalı
- 200 µg/ml lizositafine ve 100 µg furazolidona duyarlı olmalı
- Anaerop ortamda glukozdan ve 0,4 µg/ml eritomisin varlığında gliserolden asit oluşturabilmeli
- Oksidaz negatif ve basitrasine dirençli olmalı (3)

S. aureus'un tür düzeyinde tanımlanmasında ise koagülaz testinin pozitif olması, deoksiribonükleaz (DNAaz) varlığı ve 5 µg novobiyosin diskine dirençli

olması kullanılmaktadır. Tanısında hazır kitler, otomatize sistemler ve moleküler yöntemler de kullanılmaktadır (Polimeraz Zincir Reaksiyonu-PZR vb.) (25).

2.4. *S. aureus* Virülans Faktörleri

Enfeksiyon gelişimi bakterinin virülansı ile konak savunma sistemi arasındaki dengeye bağlıdır. Stafilokok türleri içinde virülansı en yüksek olan *S. aureus*'tur (25). Virülans faktörleri; hücre yüzey bileşenleri, enzimler ve toksinler olmak üzere 3 başlık altında toplanabilir.

2.4.1. Hücre Yüzey Bileşenleri

Kapsül

S. aureus bakterilerinin çoğunda polisakkarit yapıda kapsül bulunmaktadır. Bu yapı sayesinde bakteri, fagositik hücrelerin kendisini tanıyıp fagosite etmesinden korunmuş olur. Ayrıca konak hücrelere ve yabancı cisimlere tutunmayı da kolaylaştırır (3). Kapsülün 11 serotipi tanımlanmıştır ve klinik enfeksiyonların çoğundan Tip 5 ve 8 sorumludur (27). MRSA suşlarının önemli bir kısmı tip 5 kapsüller polisakkarit üretir. Ayrıca serotip 8'in toksik şok sendromu toksini üretimi ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (28).

Peptidoglikan Tabaka

Stafilokokların hücre duvarı yapısının yarısından fazlasını peptidoglikan (PG) tabaka oluşturur. PG tabaka gram pozitif bakterilerde gram negatiflere oranla oldukça kalındır (≥ 10 sıralı) (26). Bu tabaka bakterinin ozmotik stabilitesini sağlayıp bakteriye şeklini verir (3). Ayrıca endotoksin benzeri aktivite göstererek makrofajlardan sitokin salınımı, kompleman aktivasyonu ve trombosit agregasyonunu stimule eder (27).

PG tabaka; N-asetilglukozamin (NAGA) ve N-asetilmuramik asitin (NAMA) β -1,4 glikozid bağları ile bağlanarak meydana getirdikleri polisakkarit yapıdır (27).

NAMA'ya bağlı aminoasitler sırasıyla "L-alanin", "D-glutamin", "L-lizin" ve "D-alanin" zinciri oluştururlar. Stafilokoklar ve streptokoklarda uğüncü sırada L-lizin bulunur, ancak Gram negatif bakterilerde bunun yerine diaminopimelik asit yer alır. Tetrapeptid zincirleri arasındaki bağlar ve bir tetrapeptidin karboksil grubu ile komşu NAMA'daki tetrapeptidin NH₂ grubu arasındaki çapraz bağ, peptidoglikan yapının bütünlüğünü sağlar (26). Mürein monomerlerinin bir araya gelerek PG tabakasını oluşturmasında görev alan 2 enzim; glikoziltransferaz ve transpeptidaz enzimleridir. Glikoziltransferaz, mürein monomerleri ve amino-şekerlerden PG zincirinin oluşumunu sağlar. Transpeptidaz (Penisilin Bağlayan Peptid-PBP) ise yeni oluşturulan PG zincirinin mevcut olan diğer PG tabakaya eklenmesinde rol alır. PBP mürein monomer rezidülerindeki D-alanil-D-alanin arasındaki bağı keser ve sondan bir önceki D-alanini mevcut PG zincirinin ucuna ekler (29).

Teikoik Asit

Sadece gram pozitif bakterilerde bulunan teikoik asit (TA), hücre duvarının ana bileşenlerinden biridir ve poliribitol-fosfat polimerlerinden oluşur (26). TA tek başına zayıf bir immünojen iken PG ile birlikte bulunduğunda spesifik antikor yanıtını uyarabilir (3). Kompleman aktivasyonunda ve mukozadaki hücrelere tutunmada rol oynar (25). Teikoik asitler hücre duvarı teikoik asitleri ve membran teikoik asitleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan tabakaya bağlı olarak bulunan teikoik asitler, hücre duvar teikoik asidi olarak adlandırılır. Sitoplazmik membranın dış yüzeyinde bulunanlar ise membran teikoik asitleri olarak adlandırılır (30).

Yüzey Adezinleri

S. aureus'un yüzey adezinleri 'clumping' faktör, fibronektin bağlayıcı protein, kollajen bağlayıcı protein ve yüzey adezinlerinin prototipi olan Protein A'dır (25, 27). Stafilokokların konak dokuya kolonize olmalarında yüzey adezinleri önemli rol oynamaktadır (27). Hücre duvarının major bileşenlerinden biri olan Protein A'nın

kompleman aktivasyonu, antifagositik, kemotaktik ve mitojenik etkileri vardır (31, 32).

Biyofilm

Slime tabaka olarak da bilinen biyofilm; bakterilerin yabancı bir yüzeyde kendi oluşturdukları tabaka içinde gömülü olarak bulunduğu polisakkarit yapıda, ekstraselüler bir yapıdır (25, 33). Biyofilmdeki bakteriler dormant formda olup antibiyotiklerle öldürmeye direnç gösterirler. Bu özellik stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde de önemli bir sorun teşkil etmektedir (26).

2.4.2. Enzimler

Stafilokoklarda katalaz, koagülaz, penisilinaz, lipaz, hyalüronidaz, fibrinolizin ve DNAaz gibi birçok enzim mevcuttur. Bu enzimler özellikle bakterinin komşu dokulara yayılımını sağlayarak enfeksiyon patogenezinde rol alırlar (3).

Katalaz

Hidrojen peroksiti toksik olmayan oksijen ve suya dönüştürür. Fagosite edilmiş stafilokoklar; bu enzim sayesinde, hidrojen peroksidi ve miyeloperoksidaz sistemi tarafından oluşturulan toksik serbest radikalleri inaktive eder ve böylece bakterinin oksijen radikalleri ile öldürülmesini önleyerek konak savunma mekanizmalarını bozar (3, 25). Stafilokoklar ile streptokokların ayrımını sağlayan test, bu enzimin tespiti prensibine dayanır (34).

Koagülaz

Trombini aktif hale getirir ve fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar (25). *S. aureus* suşlarında serbest koagülaz ve bağlı koagülaz (clumping factor) olmak üzere iki şekilde bulunur. Oluşan fibrin molekülleri bakterilerin etrafını sararak bakterileri opsonizasyon ve fagositoza karşı dirençli hale getirir. Koagülaz testi *S. aureus* için standart bir belirleyicidir (35).

Beta laktamaz (Penisilinaz)

Penisilini inaktive eden enzimler olup antibiyotik direncinde rol alır (25, 27). Beta laktamazların salgılanmasını sağlayan genler, plazmid ve transpozonlarla aktarılır (36). Beta laktamazlar moleküler yapılarına ve işlevsel özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Moleküler yapılarına göre A, B, C ve D olmak üzere 4 sınıfa ayrılırlar. *S. aureus*'un beta laktamazları Grup 2a' da bulunur (37).

Lipaz

Lipidleri hidrolize etmek suretiyle vücudun yağlı bölgelerinde bakterinin yaşamasını sağlar (38). Stafilokokların yüzeysel dokularda fronkül ve karbonkül gibi enfeksiyonları oluşturmasında görev alır (3).

Hyalüronidaz

Hücreler arası matrikste bulunan hyalüronik asiti parçalar (25). Hyalüronik asit polisakkarit yapıdadır ve hücreler arası boşluklarda yer alır (39). Yayılma faktörü olarak da adlandırılan bu enzim antijenik yapıda olup özgül antikorları ile nötralize olur (38).

Stafilokinaz (Fibrinolizin)

Enzimin üretimi kromozomal genler aracılığıyla veya faj genomunun kontrolü altında gerçekleşir. Stafilokinaz fibrin pıhtılarını eriterek enfeksiyonun dokularda daha kolay yayılmasını sağlar. Stafilokinaz ayrıca bakteriyi fagositoza karşı korur (40).

Deoksiribonükleaz (DNAz)

S. aureus suşlarının %90'dan fazlasında bulunur. Isıya dirençli bir enzim olup nükleik asitlerin 3'fosfomononükleotidlere parçalanmasını sağlar. Nükleik asitlerin parçalanması sonucu *S. aureus* suşlarının invazyon yeteneğini artar (34, 35).

2.4.3. Toksinler

S. aureus'un ürettiği toksinler; hemolizin, epidermolitik toksin, lökositin, enterotoksin ve toksik şok sendromu toksini-1 (TSST-1)'dir (25).

Hemolizinler

S. aureus'un, α , β , γ ve δ hemolizin olmak üzere en az 4 hemolizini vardır. Hemolizinler hücre membranını etkileyip eritrositler ve diğer hücreleri lizise uğratırlar (25, 26).

Alfa Hemolizin (Alfa Toksin)

Alfa hemolizin diğer hücelere ek olarak lökositleri de lizise uğratması nedeni ile lökositin olarak da adlandırılmaktadır (26). Konak hücre membranlarında 1-2 nm çapında porlar oluşturur. Bu porlardan potasyum atılımına; sodyum, kalsiyum ve diğer küçük moleküllerin alımına neden olarak hücrenin şişmesi ve parçalanmasına yol açmaktadır (41, 42). Alfa hemolizin ayrıca proinflamatuvar değişikliklerin indüklenmesinden sorumludur (27).

Beta Hemolizin (Beta Toksin)

İnvazif stafilokok enfeksiyonlarındaki doku hasarı ve abse oluşumunda alfa toksinle birlikte en önemli toksindir (3). Hemolitik aktivite için magnezyum iyonlarına muhtaçtır. Eritrositlerin soğuğa maruz kalmasıyla beta toksinin hemoliz etkisinde artış olması nedeniyle sıcak-soğuk hemolizin olarak da bilinirler (3, 35).

Gama hemolizin (Gama Toksin) ve Panton-Valentine Lökositini (PVL)

PVL, bakteriyofaj aracılığı ile aktarılabilir bir tür gama hemolizindir (25). Gama hemolizin proteinleri ve Panton-Valentine proteinleri; çözücü içerisinde yavaş veya hızlı ayrışmasına göre S protein (slow-eluting protein) veya F protein (fast-

eluting protein) olarak isimlendirilir (43). PVL ilk kez 1894 yılında “substance leukocidine” (lökositleri öldüren madde) olarak tanımlanmıştır. Panton ve Valentine isimli araştırmacılar ise 1932 yılında, bu toksinin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıyla (DYDE) ilgili olduğunu açıklamışlardır (44). PVL, lökosit membranlarında porlar oluşturarak lizise yol açar. Sağlık hizmeti ilişkili MRSA (SHİ-MRSA) enfeksiyonlarında prevelansı genellikle dūřuk iken, toplum kōkenli MRSA (TK-MRSA) enfeksiyonlarının neredeyse hepsinde PVL pozitif olarak bulunmaktadır (29, 45). ocuk ve genç erişkinlerdeki DYDE ile ağır seyirli hemorajik pnōmonilerin, PVL üreten *S. aureus* izolatları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (26).

Eksfoliyatif toksin

Epidermolitik toksin olarak da bilinen eksfoliyatif toksin, *S. aureus* tarafından salgılanan oldukça spesifik serin proteazdır. Derinin yūzeyel tabakasındaki desmozom kaderinleri hidrolize eder (46, 47). Eksfoliyatif toksin A ve B, stafilokoksik hařlanmış deri sendromuna (SHSD) neden olur ve sūper antijen olarak kabul edilir (25).

TSST-1

TSST-1; stafilokokal toksik řok sendromunda (TSS), *S. aureus* izolatlarından izole edilen ilk ekzotoksindir (48). TSST-1, menstrūel TSS vakalarıyla iliřkili *S. aureus* suřlarının %90 ila 100'ü ve menstrūel olmayan vakalarla iliřkili suřların %40 ila 60'ı tarafından üretilmektedir. Menstrūel ve menstrūel olmayan vakalar arasında TSST-1 üretimindeki farklılıđın nedeni iyi anlařılmamıřtır (49).

Enterotoksinler

Enterotoksin A, B ve C stafilokokal besin zehirlenmesinden en sık sorumlu olan enterotoksinlerdendir. Enterotokin C ayrıca TSS'ye de yol açabilmektedir (25).

2.5. *S. aureus*'da Antibiyotik Direnci

S. aureus, klinik kullanımdaki neredeyse tüm antibiyotik sınıflarına karşı direnç geliştirmiştir. Bunlar; beta laktamlar ve glikopeptidler gibi hücre duvarı inhibitörleri, makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB), aminoglikozitler, tetrasiklinler, fusidik asit, RNA polimeraz inhibitörü rifampin, DNA giraz inhibitörü kinolonlar, antimetabolit TMP-SMX, lipopeptitler ve lipoglikopeptitlerdir (50, 51).

2.5.1. Beta Laktam Direnci

S. aureus' un beta laktamlara karşı en yaygın direnç mekanizması, genellikle bir plazmidle taşınan *bla* geni tarafından kodlanan penisilinazdır (18). Penisilin 1940'ların ortasında kullanıma girmesinden sonra penisilinaz üreten *S. aureus* hızla ortaya çıkmıştır. Şimdi hem hastanede hem de toplumda yaygındır ve izolatların %80'e yakınında penisilinaz mevcuttur (52, 53). Sefalosporinler ve yarı sentetik metisilin ve nafsilin gibi penisilinaza dayanıklı ilk beta laktamlar 1950'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır. MRSA da ilk olarak yaklaşık aynı zamanda tanımlanmıştır (54). Penisilinaza dayanıklı penisilinlere (emtisilin ve oksasilin) direnç; metisilin direnci ya da oksasilin direnci olarak adlandırılmaktadır (55). Metisilin direncinin ana mekanizmasına penisilinaz değil, *mecA* tarafından kodlanan PBP2A aracılık eder (56). Çoğu beta laktam normal stafilokok PBP'lerini kolayca bloke edebildiğinden, daha etkili ilaç geliştirebilmek için ek olarak PBP2A'nın hedeflenmesi gerekir (18).

Beta laktam antibiyotikler D-alanil-D-alanin'in analogudur ve *S. aureus* suşlarının PBP'lerine bağlanır. Böylece PBP'ler inaktive olur ve PG sentezinde çapraz köprü oluşum basamağı inhibe edilir (29). MSSA izolatlarında 5 adet PBP bulunur, MRSA izolatlarında ise PBP2a olarak adlandırılan farklı bir PBP daha bulunmaktadır (57). Eksojen *mecA* geni; MRSA'lara spesifik bu farklı PBP2a'nın sentezinden sorumludur (57, 58). PBP2a tüm beta laktam antibiyotiklere bağlanma afinitesinin düşük olması ile diğer PBP'lerden farklıdır (59). Bu nedenle PBP2a, beta laktam antibiyotiklerin varlığında bile PG sentezini devam ettirir (29, 59).

MRSA izolatları; tüm beta laktam antibiyotiklere (penisilin, β -laktam/ β -laktamaz kombinasyonları, sefalosporin-yeni MRSA aktif sefalosporinler hariç- ve karbapenemler) dirençli olmakla birlikte linkozamid, makrolid ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere de direnç geliştirebilirler (55, 57). Hastane kökenli MRSA izolatlarında (*SCCmec* Tip II ve III) makrolid, klindamisin, streptogramin B ve tetrasiklin direnci de görülürken, TK-MRSA izolatları genellikle klindamisin, ko-trimaksazol, tetrasiklin, gentamisin, florokinolon ve kloramfenikole duyarlıdır (57).

'Clinical and Laboratory Institute (CLSI)' rehberine MRSA izolatlarının tanımlanmasında; sefoksitin disk tarama testi, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile oksasilin ya da sefoksitin MİK tespiti, *mecA* geni varlığı ve PBP2a sentezinin gösterilmesi önerilir (60). 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)' rehberine göre ise stafilocoklarda metisilin direncinin tespitinde disk difüzyon yöntemi ve broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılmaktadır (61). CLSI ve EUCAST rehberlerinde metisilin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan eşik değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. MRSA tespitinde ayrıca günümüzde Food and Drug Administration (FDA-Amerika Birleşik Devletleri-ABD Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı selektif kromojenik agarlar da kullanılmaktadır. Tarama sonucunda MRSA olduğu tespit edilen suşların doğrulanmasında altın standart yöntem; *mecA* geninin PZR yöntemi ile ya da PBP2a'nın lam aglütinasyon yöntemi ile gösterilmesidir (62).

Tablo 1: *S. aureus*'un oksasilin ve sefoksitine duyarlılığı için MİK değerleri

Test Yöntemi	CLSI		EUCAST	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Oksasilin MİK Testi	≤ 2 $\mu\text{g/ml}$	≥ 4 $\mu\text{g/ml}$	*	*
Sefoksitin Disk Difüzyon Testi	≥ 22 mm	≤ 21 mm	≥ 22 mm	< 22 mm
Sefoksitin MİK Testi	≤ 4 $\mu\text{g/ml}$	≥ 8 $\mu\text{g/ml}$	**	**

*: Oksasilin MİK > 2 mg/L olan izolatlar çoğunlukla metisilin dirençlidir.

** : Sefoksitin MİK > 4 mg/L olan izolatlar metisilin dirençlidir.

2.5.2. Glikopeptidlere Karşı Direnç

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve teikoplanin başta olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotikler sıklıkla kullanılmaktadır (57).

Genel bir kural olarak, mevcut glikopeptidler (örneğin; vankomisin) MSSA'ya karşı β -laktamlardan daha az bakterisidaldir (18). Bu nedenle, β -laktam duyarlı organizmalara karşı birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır (63). *S. aureus*'un klinik izolatlarında glikopeptidlere iki tip direnç bildirilmiştir: "orta" ve "yüksek seviye" direnç (18). CLSI, daha önce Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi [NCCLS]) 2012 kılavuzlarına göre *S. aureus* için vankomisin MİK sınır değerleri şu şekildedir: duyarlı izolatlar için ≤ 2 mg / L; orta dirençli izolatlar için 4 ila 8 mg / L; yüksek seviye dirençli izolatlar için ≥ 16 mg / L (64). CLSI ve EUCAST duyarlılık sınırı olarak 2 mg / L üzerinde hemfikir olsa da, çeşitli raporlar ve meta analizler vankomisin MİK değeri > 1 mg / L, ancak ≤ 2 mg / L olan (yüksek MİK) *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonlarda ölüm riskinin vankomisin MİK değeri ≤ 1 mg/L (düşük MİK) olanlardan daha fazla ölümle sonuçlandığını göstermektedir (65, 66). Bu nedenle, tedavinin etkinliğini öngörmeye yardımcı olabilecek farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelere özel önem verilmiştir (67). Daha yeni bir çalışmanın sonuçlarında ise vankomisin dozunun uygun şekilde uygulanmasıyla, düşük veya yüksek vankomisin MİK'li *S. aureus* ile enfekte hastaların mortalite oranında bir fark olmadığı gösterilmiştir (68).

Ara-dirençli *S. aureus* izolatları başlangıçta Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tanımlanmıştır , ancak her yerde bulunurlar (69, 70). Mu50 adı verilen ilk izolat , kalp cerrahisi sonrası sternal bölgede MRSA'ya bağlı yara enfeksiyonu olan 4 aylık bir çocuktan izole edilmiştir (69). Enfeksiyon vankomisin tedavisine cevap vermemiş ve mikroorganizmanın vankomisin MİK'i standart broth dilüsyon yöntemiyle 8 mg/L olarak saptanmıştır. O sırada, CLSI, vankomisin MİK değeri 4 mg/L veya daha az olanları duyarlı, 8 ila 16 mg/L arasında olanları intermediate ve MİK değeri 32 mg/L veya daha fazla olan stafilokokları da dirençli olarak tanımlamıştır (71). Bu nedenle Mu50 izolatı, vankomisin (veya glikopeptid) intermediate *S. aureus* (VISA veya GISA) olarak tanımlanmıştır.

Aynı yazar; 1996 yılında, pnömonili bir yetişkin hastada vankomisin tedavisinin başarısız olduğu, Mu3 adı verilen ikinci bir MRSA izolatı rapor etmiştir (72). Suşun vankomisin MİK değeri, E-test yöntemi ile duyarlı aralıkta bulunmasına rağmen popülasyon analizi profili yöntemi ile heterojen vankomisin direnci tespit edilmiştir. Bunun üzerine Mu3 MRSA suşu, heterojen VISA (hVISA) olarak

isimlendirilmiştir (59). hVISA; MİK değerinin saptanmasında kullanılan konvansiyonel yöntemlerle duyarlı olarak rapor edilmesine rağmen vankomisin konsantrasyonunun 2 mcg/ml'nin üzerinde olduğu durumlarda üreyebilen, başka bir ifadeyle $\geq 10^5$ - 10^6 koloni sıklığında vankomisin direnci geliştirebilen *S. aureus* izolatu olarak tanımlanmaktadır (58, 72-74). Mu3 (hVISA) ve Mu50 (VISA) izolatlarında; NAGA ile mürein monomer sayısı artmıştır ve daha fazla PBP2a sentezlenmektedir (59, 75). Mu50 izolatının elektron mikroskopik incelemelerinde hücre duvarı kalınlığının belirgin olarak arttığı görülmüştür (29, 59). Bu nedenle daha fazla miktarda vankomisin molekülü PG tabakada hapsedilmiş olur. Artan PG tabaka miktarına bağlı kalınlaşmış hücre duvar yapısı VISA izolatlarındaki temel özelliği teşkil eder (29). Ayrıca büyük bir molekül olan vankomisin PG tabakadaki tuzak moleküller tarafından tutulunca diğer vankomisin moleküllerine fiziksel bir engel oluşturarak da direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır (76).

Tam vankomisin direnci (*S. aureus* için MIC ≥ 16 mg/L) Enterococcus türlerinde yirmi yılı aşkın bir süredir bilinmektedir (77). Bu organizmalarda glikopeptid direnci, bakteriyel peptidoglikan öncülünün D-ala-D-ala terminalini modifiye eden bazı genleri kodlayan iki transpozon olan Tn1546 veya Tn1547'nin edinilmesinden kaynaklanır. Modifiye edilmiş D-ala-D-laktat, glikopeptidlere karşı düşük bir afiniteye sahip olduğu için direnç oluşur (18). VanA direnç fenotipini kodlayan Tn1546, deneysel olarak *S. aureus*'a aktarılabilir (78). Bu nedenle, insan klinik izolatları arasında VanA fenotipi olan vankomisine dirençli *S. aureus*'un (VRSA) ortaya çıkması şaşırtıcı değildir (18). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılına kadar sadece 14 vaka tanımlanmıştır (79). *S. aureus* izolatlarının vankomisine direnç geliştirmesi, vankomisin kullanılmaya başladıktan yaklaşık 40 yıl sonra gerçekleşmiştir (80). İlk vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatu 2002 yılında ABD'de bildirilmiş olup sonrasında Hindistan ve İran'dan da vaka bildirimleri yapılmıştır (81, 82).

Teikoplanin MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir diğer glikopeptiddir. Teikoplanin vankomisin gibi bakteri hücre duvar sentezini engelleyerek antibakteriyel etki gösterir (83). Teikoplanin direnci gelişiminin PBP2a üretimindeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir (59). VSSA izolatlarında PBP2a'nın artması sonucunda, vankomisin MİK değerlerinde 1 μ g/ml artış

izlenirken, teikoplanin MİK değerlerinde 2 µg/ml'den 8 µg/ml'ye artış izlenmektedir. Teikoplanin vankomisine göre transpeptidasyonu inhibe etmeye meyilli iken, vankomisin daha çok transglukozilasyon basamağını inhibe etmektedir (29). Teikoplanin dirençli *S. aureus* izolatu (MİK=8µg/ml) ilk olarak EE tedavisi için teikoplanin kullanımı esnasında saptanmıştır. Başlangıçta teikoplanine duyarlı olan *S. aureus* izolatu sonrasında teikoplanine dirençli hale gelmiştir (59, 84).

Daptomisin, lipopeptid yapıda bir antibiyotiktir (18). *S. aureus* bakteriyemisi, komplike DYDE ve sağ kalp EE tedavisinde klinik etkinliği kanıtlanmıştır (85). Alveolar sürfaktan ile inaktive olması nedeni ile pnömoni tedavisinde kullanılmamalıdır (86, 87). Daptomisin gram pozitif bakterilerin hücre membranına bağlanarak transmembran porları oluşturur (88). Bu porlar vasıtasıyla magnezyum, potasyum gibi hücre içi iyonlar hücre dışına çıkar (89). Hızlı membran depolarizasyonu ve membran potansiyeli kaybı gelişir. Protein, DNA ve RNA sentezi inhibe olarak bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir (85).

S. aureus izolatlarında daptomisin direnç mekanizmaları; (i) net pozitif yüzey yükünde değişiklikler, (ii) *dltA*'nın fonksiyon kazanması ile teikoik asitin D-alanilasyonunda artış, (iii) *mprF* fonksiyonu ile lizininil- fosfotidilgliserol metabolizmasında değişiklikler, (iv) hücre membran akışkanlığının artması ve (v) prototipik katyonik konak defans peptidlerine duyarlılığın azalmasıdır (88). Daptomisin duyarlılığı azalmış mutantlar (MIC>4mg/L) hem laboratuvarında hem de klinik örneklerde gösterilmiştir (90, 91).

Türkiye'den yapılan birçok çalışmada MRSA'larda daptomisin direnci saptanmamışken (92-95), 2012 yılında Cesur ve ark. tarafından ilk daptomisin direnci bildirilmiştir (96).

VRSA, hVISA ve VISA izolatlarının yanı sıra bir diğer sorun glikopeptid MİK değerlerindeki yükselmedir (57). Vankomisine duyarlı aralıkta olup, duyarlılık üst sınırına yakın MİK değerlerine sahip olan izolatlarda vankomisin ile tedavi başarısızlıkları görülmektedir (65). Duyarlılık aralığında olması koşulu ile vankomisin MİK düzeylerinde yükselme görülmesi; MİK kayması 'MIC creeping' olarak isimlendirilmektedir (57). Vankomisin MİK >1µg/ml olan *S. aureus* enfeksiyonlarında tedavi başarısızlık oranı daha fazla ve negatif kan kültürü elde

edilme süresi daha uzun olarak saptanmıştır (97, 98). 2012 yılında yapılan sistematik derleme ve meta-analizde; MRSA enfeksiyonlarında vankomisin MİK düzeyinin saptanmasında kullanılan yöntemden ve enfeksiyon kaynağından bağımsız olarak yüksek vankomisin MİK düzeyi ($\geq 1,5$ mcg/ml) ile mortalitenin ilişkili olduğu saptanmıştır (99).

2.5.3. Protein Sentez İnhibitörlerine Direnç

MLSB ve oksazolidinon antibiyotikler bakteriyel ribozoma bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. Bu grup antibiyotiklerde; ilacın hedef molekülünde bakteriyel modifikasyon, ilacın kendisinin inaktivasyonu ya da modifikasyonu, ilacın effluks ile dışa atılması mekanizmalarından biri ile direnç gelişir (26). Makrolidler bir kez indüklenince, linkozamid ve streptogramin B'lerle birlikte direnç geliştirirler. Bu ilaçların MRSA enfeksiyonlarında kullanımı, dirençli suşların seçilmesine yol açabilmektedir (100).

2.5.4. Florokinolon Grubu Antibiyotiklerde Direnç

Florokinolonlar; DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleri üzerinden DNA sentezini inhibe eder (101). Siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasin gibi ilaçlar 1980'lerde ortaya çıkmıştır (18). Çoğu gram negatif patojen için düşük MİK'lere (0.01 mg/L düzeyinde) sahip olmakla birlikte, gram-pozitif bakteriler için MİK nispeten yüksektir (Staphylococcus türleri ve Streptococcus türleri için 0.25-2 mg/L) (102). Sağlık bakımı ilişkili MRSA'da kinolon direnci prevalansı uzun bir süredir %90 civarındadır ve TK-MRSA'da %40'a yakındır (103, 104). Bu da MRSA'ya karşı eski ve yeni kinolonların kullanımının genellikle uygun olmayacağını gösterir.

Kinolon direnci iki tip mekanizma ile gelişir: Efflux pompası NorA349'un aşırı ekspresyonu ve topoizomeraz IV (grlA ve grlB) veya giraz (gyrA, gyrB) genlerindeki yapısal mutasyonlarla (105, 106). *S. aureus* kolonizasyonu olan ve farklı bir patojene yönelik kinolon tedavisi alan hastalar, düşük antibiyotik konsantrasyonuna maruziyet ile florokinolon dirençli mutant izolatlarla kolonize olur. Florokinolon dirençli bu izolatlar daha sonraki enfeksiyonlar için rezervuar

oluşturur (50). Direncin önlenmesiyle ilgili olarak in vitro ve in vivo deneyler; ilaç dozunun, MİK yerine iki ila dört kat daha yüksek verilmesinin mutasyonları önleyebileceğini önermektedir (107)

2.5.5. Tigesiklin Direnci

Tigesiklin, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak tRNA'nın (transfer RNA) ribozomdaki A bölgesine bağlanmasını önler (57). Zamana bağlı etki gösteren bakteriyostatik etkili bir ajan olup birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir (57, 108). Tigesiklin direnci efluks pompalarının yapımındaki artış ile ilişkilidir (57). Türkiye'den yapılan çalışmalarda MRSA'da tigesiklin direnci %0-11 saptanmıştır (92-94, 96).

2.6. *S. aureus* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Son yirmi yılda; büyük operasyonlar, kronik diyaliz, organ nakli ve kanser kemoterapisi gibi tıbbi prosedürlerdeki artış, dünya çapında *S. aureus* enfeksiyonlarının epidemiyolojisini derinden değiştirmiştir (18). Son zamanlarda invazif prosedürlerdeki artışla birlikte *S. aureus*, hastane ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (4, 5). İnvazif *S. aureus* enfeksiyonları, özellikle antibiyotik direnci ile ilişkili olduğunda veya akut kritik hastalarda %20 ila %30 gibi yüksek ölüm oranlarıyla sonuçlanır (109-113). *S. aureus* epidemiyolojisindeki değişikliklere bakıldığında; metisilin direnç oranlarında artış, vankomisin duyarlılığında azalma, VISA, hVISA, VRSA suşlarının görülmeye başlanmasıdır (57). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Center for Disease and Control-ECDC) verilerine göre 2014 yılında invazif MRSA oranı %17,4 olup bu oran giderek azalmaktadır (114). 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 düşmüştür. Avrupa ile benzer şekilde Türkiye'de de yıllara göre MRSA oranlarında bir azalma görülmektedir (115).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda hVISA prevalansı %0-17.9 arasında bildirilmiştir (116, 117). ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centers of Disease and Control-CDC) 2015 raporunda; %3.9 toplum kökenli, %14,8 SHİ invazif MRSA enfeksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (118). Önceleri hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonları ön planda iken, 1990'lı yıllardan sonra TK-MRSA enfeksiyonları önem kazanmaya başlamıştır (57). Hastane ve TK-MRSA enfeksiyonlarına farklı suşlar neden olur. Hastane kökenli enfeksiyonlar USA100 ve USA200 suşları ile, TK-MRSA enfeksiyonları ise USA300 ve USA400 suşları ile ilişkilidir. Dünyada hastane kökenli MRSA enfeksiyonlarında en sık saptanan ST239 suşudur (119). TK-MRSA ve hastane kökenli MRSA suşları sadece genetik olarak değil neden oldukları enfeksiyonlar açısından da farklılık arz etmektedir (57). TK-MRSA izolatları genellikle DYDE (abse, follikülit vb.) ve pnömoni etkeni iken , hastane kökenli MRSA izolatları ise daha çok kan dolaşımı enfeksiyonları, CAE gibi klinik tablolara neden olur (57).

2.7. *S. aureus*'un Neden Olduğu Enfeksiyonlar

S. aureus basit bir deri enfeksiyonundan, mortal seyreden bir bakteriyemiye kadar geniş yelpazede enfeksiyonlara neden olabilir ve metastatik enfeksiyon odakları ile seyredebilir (3). Esas olarak cilt ve yumuşak doku enfeksiyonuna (%40), alt solunum yolu enfeksiyonuna (%20) ve KDE'ye (%20) neden olur (120). *S. aureus*'a bağlı sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların insidansında artış gözlenmektedir. İnvazif prosedürlerin artışı, implante edilmiş yabancı cisimlerin kullanımının artması, çok sayıda virülans faktörü ile donatılmış bu bakteri için yatkınlık oluşturmuştur (18, 121). *S. aureus*, cerrahi alan enfeksiyonlarının (vakaların %20-45'i), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının (vakaların %13-40'i) ve ventilatör ilişkili pnömoninin (vakaların %25-28'i) önde gelen nedenidir (4, 122-124). Aynı zamanda toplumda, doğal ve protez kapak endokarditinin (vakaların %23-%30'u) ve osteoartiküler enfeksiyonların (vakaların %40-%70'i) önde gelen nedenlerinden biridir (121, 125-130). Son olarak; *S. aureus*, toplum kökenli bakteriyeminin *Escherichia coli*'den sonra en sık görülen ikinci nedenidir (131).

2.7.1. DYDE

S. aureus cilde girdiğinde, nötrofiller ve makrofajlar kemotaksis yoluyla enfeksiyon alanına göç ederler. *S. aureus* lökositlerin göçünü engelleyerek, polisakkarit kapsül ya da biyofilm oluşumu ile tanınmasını engelleyerek konak yanıtından kaçır. DYDE'nun gelişiminden sorumlu virülans faktörlerine örnek olarak; PVL, α -hemolizin ve *agr* verilebilir (132).

S. aureus DYDE'ları; primer piyoderma (folikülit, fronkül, karbonkül ve impetigo gibi) ve yumuşak doku enfeksiyonlarını (selülit, erizipel ve piyomiyozit) içerir. Genellikle ilgili anatomik yapıya göre sınıflandırılırlar: (1) epidermin enfeksiyonu impetigo; (2) yüzeysel dermin enfeksiyonu folikülit; (3) derin dermin enfeksiyonu fronkül, karbonkül ve hidradenitis süpurativa; ve (4) deri altı hücrel dokuların enfeksiyonu erizipel, selülit, fasiit ve piyomiyozit (18) olarak adlandırılır. *S. aureus* DYDE tanısı sıklıkla klinik olarak konur. Temel anatomik lezyon piyojenik bir eksüda veya apsedir. Yüzeysel enfeksiyonlar genellikle lokal bakım, cerrahi drenaj ve nadiren sistemik antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Enfeksiyon daha derin subkutan dokuya nüfuz ettiğinde ve/veya ameliyat gerektirdiğinde, komplike olarak kabul edilir; erizipeller, lenfanjit, lenfadenit, selülit ve nekrotizan fasiit hayatı tehdit edebilecek ciddi hastalıklardır. Bunlar hastaneye yatış, sistemik antibiyoterapi ve bazen cerrahi drenaj ve debridman gerektirirler (133).

Lokalizasyonlarda dezenfektan veya fusidik asit gibi topikal antibiyotikler kullanılabilir. Bununla birlikte, topikal ajanlara karşı artan direnç oranları bildirilmiştir. Mupirosin, *S. aureus* burun taşıyıcılarının tedavisi için ayrılmalıdır. Orta ve şiddetli DYDE, sistemik antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Bir hastayı hastaneye kaldırma kararı, klinik olarak (büyük apseler, sistemik enfeksiyon belirtileri) ve hastaların risk faktörlerine (<6 aylık bebek, diyabet veya immün yetmezlik) dayanarak verilir. Cerrahi drenaj tedavinin önemli bir parçasıdır ve çoğu basit DYDE sadece drenaj ile tedavi edilir (133). Sağlık bakımı ilişkili DYDE' nun ampirik tedavisi vankomisin veya belki de linezolid içermelidir. Toplum kökenli DYDE'nun ampirik tedavisi, TK-MRSA nedeniyle karmaşıktır. Beta laktamlar dikkatle ve lokal epidemiyolojiye göre kullanılmalıdır. SHİ-MRSA'nın aksine, TK-MRSA sıklıkla klindamisin ve TMP-SMX'e, bazen tetrasiklinlere ve çoğunlukla

linezolide duyarlıdır. Bununla birlikte, *S. pyogenes* ile koenfeksiyon bulunursa ve antibiyotik gerekliyse, birinci basamak tedavi için linezolid, vankomisin veya belki de tigesiklin düşünülmelidir. Toksin sekresyonu sorunu varsa, linezolid tercih edilebilir (134).

Hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte, komplike olmayan DYDE'lerinde antibiyoterapiye 5-10 gün, komplikelere ise 10-14 gün devam edilmelidir (135).

2.7.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

KDE, ateş veya hipotansiyon gibi genel semptomlarla ilişkili bir veya birkaç pozitif kan kültürünün olması şeklinde tanımlanır (136). En yaygın izolatlar *E. coli* ve *S. aureus* olup, insidans oranları sırasıyla yılda 100.000 kişi başına 30 ila 50 ve yılda 100.000 kişi başına 20 ila 35 olarak tahmin edilmektedir (131, 137). Daha yüksek MRSA oranları olan ülkelerde, erkeklerde veya yaşamın her iki döneminde (<1 yıl ve >75 yıl) SA-KDE insidansının daha yüksek olduğu görülmektedir (111). SA-KDE mortalitesi (% 15–25) 1990'lardan beri pek değişmemiştir ve yaş, altta yatan durumlara göre değişmektedir (111). KDE genellikle iki kategoriye ayrılır: hastane kökenli KDE (pozitif kan kültürleri hastaneye girişten 2 gün veya daha sonra ortaya çıkar) ve toplumdaki edinilmiş KDE (pozitif kan kültürleri toplumda veya hastaneye yatışının ilk iki gününde ortaya çıkar). Bununla birlikte, ayaktan tedavi programlarında tedavi gören hastaların sayısının artması, bu iki kategorinin birbiriyle örtüşmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle, toplumdaki edinilmiş KDE'nin toplum başlangıçlı KDE şeklinde kullanılması daha uygundur. Bu da sağlık bakımı ilişkili KDE ve toplum ilişkili KDE olarak alt gruplara ayrılır (18). Toplumdan edinilmiş stafilokokal KDE'ler genelde selülit, osteomyelit, EE ve pnömoni gibi bir odaktan, SHİ KDE'ler ise daha çok kateter ve diğer invazif girişimlerden kaynaklanmaktadır (25). SA-KDE için risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, HIV pozitifliği, IV ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve IV kateter varlığıdır (132)

Tek bir kan kültüründe bile *S. aureus* izole edilmesi antibiyoterapinin başlatılmasını, takip kültürlerin alınmasını, enfeksiyonun kaynağının belirlenmesini ve nihayetinde transözofageal ekokardiyografi ile EE'nin araştırılmasını gerektirir

(138). SA-KDE hastalarının yaklaşık üçte birinde, özellikle protez materyali olan vakalarda metastatik komplikasyonlar gelişir. Klinik komplikasyonun en güçlü göstergeleri; 48 ila 96 saatlik tedaviden sonra takip kan kültürünün pozitif olması ve 72. saatte devam eden ateştir (139). Enfeksiyon odağının çıkarılması, özellikle enfekte intravasküler alet veya protez cihazların varlığında altın bir kuraldır. Odağın uzaklaştırılmaması nüks ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca septik şok, ileri yaş, Charlson komorbidite indeksinin ≥ 3 olması, persistan bakteriyemi, pnömoni/ampiyem varlığı gibi faktörler kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (12). Çıkarılması zor kateterlerin varlığında, infüzyonlar arasında antibiyotik kilit tedavilerinin kullanılması denenebilir, ancak başarı oranları değişkendir (140). Çıkarılabilir bir enfeksiyon odağı (örn; kateter) durumunda; kateter çıkarıldıktan sonra 10 gün ila 14 gün antibiyoterapi şu durumlarda uygun olabilir: (i) tüm protez materyal ve endovasküler kateterin çıkarılmasından sonra; (ii) EE dışlandıktan sonra; (iii) başlangıç pozitif kültürlerinden 2 ila 4 gün sonra alınan takip kan kültürleri *S. aureus* için negatif olduğunda; (iv) ateş, antistafilokok tedavisinin başlamasından sonraki 72 saat içinde kaybolduysa; ve (v) metastatik odakların olmadığı teyit edildiğinde (140, 141). Her ne kadar tedavi ile ilgili bir fikir birliği bulunmamasına rağmen çoğu otörler, çıkarılabilir kateter veya drene edilmiş lokalize enfeksiyonla ilişkili SA-KDE durumunda 14 günlük bir antibiyoterapiyi savunmaktadır (141). Artrit, osteomyelit ve EE gibi daha derin enfeksiyonlar, ameliyatla veya ameliyat olmadan 4 ila 6 hafta boyunca antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.

2.7.3. Enfektif Endokardit (EE)

Gelişmiş ülkelerde EE'nin en sık etkeni *S. aureus*'tur (132). EE, *S. aureus* bakteriyemisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Antibiyotiklerle tedavi edilmezse hastalık öldürücüdür. *S. aureus*; genellikle kalbin sol tarafını özellikle mitral kapağı, IV ilaç bağımlılarında ise daha çok triküspit kapağı tutar (142). *S. aureus*'un kapak dokusuna tutunma ve kolonizasyonundan sorumlu olan asıl yapı clumping faktör A-B'dir. Fibronektin bağlayıcı protein A ve B ise endotelial invazyon ve inflamasyonda görev alır (132). Vejetasyon oluşumunda stafilokokal süperantijenlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (143). *S. aureus*'a bağlı EE tipik

olarak multipl periferik septik emboli, kapak destrüksiyonu, miyokardit, kardiyojenik ve septik şok ile akut bir seyir izler. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji uzmanları, kardiyologlar, yoğun bakım uzmanları, kalp cerrahları ve bazen nörologlar dahil olmak üzere multidisipliner değerlendirmeyi gerektiren bir durumdur (144, 145).

S. aureus İE'lerinin mortalitesi diğer enfeksiyöz ajanlara göre daha yüksek olup %22-66 arasında değişmektedir (132). *S. aureus* İE tedavisi süresi doğal kapakta 4-6 hafta, protez kapakta ise en az 6 hafta önerilmektedir (135, 142, 146).

2.7.4. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Menenjit

S. aureus menenjiti, bakteriyel menenjit vakalarının yaklaşık%5'ini oluşturan nadir bir hastalıktır. İki farklı patogenezi şekli tanımlanmıştır: (i) nöroşirürji prosedürlere bağlı postoperatif menenjit, şant veya kafa travması ile ilişkili menenjit; (ii) hematogen menenjit (147, 148). Postoperatif ve spontan *S. aureus* menenjiti iki farklı klinik sendromdur. Postoperatif menenjit genellikle gençlerde hastane kaynaklı enfeksiyon olarak ortaya çıkar ve çoğu vaka ventriküler şant cihazları, yakın zamanda yapılan beyin ameliyatı veya beyin omurilik sıvısı kaçağı ile ilişkilidir (149). Öte yandan, spontan menenjit, esas olarak altta yatan ciddi rahatsızlıkları olan yaşlı hastaları etkileyen çeşitli klinik odaklarla (primer bakteriyemi, EE, osteomyelit) ilişkili toplum kaynaklı bir enfeksiyondur (148). *S. aureus* menenjitiyle ilişkili mortalite oranı yüksektir: yaklaşık%50. Spontan menenjitin mortalite oranı genellikle postoperatif menenjitin mortalitesinden daha yüksektir (149-151).

Spinal Epidural Apse

Spinal epidural apse, merkezi sinir sisteminin, genellikle ameliyattan veya travmadan sonra ortaya çıkan ve omuriliğe ve sinir köklerine zarar verebilecek nadir bir enfeksiyonudur. *S. aureus*, vakaların yaklaşık üçte ikisini oluşturan, spinal epidural apsenin önde gelen bakteriyel nedenidir. Klasik olarak; hastaların sırt ağrısı, ateş ve

nörolojik bulguları mevcuttur (152). Genel olarak, başarılı bir sonuç elde etmek için cerrahi dekompresyon ve uzun bir intravenöz antibiyoterapi gereklidir (18).

2.7.5. Pulmoner Enfeksiyonlar

S. aureus'un neden olduğu pnömoniler genellikle aspirasyon ya da hematojen yayılım sonucu oluşur. Pulmoner enfeksiyonlar; akciğer absesi ve plevral ampiyem gibi komplikasyonlarla seyredebilir. Toplum kökenli *S. aureus* pnömonileri genellikle ileri yaşta, diyabeti olan, alkolik hastalarda ve influenza enfeksiyonlarından sonra görülür. Hızlı kavitasyon gösteren, birden fazla konsolidasyon alanı görülen ve plevral ampiyemle izlenen pnömonilerde *S. aureus* akla gelmelidir (25). *S. aureus*, hastaneye yatışın gerekli olduğu toplum kökenli pnömoninin (TKP) %2 ila %5'inden, hastane ilişkili pnömoninin %20 ila %30'undan sorumludur (4, 153, 154). *S. aureus* TKP prevalansı ülkelere ve kıtalara göre büyük farklılıklar göstermektedir (154). Son çalışmalarda, *S. aureus*'a bağlı TKP'li hastalar, *S. aureus*'a bağlı olmayanlara kıyasla benzer demografik özelliklere, komorbiditelere, semptom ve bulgulara sahiptir. Pnömonokokal TKP (yaklaşık %5) ile karşılaştırıldığında mortalite yüksektir (%10-%15) ve genellikle daha şiddetli bir seyir ile ilişkilidir (153, 154). Hastanede *S. aureus*, nozokomiyal pnömoniden en sık sorumlu patojen haline gelmektedir (18).

S. aureus pnömonilerinde polimorfonükleer lökositlerin akciğer parankimine göçü ve tipik olarak mikroabse oluşumu izlenmektedir, bu klinik tablo PVL pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. α -hemolizinin de nekrotik akciğer hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (132).

Uygun antibiyoterapinin hızlı başlanması esastır. Tedavide gecikme kötü sonuçlarla ilişkilidir. Şiddetli pnömoni etiolojisinin hızlı bir şekilde belirlenmesi sadece sınırlı sayıda vakada mümkün olduğundan, sağlık bakımı ilişkili pnömonide ilk geniş spektrumlu antibiyoterapi MRSA ve diğer nozokomiyal patojenleri kapsamalıdır. Bununla birlikte, mümkün olduğunda deeskalasyon tedavisi yapılmalıdır; özellikle, duyarlılık testine göre mümkün olduğunca daha hızlı bir bakterisidal β -laktama geçiş yapılmalıdır (18). TKP'de düşük MRSA prevalansı

nedeniyle, TKP'nin ilk tedavisinde rutin ampirik anti-MRSA antibiyotikler önerilmemektedir (153, 155).

2.7.6. Osteoartikular Enfeksiyonlar

S. aureus, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kemik ve eklem enfeksiyonlarının önde gelen nedenidir (156). Bu enfeksiyonların prevalansı; yaşam süresinin artması, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklarda artış ve yaşlılarda protez eklemlerin artması nedeniyle artmaktadır (157). *S. aureus*, osteomyelit, septik artrit ve protez eklem enfeksiyonuna neden olan en yaygın patojendir (132). *S. aureus* birçok yüzey proteini sayesinde kemik matrikse ve kollajene tutunur. Ayrıca biyofilm oluşturma özelliği sayesinde antibiyotiklerden ve konak immün yanıtından kendini korur (132).

Osteomyelit (OM)

OM hematogen ya da komşuluk yoluyla meydana gelir. Yetişkinlerde, hematogen OM en sık vertebral tutulum şeklinde görülür (158). OM insidansı yaşa, cinsiyet (erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür) veya diyabet gibi altta yatan risk faktörlerinin varlığına göre değişir. Diğer risk faktörleri arasında hemodiyaliz veya intravenöz uyuşturucu kullanımı olan hastalar ve immünsüpresyon gibi bakteriyemi riski yüksek olan kişiler bulunur (18).

Protez eklem enfeksiyonu

Protez ilişkili enfeksiyonlara tipik olarak biyofilm oluşturan mikroorganizmalar neden olur. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar ana etken organizmalardır (57, 130). İmplantasyondan sonraki ilk 12 hafta içindeki enfeksiyonlar erken veya akut olarak kabul edilir; implantasyondan 12 hafta ila 24 ay sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar gecikmiş veya düşük dereceli enfeksiyonlar olarak kabul edilir; ve 24 ay sonra ortaya çıkan geç veya kronik kabul edilir (159). *S.*

aureus; genellikle protez implantasyonu sonrası erken dönemde (ilk 12 hafta) oluşur (25).

Septik Artrit

S. aureus, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde septik artrit en sık nedenidir (128, 160). *S. aureus* septik artriti genellikle dizde, monoartikular tutulumla seyreder (25, 132). Yetişkinlerde mortalite oranı %11 civarındadır ve prognoz çoğunlukla alta yatan hastalık ile ilişkilidir (romatoid artrit, EE vs.) (128). Tıbbi tedavi osteomyelit ile aynıdır .

IDSa rehberi; *S. aureus* OM tedavisinde en az 8 hafta antibiyotik, septik artritte drenaj ya da debridmanla birlikte 3-4 hafta antibiyotik, protez ilişkili eklem enfeksiyonlarında ise kalça protezinde 3 ay, diz protezinde 6 ay antibiyoterapi önermektedir (135).

2.7.7. Toksine Bağlı Gelişen Enfeksiyonlar

SHSD, TSS ve stafilokokal besin zehirlenmeleri bu grupta incelenmektedir (25).

Eksfoliyatif toksinin sorumlu olduğu SHDS çoğunlukla bir yaş altı çocuklarda görülmektedir. Genellikle nazofarenks, göbek ya da üriner sistemdeki *S. aureus* enfeksiyonunu takiben 24-48 saat içinde gelişen, mukoza tutulumu olmadan deride yaygın büllerle seyreden tablodur. Tedavisinde enfeksiyon odağının kontrolü ve sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması esastır (25).

TSS, ilk olarak 1978 yılında tanımlanmıştır ve sonrasında 1980'li yıllarda menstrüasyon sırasında kullanılan tamponlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu tamponların kullanımdan kaldırılması ile hastalık prevalansında ciddi düşüş olmuştur (132). Olguların yarısından TSST-1 üreten *S. aureus* suşları sorumlu iken, geri kalan kısmından ise enterotoksin B ve C üreten suşları sorumludur. Şiddetli miyalji, ateş, kusma, ishal, konfüzyon, hipotansiyon ile karakterize bir klinik tablodur (25). Tedavisinde odağın ivedilikle ortadan kaldırılması ve destek tedavisi esastır (132).

Stafilokokal besin zehirlenmeleri genellikle salgınlar şeklinde görülür. Sütlu tatlılar, konserveler ve dondurma en sık tespit edilen sorumlu besinlerdir. Esasında bir enfeksiyon değil intoksikasyondur. 2-6 saatlik bir inkübasyon dönemini takiben akut bulantı-kusma şikayetleri ile başlar, kramp tarzında karın ağrısı ve ishale devam eder. Ateş görülmez. Sıvı-elektrolit ihtiyacının yerine koyulması yeterli olup antibiyoterapi gerektirmez (161).

2.7.8. Diğer Klinik Sendromlar

Menenjit, perikardit, üriner sistem enfeksiyonları ve septik tromboflebitlerde *S. aureus* etken olarak saptanabilmektedir (25, 132).

2.8. MRSA Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidler (vankomisin ve teikoplanin) ilk seçenek olsa da yeni tedavi ajanları giderek önem kazanmaktadır. MİK kayması nedeni ile daha yüksek dozlarda glikopeptid kullanılması gerekebilmektedir. Bunun sonucunda artan toksisite ve mortalite oranları önemli bir sorun haline gelmektedir. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalarda vankomisine üstünlüğü gösterilememiş olsa da yeni antistafilokokal ilaçların daha sık gündeme gelmesi söz konusu olabilir (162).

2.8.1. Vankomisin

Glikopeptidlerin ilk üyesi olan vankomisin 1958'de klinik kullanıma giren dar spektrumlu bir antibiyotiktir (163). Vankomisin, hücre duvarı sentezini inhibe eden bir bakterisidal glikopeptid antibiyotiktir. MRSA'nın neden olduğu bakteriyemi tedavisinde en büyük klinik deneyimin olduğu antibiyotiktir. Doku penetrasyonu oldukça değişkendir ve inflamasyonun derecesine bağlıdır (164, 165).

Vankomisinin 8-12 saat ara ile 15-25 mg/kg dozunda verilmesi ve vadi düzeyinin 15-20 µg/ml arasında tutulması önerilmektedir. Nefrotoksisite riski olan

her hastada vadi düzeyi takibi yapılmalıdır. Rehberde kritik hastalarda 25-30 mg/kg vankomisin ykleme dozunun yapılması önerilmektedir (166). Nötropenik olmayan hastalarda glikopeptid kullanımı ile ilgili yeni bir çalışmada ise vankomisin ykleme dozunun 1 gr olarak ve 1 saat süreli infüzyon ile verilmesi önerilmektedir (162). Aralıklı dozlamalar şeklinde uygulanan vankomisin tedavisinin devamlı infüzyon ile verilmesinin; nefrotoksitesi riskini azalttığı, ancak mortalite ve klinik yanıtta anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (108, 167).

Vankomisin MİK değeri $>2 \mu\text{g/ml}$ olduğunda vankomisine alternatif bir ajanın kullanılması önerilmektedir (135). Vankomisin MİK değeri $>1\mu\text{g/ml}$ olan MRSA izolatlarının etken olduğu bakteriyemilerde klinik başarısızlık ve mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır (65, 97). Bir sistematik derleme ve meta-analizde MRSA izolatlarında vankomisin MİK $\geq 1.5 \text{ mcg/ml}$ olmasının tedavi başarısızlığını öngördüğü ve özellikle kan dolaşım enfeksiyonlarında bu ilişkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (99).

2.8.2. Teikoplanin

Teikoplanin, 1978'de Hindistan'da bir toprak örneğinden elde edilen elde edildi. Bu glikopeptid antibiyotik şu anda Avrupa, Asya ve Güney Amerika'daki birçok ülkede mevcuttur, ancak ABD'de mevcut değildir. FDA tarafından henüz onaylanmamıştır. Teikoplanin, aktivitesinde bazı farklılıklar olmasına rağmen, vankomisine benzer bir mekanizma ile hücre duvarı sentezini inhibe eder (18). İlk çalışmalarda vankomisine göre daha az etkili bulunması nedeni ile kullanımı tartışmalı olmuştur. Fakat vankomisine göre proteine bağlanma oranının daha yüksek olması nedeni ile başlangıçta yetersiz dozlarda kullanılmış olmasının bu sonuçlara yol açtığı düşünülmektedir (108). Güncel veri ve meta-analiz sonuçlarına göre uygun dozda kullanılan teikoplaninin vankomisin ile etkisinin benzer olduğu gösterilmiştir (168, 169). Vankomisin ile karşılaştırıldığında nefrotoksite ve diğer yan etkilerin görülme sıklığı teikoplanin kullanımında daha düşük bulunmuştur (168, 170). Bu nedenle akut böbrek hasarı riski yüksek olan hastalarda öncelikle teikoplanin kullanımı değerlendirilmelidir (170). Tolerabilitesinin daha iyi olması, günlük tek

doz kullanım kolaylığı ve ayaktan parenteral antibiyoterapi imkanının olması teikoplaninin vankomisine tercih edilme sebepleri olabilir (162).

Teikoplanin MİK düzeyinin yüksek olduğu MRSA bakteriyemisi ve pnömonilerinde vankomisine benzer şekilde klinik başarısızlık ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (119, 171).

2.8.3. Daptomisin

Daptomisin, 1980'lerin başında keşfedilen yüksek moleküler ağırlıklı (1620.67 Da) lipopeptit bir antibiyotiktir. 1991 yılında, etkinliğini gösteren bazı klinik çalışmalara rağmen, faz II çalışmalarında günde iki kez kullanımında iskelet kası toksisitesi gözlenmesi klinik çalışmaların kesilmesine yol açmıştır. İlacın daha sonra günde bir kez kullanımı şeklinde doz ayarlaması kas toksisitesini azaltmıştır ve daptomisin 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 2006 yılında Avrupa'da kullanım için onaylanmıştır (18).

Daptomisin; başlangıçta glikopeptid tedavisine yanıtız ve vankomisin MİK değeri yüksek olan MRSA enfeksiyonlarının kurtarma tedavisinde kullanılırken, artık yüksek inokulumlu MRSA enfeksiyonlarının başlangıç tedavisinde ilk tercih olarak kullanılmaya başlanmıştır (108). İntraabdominal enfeksiyonlarda (İAE) güçlü bakterisidal aktivitesinde dolayı daptomisinin ilk tercih olarak kullanılabilceğı belirtilmiştir (162). Sol kapak EE'lerde ruhsatlı olmamasına rağmen EE tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (172). Vankomisinin yavaş bakterisidal etkili olması, nefrotoksisite riskinin daha çok olması ve artmış MİK düzeyleri nedeni ile tedavi başarısızlıklarının yaşanması, vankomisin MİK'i yüksek olan MRSA bakteriyemilerinde daptomisin kullanımını gündeme getirmiştir (95, 172). Daptomisin MİK değeri, tedavi sırasında artabilir ve önceden vankomisin kullanımından etkilenebilir (173). Bu nedenle, özellikle uzun süreli tedavi uygulanması halinde tedaviden önce daptomisin duyarlılık testi yapılmalı ve tedavi sırasında elde edilen pozitif kültürler durumunda da duyarlılık testi tekrarlanmalıdır (174). hVISA ve VISA izolatlarının etken olduğu enfeksiyonlarda daptomisin ile başarılı klinik sonuçlar elde edilmiştir. Fakat hVISA ve VISA izolatlarında

daptomisin duyarlılığının azaldığını, vankomisin ile tedavi başarısızlığı yaşanan MRSA enfeksiyonlarında daptomisin ile de tedavi başarısızlığı yaşanabileceğini bildiren çalışma sayısı giderek artmaktadır. Bu durumun klinik önemi hala net olarak açıklanamamıştır (74).

Daptomisine direnç gelişiminin önlenmesi için; EE tedavisinde kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte Avrupa rehberi 10 mg/kg/gün, Amerika rehberi ise 8 mg/kg/gün şeklinde yüksek doz kullanılmasını önermektedir (142, 144). MRSA'nın etken olduğu sol kapak EE'de daptomisin tek başına değil de sefazolin, ampisilin ya da trimetoprim-sulfametaksazol ile kombine kullanımı öneriler arasında bulunmaktadır (172).

Daptomisin ile ilişkili yan etkiler; miyopati, periferik nöropati ve eozinofilik pnömonidir (175, 176). Daptomisin ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, daptomisin statinlerle birlikte uygulanmasının miyopati ve rabdomiyoliz ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (177). Daptomisin kullanım kısıtlılıkları; surfaktan ile inhibe olmasında ötürü pnömoni tedavisinde kullanılamaması, ayrıca BOS'a penetrasyonunun düşük olmasıdır (92).

2.8.4. Oksazolidinon Grubu Antibiyotikler

Oksazolidinonlar protein sentez inhibitörleridir ve genellikle bakteriyostatiktir, ancak bazı modellerde bazı organizmalara karşı bakterisidal aktivite gözlenmiştir (18). Oksazolidinonların etkinliği, eğri altında kalan alan (AUC) / MİK oranı ile doğrudan ilişkili görünmektedir. Her ne kadar tedizolid test edilen çoğu organizma için daha düşük MİK'lere sahip olsa da, linezolid daha yüksek AUC değerlerine sahiptir; böylece bu ilaçlar için AUC / MİK oranı benzer hale gelmektedir (178).

Linezolid, duyarlı gram-pozitif organizmaları içeren çeşitli klinik enfeksiyonları olan yetişkinler ve çocuklar için Nisan 2000'de FDA tarafından onaylanmıştır (18). Mevcut FDA onaylı endikasyonlar şunlardır: (i) MRSA, MSSA veya *S. pneumoniae*'nin neden olduğu nozokomiyal pnömoni; (ii) eşzamanlı bakteriyemi veya MSSA vakaları da dahil olmak üzere *S. pneumoniae*'nin neden

olduğu TKP; (iii) MRSA, MSSA, *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae*'nin neden olduğu osteomyelitsiz diyabetik ayak enfeksiyonları dahil olmak üzere komplike DYDE; (iv) MSSA veya *S. pyogenes*'in neden olduğu komplike olmayan DYDE; ve (v) eşzamanlı bakteriyemi olanlar dahil vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonları (18). İn vitro olarak bakteriyostatik etkili bir ajan olmasına rağmen, MRSA, hVISA ve VISA enfeksiyonlarında (EE'yi de içeren) linezolid ile kür sağlanan çok sayıda olgu raporları mevcuttur (74). Randomize kontrollü çalışmaların derlemesinde; MRSA izolatlarını da içeren nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde glikopeptidler ile linezolid karşılaştırıldığında linezolid ile mikrobiyolojik kür oranları daha yüksek olup klinik kür ve mortalite oranları benzer bulunmuştur (179). DYDE'nin tedavisinde linezolid ile vankomisin karşılaştırıldığında ise linezolid kolunda klinik ve mikrobiyolojik başarı oranları daha yüksek tespit edilmiştir. Vankomisine yanıtız MRSA, hVISA ve VISA enfeksiyonlarında linezolid iyi bir alternatiftir (74). Linezolidin vankomisine göre nefrotoksisite riskinin daha düşük olması, oral biyoyararlanımının %100 olması gibi avantajları nedeni ile MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (179).

Yeni bir oksazolidinon olan tedizolid, MRSA ve MSSA, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grubu ve *E. faecalis* gibi duyarlı organizmaların neden olduğu DYDE olan yetişkinlerde kullanılmak üzere 2014'ten beri klinik kullanım için onaylanmıştır (180). Tedizolidin linezolide kıyasla, biyoyararlanımı ve etkinliği daha yüksek, toksisite oranları daha düşüktür. Ayrıca günde tek doz kullanımı ve linezolide duyarlı olmayan *S. aureus* suşlarında etkili olması önemli avantajlarıdır. VISA ve VRSA suşlarına etkinliğine yönelik veriler henüz net değildir (73).

2.8.5. Tigesiklin

Tigesiklin, ribozomun 30S alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve bakteriyostatik etki gösterir (181). Tetrasiklin molekül ailesinden modifiye edilmiş minosiklin versiyonu olan tigesiklin, *Pseudomonas aeruginosa* ve efflux pompaları yoluyla ilacı dışarı atan birkaç gram negatif

organizma dışında evrensel olarak gram negatif ve gram pozitif patojenlere karşı aktiftir (182). Tigesiklin, ribozom koruması ve aktif efflux dahil olmak üzere mevcut *S. aureus* tetrasiklin direnç mekanizmalarının üstesinden gelir ve bu nedenle tetrasikline dirençli tüm izolatlar karşı etkilidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da komplike deri yumuşak doku enfeksiyonu tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, kesinlikle bakteriyostatiktir ve *S. aureus*'a spesifik ciddi enfeksiyonlar üzerinde herhangi bir çalışma bildirilmemiştir (183). Nozokomiyal enfeksiyonlarda tigesiklinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; MRSA'nın etken olduğu enfeksiyonlarda tigesiklin ile %80 oranında mikrobiyolojik başarı elde edilmiştir (184). Tigesiklinin glikopeptid orta duyarlı ve heterojen glikopeptid duyarlı stafilokok izolatlarının tedavisinde alternatif ajan olarak düşünülmesi önerilmektedir (185). Tedaviyi kısıtlayan en önemli yan etki hastaların yaklaşık %30-40'ında görülen bulantı ve kusmadır (108). İlaç intravenöz olarak uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda artan mortalite bir endişe kaynağı olup kliniği ağır olan durumlarda bu ilaç kullanılmamalıdır (186).

2.8.6. MRSA Etkili Sefalosporinler

MRSA izolatlarında etkili olan beşinci kuşak sefalosporinlerin (seftaroline ve seftobiprol) keşfi, MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir gelişmedir (108).

Seftarolin, MRSA, VISA ve ayrıca bazı gram negatif patojenlere karşı bakterisidal aktiviteye sahip olan bir ön ilaç olarak uygulanan beşinci nesil sefalosporindir (187). Seftarolin; vankomisin, daptomisin veya linezolid duyarlılığı azalmış olan stafilokoklara karşı in vitro aktiviteye sahiptir (188). Akut bakteriyel DYDE ve TKP tedavisinde onay almıştır (108).

Seftobiprol; seftarolinden daha geniş spektruma sahip olup vankomisin MİK düzeyi yüksek olan *S.aureus* izolatlarında da etkili olduğu saptanmıştır. Akut bakteriyel DYDE tedavisinde vankomisine benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Toplum kökenli ve SHİ pnömonide onay almıştır (108).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri, Zamanı ve Etiği

Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan 2019/308 protokol numaralı bu tez çalışması; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde, 01.01.2013 – 30.09.2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi veya kliniklerde yatarak tedavi görmekte olup SA-KDE tanısı alan hastalar üzerinde, retrospektif olarak yapıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastalara ait klinik, laboratuvar ve tedavi bilgilerine hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosya kayıtlarından, konsültasyon notlarından ve ayrıca enfeksiyon hastalıkları hasta takip kartları ile enfeksiyon kontrol komitesi verilerinden ulaşıldı.

Hastalara ait; yaş, cinsiyet, yatarak tedavi gördüğü klinik, toplum kökenli enfeksiyon (TKE) veya sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE) durumu, komorbiditeler (demans, serebrovasküler olay, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabetes mellitus, immünsüpresif tedavi alma durumu, hematolojik malignite, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, dermatolojik hastalık, peptik ülser, hipertansiyon, solid organ malignitesi, konnektif doku hastalığı, atriyal fibrilasyon, benign prostat hipertrofisi, hipotiroidi, hipertroidi, psikiyatrik hastalık, altta yatan diğer hastalıklar [multipl skleroz, epilepsi, mental motor retardasyon, ülseratif kolit, serebral palsi, trombotik trombositopenik purpura, Parkinson]) ve Charlson komorbidite indeksi bilgileri kaydedildi. İmmünsüpresif tedavi; kemoterapi, tümör nekrozis faktör inhibitörleri, B hücre baskılayıcı tedaviler, herhangi bir doz ve sürede sistemik kortikosteroid kullanımı olarak belirlendi. TKE, toplumda gelişen ya da hastaneye başvurudan sonraki ilk 2 gün içerisinde gelişen enfeksiyon olarak tanımlandı; SHİE ise hastane başvurusundan 2 gün ya da daha sonra gelişen enfeksiyon olarak tanımlandı (189). Toplumda başlangıçlı SHİE olan hastalar dışlandı.

Hastalarda kan kültüründe *S. aureus* izole edilen ilk kültürün alındığı tarih tanı anı olarak belirlendi. Tanı anında hastalarda var olan invazif girişimlerden; mekanik ventilatör, santral venöz kateter, üriner kateter (foley idrar sondası), göğüs tüpü, kolostomi, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), trakeostomi, nazogastrik sonda, nefrostomi, drenaj kateteri, parasentez kateteri, perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) kateteri, prostetik kalp kapağı, pace maker, eklem protezi, tanıdan önceki son üç ay içerisinde geçirilmiş cerrahi öyküsü, tanıdan önceki bir ay içerisinde anjiyografik işlem geçirme öyküsü ve travma öyküsü kaydedildi. Diğer invazif girişimler olarak double J stent, elektrokonvülsif tedavi ve torasentez kaydedildi.

Hastalarda SA-KDE'nin primer veya sekonder KDE olma durumu kaydedildi. Primer KDE; vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon odağına bağlı olarak gelişmeyen, odağın bilinmediği KDE olarak tanımlandı. Sekonder KDE ise vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon odağından kaynaklandığı düşünülen KDE olarak tanımlandı (190). Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarından pnömoni, deri yumuşak doku enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, kemik eklem enfeksiyonu, EE, santral kateter ilişkili KDE, intraabdominal enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonu ve tromboflebit tanılarına ait veriler kaydedildi. Primer KDE olan hastalar “primer KDE grubu”, sekonder KDE olan hastalar ise “sekonder KDE grubu” şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hastaların tanı anındaki semptom ve bulgularından; ateş, subfebril ateş, hipotermi, vücut ısısı ($^{\circ}\text{C}$, santigrat), genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, hipotansiyon, nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, ishal, baş ağrısı, vertebral ağrı, kuvvet kaybı, öksürük, balgam eklem ağrısı, diğer semptom ve bulgulara (dizüri, kilo kaybı, terleme, ense sertliği, flank ağrısı) ait veriler kaydedildi. Oral, aksiller veya kulaktan bakılan ısının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması ateş, $< 36^{\circ}\text{C}$ olması hipotermi ve $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$ arasında olması ise subfebril ateş olarak tanımlandı. Hipotansiyon sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması şeklinde tanımlandı.

Hastalarda komplikasyon olarak; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)(191), septik şok (192), rekürrens (negatif kan kültürleri sağlanıp tedavi süresi tamamlandıktan sonra tekrar KDE gelişmesi), persistans (> 7 gün uygun

antibiyoterapiye rağmen kan kültüründeki üremenin devam etmesi) durumuna ait veriler kaydedildi (63).

Kan kültüründe izole edilen *S.aureus*'un MRSA veya MSSA olması kaydedildi. KDE'lerden MRSA izole edilen hastalar "MRSA grubu" ve MSSA izole edilen hastalar "MSSA grubu" şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hastalarda *S. aureus* izole edilen ilk kan kültürünün hastaneye yatışın kaçınıcı gününde alındığı bilgisi kaydedildi.

Hastalara ait laboratuvar sonuçlarından; tanı anında prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), albümin, beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platekrit değerleri kaydedildi. Tedavinin 3. gününde ve 5. günündeki CRP, PCT, WBC değerleri de kaydedildi.

Hastalara başlanan antibiyoterapi kaydedildi. Başlanan antibiyoterapi; glikopeptid, sefalosporin, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü, glikopeptidli kombinasyon, sefalosporinli kombinasyon (glikopeptid haricinde bir ilaçla), kinolon ve diğer antibiyotik rejimleri olmak üzere yedi kategoride kaydedildi. Yapılan tedavi modifikasyonları eskalasyon, deeskalasyon ve tedavi değişimi (ilacın etki spektrumu değişmeden yan etki, ilaca erişim olmaması, ilaç etkileşimi vb. durumlardan dolayı ilaç değişimi) olarak kategorize edildi. Hastalarda tedavi modifikasyonunun kaçınıcı gün yapıldığı bilgisi kaydedildi. Tedavinin başlandığı gün modifikasyon yapıldıysa modifikasyon günü 0 (sıfır) olarak kaydedildi. Hastalarda *S.aureus*'un kültür antibiyogram sonucuna göre uygun antibiyoterapinin kültür alındıktan kaç gün sonra başlandığı bilgisi de kaydedildi.

Hastaların SA-KDE nedeniyle uygulanan antibiyoterapi süresi (gün) ve hastaların hastanede yatış süresi (gün) kaydedildi.

Hastaların prognozu sağ kalım ve ölüm olarak kaydedildi. Ölümünün tanı anından kaç gün sonra olduğu; "ilk bir haftada", "7-14 gün sonra", "15-30 gün sonra", "30 günden sonra" şeklinde kategorize edildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

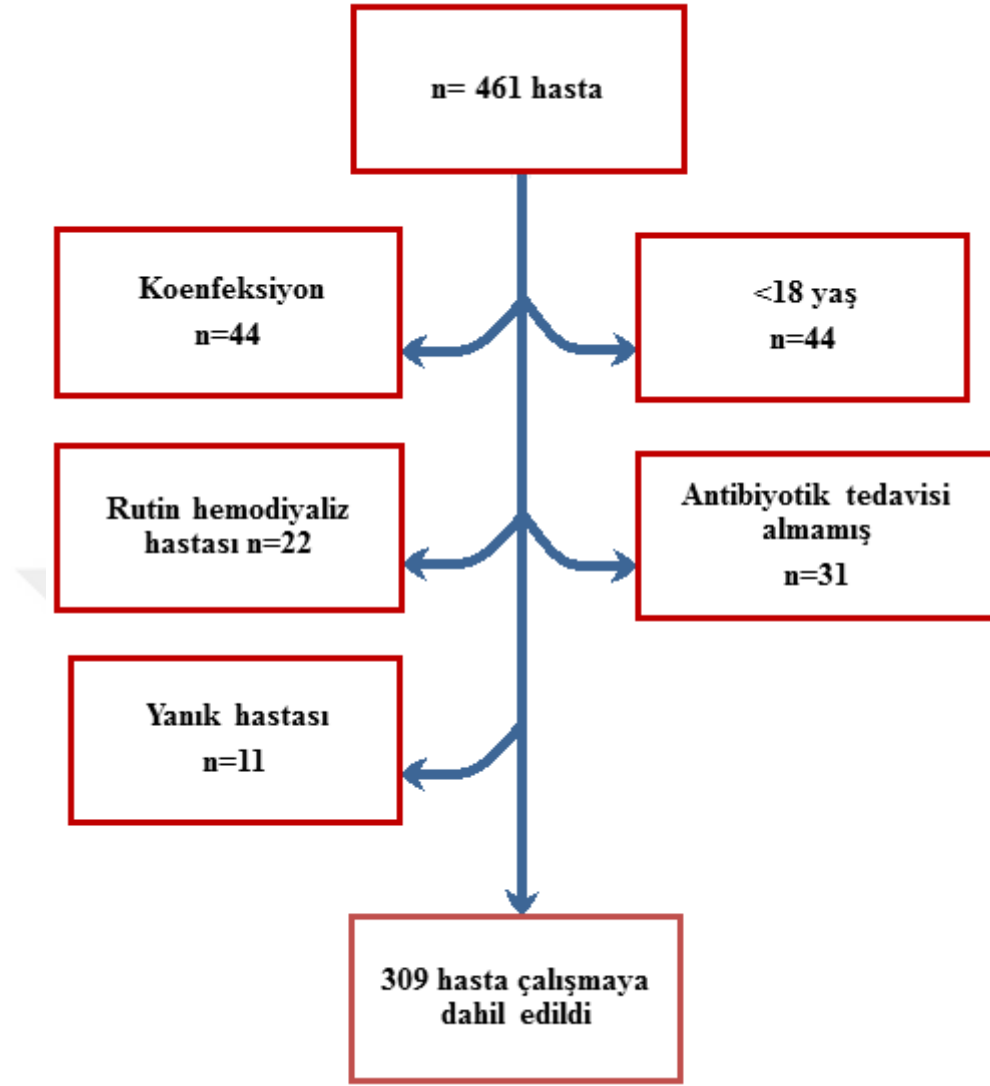
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Hastada periferik venden ve/veya santral venöz kateterden alınan bir veya daha fazla kan kültüründe *S. aureus* izole edilmesi
- Hastaya KDE nedeniyle antibiyoterapi başlanmış olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebelik
- Rutin diyaliz hastaları
- Yanık hastaları
- Koenfeksiyon (polimikrobiyal KDE veya farklı mikroorganizmaya bağlı KDE dışı enfeksiyon)
- Hastaya KDE nedeniyle antibiyoterapi başlanmamış olması

3.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

01.01.2013 – 30.09.2019 tarihleri arasında kan kültüründe *S. aureus* izole edilen 461 hasta değerlendirmeye alındı. 44 hasta 18 yaşından küçük olduğu için, 44 hasta koenfeksiyon, 31 hasta KDE olmasına rağmen antibiyoterapi başlanmadığından (kan kültüründeki üremenin etken kabul edilmemesi veya hastaya antibiyoterapi başlanmadan önce hastanın ölmesi nedeniyle), 22 hasta rutin hemodiyaliz hastası olması ve 11 hasta yanık hastası olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 309 hasta dahil edildi (Şekil 2).



Şekil 2: Çalışmaya dahil edilen hastalar

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için Student T testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığı ikili bağımlı gruplar arasında

ölçümsel değişkenlerin karşılaştırılmasında Friedman analizi, ikiden fazla bağımlı grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon analizi yapıldı. Gruplar arasında beliren anlamlı farkın kaynağını belirlemek amacıyla posthoc test istatistiklerinden Bonferroni testi kullanıldı. Çalışmamızda, istatistiksel anlamlı olarak belirlenen parametrelerin eğri altında kalan alanlar (area under curves, AUC), eşik değerler (cut-off), duyarlılık, özgülük, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değer (PPD) hesaplanmasında ROC analizi yapıldı. MRSA'ya bağlı KDE'yi, sekonder KDE'yi ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizde risk faktörlerini belirlemek için değişkenler geriye dönük (backward) olarak analize dahil edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

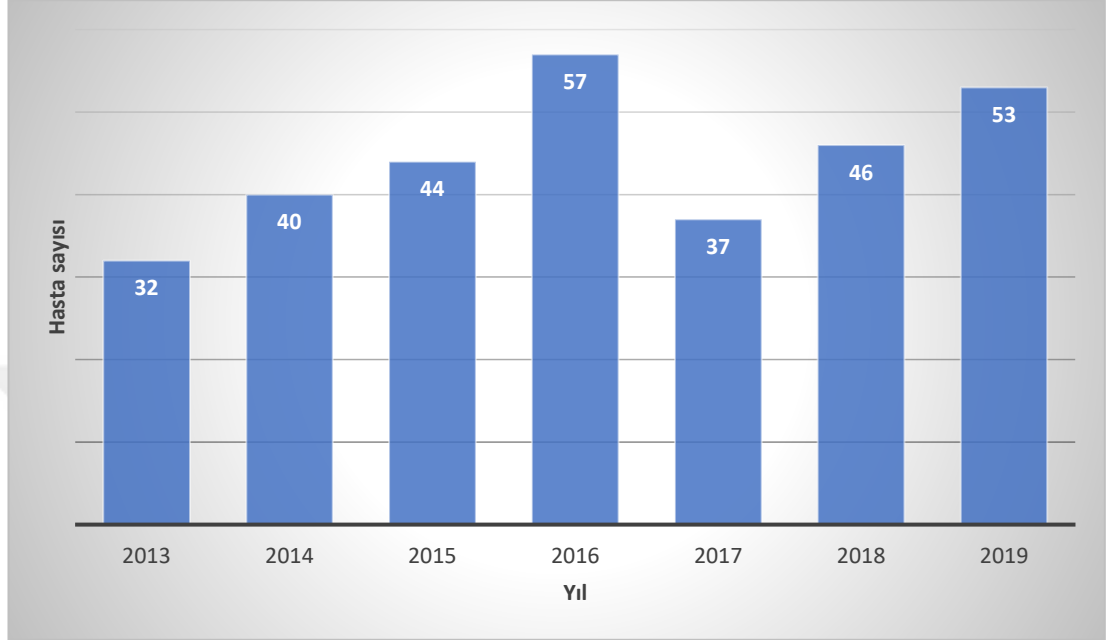
4. BULGULAR

SA-KDE olup 01.01.2013–30.09.2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi veya kliniklerde yatan 309 hasta değerlendirildi. Hastaların 183 (%59,2)'ü erkek, 126 (%40,8)'sı kadın olup ortalama yaş $62,8 \pm 15,9$ ve ortanca değer 64 idi. Hastaların 159 (%51,5)'u 18-64 yaş arasında ve 150 (%48,5)'si 65 yaş ve üzerinde idi.

Yıllara göre hasta dağılıma bakıldığında 2013 yılında 32 hasta, 2014 yılında 40 hasta, 2015 yılında 44 hasta, 2016 yılında 57 hasta, 2017 yılında 37 hasta, 2018 yılında 46 hasta 2019 yılının ilk 9 ayında 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta sayılarının yıllara göre dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

Hastaların hastanede yattığı kliniklere bakıldığında 202 (%65,4) hasta dahili kliniklerde, 72 (%23,3) hasta yoğun bakım ünitelerinde ve 35 (%13,3) hasta cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Tüm klinikler içerisinde hastalar en çok Nefroloji (n=38, %12,3) kliniğinde yatmaktaydı. Dahili kliniklerde sırasıyla Nefroloji (n=38; %18,8), Onkoloji (n=33; %16,3), Enfeksiyon hastalıkları (n=28; %13,9), Kardiyoloji (n=17; %8,4), Hematoloji (n=16; %7,9), Cildiye (n=15; %7,4), Nöroloji (n=13; %6,4), İmmünoloji (n=10; %5,0), Gastroenteroloji (n=10; %5,0), Göğüs hastalıkları (n=4; %2,0), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (n=4; %2,0), Endokrinoloji (n=4; %2,0), Kemik İliği Transplant Ünitesi (n=3; %1,5), Radyasyon Onkolojisi (n=3; %1,5), Psikiyatri (n=3; %1,5) ve Organ Nakil Ünitesi (n=1; %0,5) kliniklerinde hastalar yatmaktaydı. Yoğun bakım ünitelerinde sırasıyla Koroner yoğun bakım (n=20; %27,8), Nöroloji yoğun bakım (n=17; %23,6), Nöroşirurji yoğun bakım (n=14; %19,4), Anestezi yoğun bakım (n=9; %12,5), Dahiliye yoğun bakım (n=8; %11,1) ve Göğüs Hastalıkları yoğun bakım (n=4; %5,6) ünitelerinde hastalar yatmaktaydı. Cerrahi kliniklerde ise sırasıyla Genel Cerrahi (n=11; %31,4), Beyin Cerrahi (n=7; %20,0), Kalp Damar Cerrahi (n=6; %17,1), Üroloji (n=4; %11,4), Kulak Burun Boğaz (n=3; %8,6), Kadın Hastalıkları ve Doğum (n=1; %2,9), Göğüs Cerrahi (n=1; %2,9), Ortopedi (n=1; %2,9) ve Göz Hastalıkları (n=1; %2,9) kliniklerinde hastalar yatmaktaydı. Genel itibariyle hastalar sırasıyla en çok Nefroloji (n=38; %12,3), Onkoloji (n=33; %10,7) ve Enfeksiyon Hastalıkları (n=28; %9,1) kliniklerinde

yatıyor olup bunları Koroner Yoğun Bakım ünitesi (n=20; %6,5), Kardiyoloji kliniği (n=17; %5,5) ve Nöroloji Yoğun Bakım ünitesi (n=17; %5,5) takip etmekteydi.



Şekil 3: Hasta sayılarının yıllara göre dağılımı

Hastalarda SA-KDE'lerin 224 (%72,5)'ü SHİE, 85 (%27,5)'i TKE idi. Hastaların hastaneye başvurusundan sonra SA-KDE gelişimine kadar geçen gün sayısı ortanca 6 (minimum: 0; maksimum: 582) idi.

Hastaların 298 (%96,4)'inde en az bir komorbidite olup bunlar arasından en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (n=135; %43,7), diyabetes mellitus (n=87; %29,2), kronik böbrek yetmezliği (n=79; %26,5), konjestif kalp yetmezliği (n=76; %25,5) ve aterosklerotik kalp hastalığı (n=71; %23) idi. Hastaların 128 (%41,4)'i immünsüpresif tedavi kullanmaktaydı. Hastaların Charlson komorbidite indeksi puanı ortalaması $5,5 \pm 3,3$ ve ortanca değer 5 (0-15) idi (Tablo: 2).

Tablo 2: Hastaların genel özellikleri

	n=309	%
Yaş, ortalama ± SS	62,8±15,9	
18-64 yaş	159	51,5
≥65 yaş	150	48,5
Cinsiyet		
Erkek	183	59,2
Kadın	126	40,8
Tedavi görülen klinik		
Dahili klinik	202	65,4
Yoğun bakım ünitesi	72	23,3
Cerrahi klinik	35	11,3
SHİE	224	72,5
TKE	85	27,5
Komorbidite varlığı		
Hayır	11	3,6
Evet	298	96,4
Hipertansiyon	135	45,3
Diyabetes mellitus	87	29,2
Kronik böbrek yetmezliği	79	26,5
Konjestif kalp yetmezliği	76	25,5
Koroner arter hastalığı	71	23,8
Solid organ malignitesi	57	19,1
Serebrovasküler olay öyküsü	56	18,8
Kronik akciğer hastalığı	51	17,1
Hematolojik malignite	32	10,7
Konnektif doku hastalığı	24	8,1
Kronik karaciğer hastalığı	17	5,7
Demans	14	4,7
Atriyal fibrilasyon	11	3,7
Hematopoetik kök hücre nakli	10	3,4
Dermatolojik hastalık	8	2,7
Peptik ülser	7	2,3
Benign prostat hipertrofisi	7	2,3
Hipotiroidi	6	2,0
Hipertiroidi	4	1,3
Psikiyatrik hastalık	3	1,0
Solid organ nakli	2	0,7
Diğer komorbiditeler	7	2,3
İmmünsüpresif tedavi kullanan	128	41,4
Travma öyküsü olan	14	4,5
CKİ puanı ortalaması ±SS	5,5±3,3	
CKİ puanı		
0-3	96	31,1
4-6	102	33,0
≥7	111	35,9

Hastaların 196 (%63,4)'sında invazif girişim öyküsü vardı. Bunlar içinde en sık uygulanan üriner kateter olup 134 (%68,4) hastada mevcuttu. Bunu sırasıyla santral venöz kateter (n=92, %46,9) ve mekanik ventilatör (n=38, %19,4) takip etmekteydi. Hastaların 117 (%59,7)'sinde en az birisi vardı. 58 (%29,6) hastada en

az üç invazif girişim ve 25 (%12,8) hastada ise en az dört invazif girişim vardı (Tablo 3).

Tablo 3: Hastalara uygulanan invazif girişimlerin oranları

	n=309	%
İnvazif girişim öyküsü		
Hayır	113	36,6
Evet	196	63,4
Üriner kateter	134	68,4
Santral venöz kateter	92	46,9
Mekanik ventilatör	38	19,4
Anjiyografik işlem öyküsü	38	19,4
Cerrahi öyküsü	24	12,2
Eklem protezi	13	6,6
Kalp pili	11	5,6
Nazogastrik sonda	11	5,6
Prostetik kalp kapağı	9	4,6
Parasentez kateteri	9	4,6
Göğüs tüpü	6	3,1
Trakeotomi	5	2,6
Drenaj kateteri	4	2,0
Kolostomi	3	1,5
Nefrostomi	2	1,0
Diğerleri	6	3,1
En az iki girişim varlığı	117	59,7
En az üç girişim varlığı	58	29,6
En az dört girişim varlığı	25	12,8

Tanı anında invazif girişim yapılmış ve yapılmamış olan hastalar karşılaştırıldı. İnvazif girişim yapılmış olan hastalarda sekonder KDE daha sık olup bunlardan ilk sırada kateter ilişkili enfeksiyon (n=80; %40,8) vardı. Bunu sırasıyla primer KDE (n=64; %32,7), EE (n=15; %7,7) ve deri yumuşak doku enfeksiyonu (n=11; %5,6) takip etmekteydi. İnvazif girişim yapılmamış olan hastalarda en sık primer KDE (n=60; %53,1) görülmüş olup bunu sırasıyla deri yumuşak doku enfeksiyonu (n=25; %22,1), kemik eklem enfeksiyonu (n=22; %19,5) ve intraabdominal enfeksiyon (n=5; %4,4) takip etmekteydi. İnvazif girişim yapılmayan hastalarda primer KDE, DYDİ ve kemik eklem enfeksiyonu invazif girişim yapılan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek orandaydı. Kateter ilişkili enfeksiyon invazif girişim yapılan hastalarda daha yüksek oranda (%40,8; %0,0) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). İnvazif girişim yapılan ve yapılmayan hastalar arasından diğer sekonder KDE çeşitleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4: İnvazif girişim yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması

	İnvazif girişim yapılan (n= 196)	İnvazif girişim yapılmayan (n= 113)	p değeri
Primer KDE	64 (%32,7)	60 (%53,1)	
Sekonder KDE	132 (%67,3)	53 (%46,9)	<0,001
Kateter ilişkili enfeksiyon	80 (%40,8)	0 (%0,0)	<0,001
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	11 (%5,6)	25 (%22,1)	<0,001
Kemik eklem enfeksiyonu	8 (%4,1)	22 (%19,5)	<0,001
Enfektif endokardit	15 (%7,7)	4 (%3,5)	0,147
İntraabdominal enfeksiyon	8 (%4,1)	5 (%4,4)	1,000
Pnömoni	8 (%4,1)	1 (%0,9)	0,162
Tromboflebit	1 (%0,5)	4 (%3,5)	0,062
Cerrahi alan enfeksiyonu	4 (%2,0)	0 (%0,0)	0,301
Üriner sistem enfeksiyonu	0 (%0,0)	1 (%0,9)	0,366

Hastaların 124 (%40,1)'ünde primer KDE, 185 (%59,9)'inde ise sekonder KDE vardı. Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarından en sık kateter ilişkili enfeksiyon (n=80; %43,2) olup bunu sırasıyla deri yumuşak doku enfeksiyonu (n=36; %19,5), kemik eklem enfeksiyonu (n=30; %16,2), EE (n=19; %10,3), intraabdominal enfeksiyon (n=13; %7,0), pnömoni (n=9; %4,8), tromboflebit (n=5; %2,7), cerrahi alan enfeksiyonu (n=4; %2,2) ve üriner sistem enfeksiyonu (n=1; %0,5) takip etmekteydi (Tablo 5).

Tablo 5: Primer ve sekonder KDE oranları

	n=309	%
Primer KDE	124	40,1
Sekonder KDE	185	59,9
Kateter ilişkili enfeksiyon	80	43,2
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	36	19,5
Kemik eklem enfeksiyonu	30	16,2
Enfektif endokardit	19	10,3
İntraabdominal enfeksiyon	13	7,0
Pnömoni	9	4,8
Tromboflebit	5	2,7
Cerrahi alan enfeksiyonu	4	2,2
Üriner sistem enfeksiyonu	1	0,5

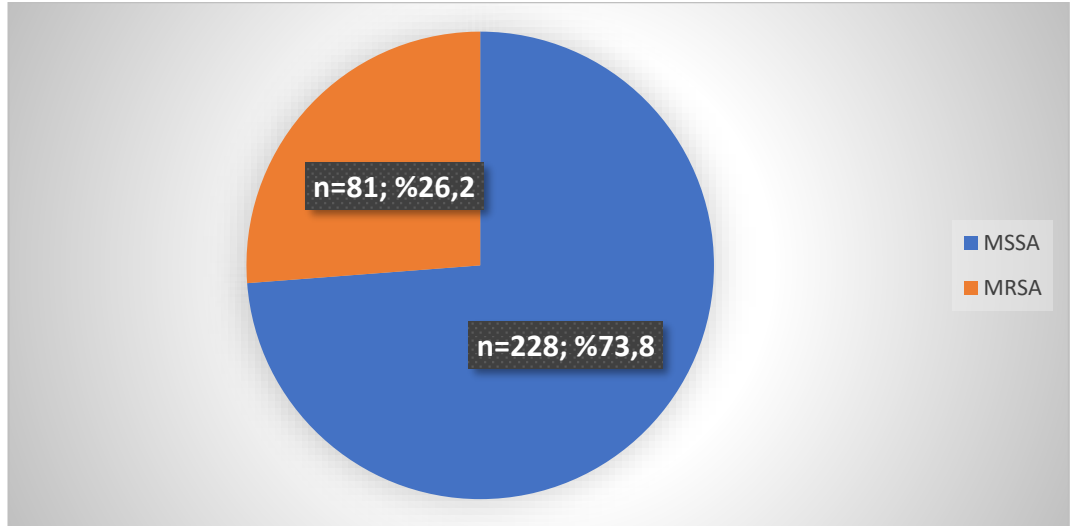
Hastaların tanı anındaki semptom ve bulgularına bakıldığında; ateş ortalama 38,2 (\pm 0,9) °C idi. Hastaların 245 (%79,3)'inde ateş veya hipotermi vardı; 64 (%20,7)'ünde ateş yoktu veya subfebril ateş vardı. Diğer semptom ve bulgulara bakıldığında en sık genel durum bozukluğu (n=168, %54,4) mevcuttu. Bunu sırasıyla

nefes darlığı (n=95; %30,7), bilinç bozukluğu (n=83; %26,9) ve hipotansiyon (n=59; %19,1) takip etmekteydi (Tablo 6).

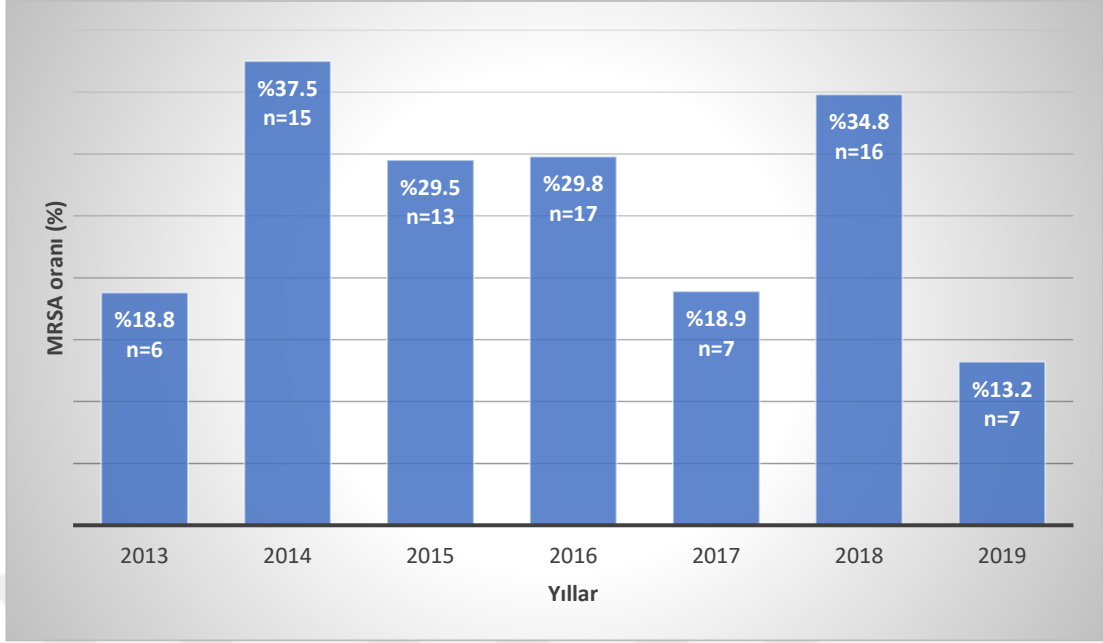
Tablo 6: Hastaların tanı anındaki semptom ve bulguları

	n=309	%
Vücut ısısı (°C), ortalama ± SS	38,2±0,9	
Ateş/hipotermi	245	79,3
Ateş yok/subfebril ateş	64	20,7
Genel durum bozukluğu	168	54,4
Nefes darlığı	95	30,7
Bilinç bozukluğu	83	26,9
Hipotansiyon	59	19,1
Bulantı	51	16,5
Öksürük	22	7,1
Kusma	17	5,5
Vertebral ağrı	14	4,5
Balgam	14	4,5
Konstipasyon	12	3,9
İshal	11	3,6
Karın ağrısı	9	2,9
Eklem ağrısı	9	2,9
Kuvvet kaybı	9	2,9
Baş ağrısı	3	1,0
Diğer semptom ve bulgular	8	2,6

Hastaların 228 (%73,8)'inde etken MSSA iken 81 (%26,2)'inde etken MRSA idi (Şekil 4). 2013-2019 yılları arasındaki MRSA oranları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastaların MSSA ve MRSA oranları



Şekil 5: MRSA oranının yıllara göre değişimi

Hastaların tanı anında laboratuvar değerlerine bakıldığında: PCT ortalaması $6,6 \pm 16,7 \mu\text{g/L}$, CRP ortalaması $14,9 \pm 10,3 \text{ mg/dL}$, WBC ortalaması $11574,7 \pm 8274,2 /\mu\text{L}$ idi. Hastaların diğer günlerdeki laboratuvar değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar sonucu	Ortalama \pm SS
PCT 0.gün ($\mu\text{g/L}$)	$6,6 \pm 16,7$
PCT 3. gün ($\mu\text{g/L}$)	$6,3 \pm 14,8$
PCT 5. gün ($\mu\text{g/L}$)	$4,7 \pm 14,9$
CRP 0.gün (mg/dL)	$14,9 \pm 10,3$
CRP 3. gün (mg/dL)	$14,4 \pm 10,2$
CRP 5. gün (mg/dL)	$11,5 \pm 8,3$
WBC 0.gün ($/\mu\text{L}$)	$11574,7 \pm 8274,2$
WBC 3. gün ($/\mu\text{L}$)	$10501,6 \pm 10736,3$
WBC 5. gün ($/\mu\text{L}$)	$9562,6 \pm 5942,7$
Albümin 0.gün (g/dL)	$3,0 \pm 0,6$
PLT 0.gün ($/\mu\text{L}$)	$190945,0 \pm 107008,3$
RDW 0.gün (%)	$15,8 \pm 3,0$
PDW 0.gün (fL)	$14,5 \pm 4,0$
Platekrit 0.gün (%)	$0,17 \pm 0,10$

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<0,5, WBC:4800-10800, Albümin:3,5-5,2g/dL, PLT:130000-400000, RDW:11,6-16,5, PDW:0-99,9, Platekrit:0-0,99

Hastaların tanı anında, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 5. günündeki PCT, CRP ve WBC değerleri karşılaştırıldı. PCT, CRP ve WBC'nin üç zamanda bakılan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$), ($p<0,001$), ($p<0,001$). Laboratuvar değerlerinde farkların hangi zamanlar arasında olduğunu saptamak için yapılan posthoc Bonferroni analizinde; PCT'de tanı anı ile tedavinin 5. gününde bakılan değerler arasında ve tedavinin 3. günü ile 5. gününde bakılan değerler arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$), ($p<0,001$). CRP'de tanı anı ile tedavinin 5. gününde bakılan değerler arasında ve tedavinin 3. günü ile 5. gününde bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$), ($p<0,001$). WBC'de tanı anı ile tedavinin 3. gününde bakılan değerler arasında ve tanı anı ile tedavinin 5. gününde bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$), ($p<0,001$) (Tablo 8).

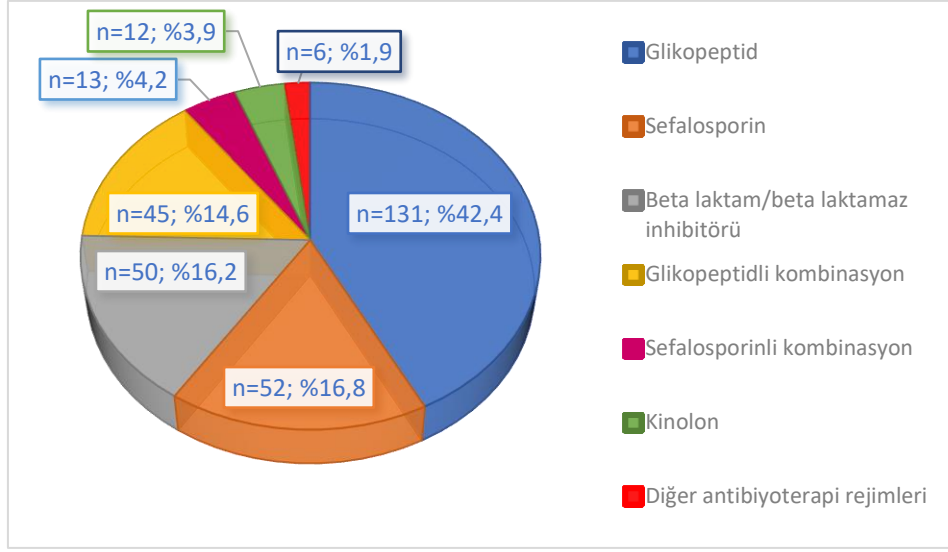
Tablo 8: Hastaların günlere göre PCT, CRP ve WBC değerlerinin karşılaştırılması ve posthoc Bonferroni analizi sonuçları

Laboratuvar değeri	0.gün (ortanca)	3. gün (ortanca)	5. gün (ortanca)	p	0. ile 3. gün, p	0. ile 5. gün, p	3. ile 5. gün, p
PCT ($\mu\text{g/L}$)	0,9	1,1	0,5	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
CRP (mg/dL)	13,1	13,1	10,0	<0,001	0,062	<0,001	<0,001
WBC ($/\mu\text{L}$)	10400	8825	8400	<0,001	<0,001	<0,001	0,314

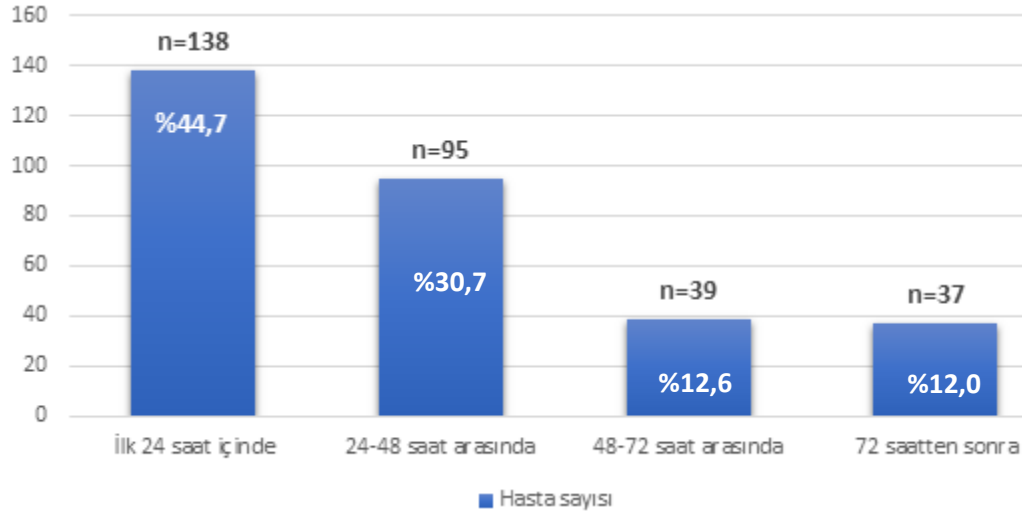
Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<0,5, WBC:4800-10800

Hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapilere bakıldığında; 131 (%42,4) hastaya glikopeptid, 52 (%16,8) hastaya sefalosporin, 50 (%16,2) hastaya beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu uygulandığı saptandı (Şekil 6).

Hastalara *S.aureus*'un kültür antibiyogram sonucuna göre uygun olan antibiyoterapinin başlandığı günlere bakıldığında; 138 (%44,7) hastada KDE tanısının konduğu andan itibaren ilk 24 saat içinde, 95 (%30,7) hastada tanıdan sonraki 24-48 saat içinde uygun antibiyoterapinin başlandığı saptandı (Şekil 7).

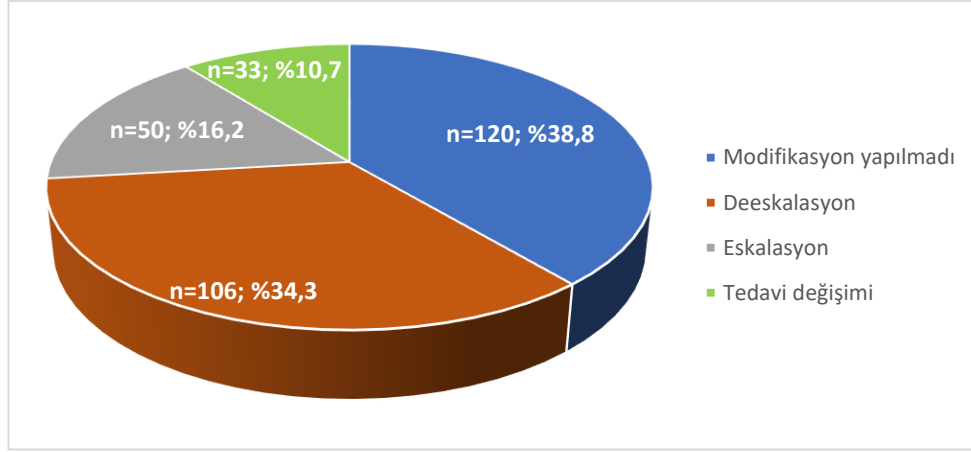


Şekil 6: Hastalara uygulanan ilk antibiyoterapilerin dağılımı



Şekil 7: Hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma zamanları

Hastaların 189 (%61,2)'unda başlangıç antibiyoterapisinde modifikasyon yapılmışken 120 (%38,8)'sinde herhangi bir tedavi modifikasyonu yapılmamıştı. Hastaların 106 (%34,3)'sında deeskalasyon, 50 (%16,2)'sinde eskalasyon ve 33 (%10,7)'ünde antibiyotiğin etki spektrumu değişmeden antibiyoterapi değişikliği yapılmıştı (Şekil 8).



Şekil 8: Hastalara başlanan ilk antibiyoterapide yapılan modifikasyon durumu

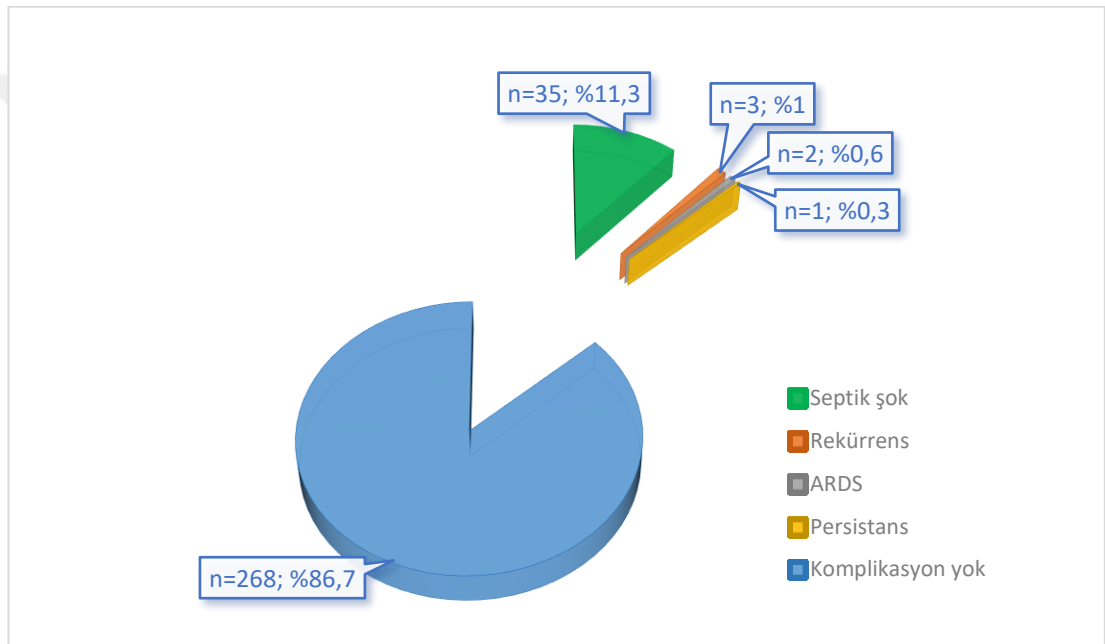
Tablo 9: Hastalara uygulanan antibiyotik tedavileri, tedavi modifikasyonları ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili veriler

	n=309	%
İlk başlanan antibiyoterapi		
Glikopeptid	131	42,4
Sefalosporin	52	16,8
Beta laktam/beta laktamaz inh.	50	16,2
Glikopeptidli kombinasyon	45	14,6
Sefalosporinli kombinasyon	13	4,2
Kinolon	12	3,9
Diğer antibiyoterapi rejimleri	6	1,9
Uygun antibiyoterapi başlama günü, ortalama \pm SS	1,0 \pm 1,3	
Antibiyoterapi süresi(gün), ortanca (min-maks)	14 (1-180)	
<u>Modifikasyon yapılan hasta sayısı</u>	<u>n=189</u>	<u>61,2</u>
Deeskalasyon	106	56,1
Eskalasyon	50	26,5
Tedavi değişimi	33	17,5
<u>Modifikasyon yapılan antibiyoterapi</u>	<u>n=189</u>	
Sefalosporin	73	38,6
Glikopeptidli kombinasyon	36	19,0
Glikopeptid	32	16,9
Beta laktam/beta laktamaz inh.	29	15,3
Sefalosporinli kombinasyon	10	5,3
Kinolon	1	0,5
Diğer antibiyoterapi rejimleri	8	4,2
Modifikasyon yapıldığı gün, ortalama \pm SS	4,6 \pm 6,7	
Yatış süresi(gün), ortalama \pm SS	29,6 \pm 37,7	
KDE tanısından sonraki yatış süresi (gün), ortalama \pm SS	19,6 \pm 16,7	

Hastalara tanıdan itibaren başlanan ilk antibiyoterapiden sonra tedavi modifikasyonuna kadar geçen gün ortalama 4,6 \pm 6,7 idi. 73 (%23,6) hastada sefalosporin grubu antibiyotiğe modifikasyon yapılmıştı. En sık yapılan

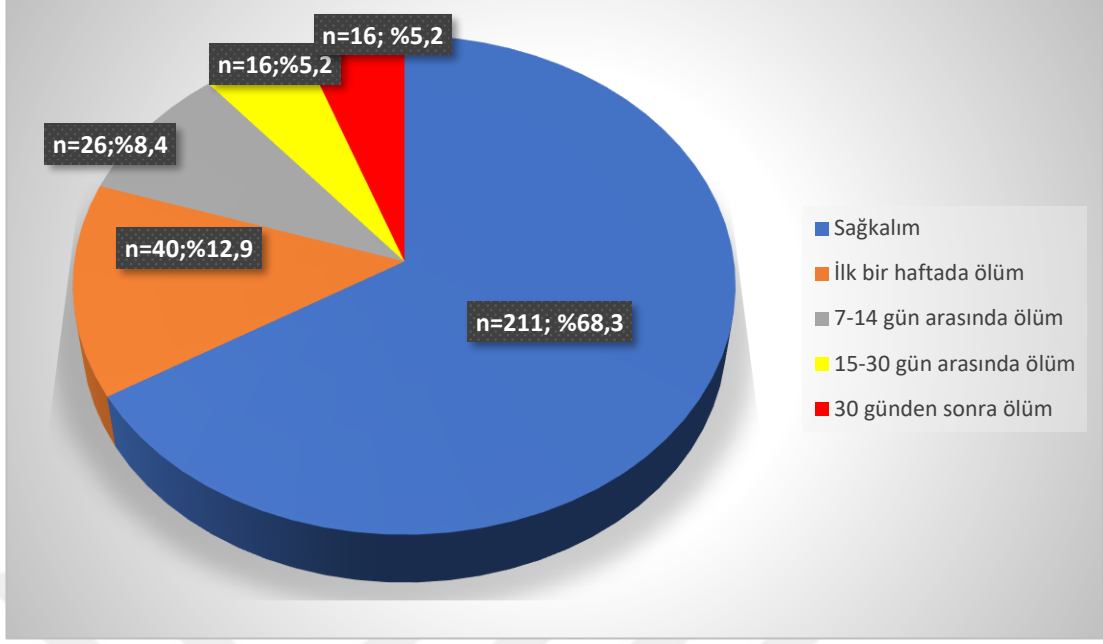
modifikasyon glikopeptidden sefalosporine geçiş (n=47, %24,9) idi. Hastalara uygulanan antibiyotik tedavi süresinin ortancası 14 gün idi. Hastaların ortalama hastaneden yatış süresi $29,6 \pm 37,7$ gün idi (Tablo 9).

Hastalardan 268 (%86,7)'inde herhangi bir komplikasyon gelişimi tanımlanmamış iken 41 (%13,3) hastada komplikasyon geliştiği gözlendi. En sık gözlenen komplikasyon septik şok (n=35, %11,3) olup bunu sırasıyla rekürrens (n=3, %1,0), ARDS (n=2, %0,6), persistans (n=1, %0,3) takip etmekteydi (şekil 9).



şekil 9: Hastalarda gelişen komplikasyonların dağılımı

Hastaların 211 (%68,3)' tedavilerini tamamlamalarının ardından taburcu olmuştu. Hastaların 40 (%12,9)'ının tanıdan sonraki ilk bir hafta içinde, 26 (%8,4)'sının tanıdan sonraki 7-14 gün içinde, 16 (%5,2)'sının tanıdan sonraki 15-30 gün içinde, 16 (%5,2)'sının tanıdan sonraki 30 gün içinde ld saptandı (şekil 10).



Şekil 10: Hastaların sağkalım ve mortalite oranları

Hastalarda MRSA ve MSSA'ya bağlı KDE'lerin genel özellikleri karşılaştırıldığında MSSA grubunda yaş, cinsiyet, hastaların yattığı klinik türleri, TKE veya SHİE açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca komorbiditeler, Charlson komorbidite indeksi, immünsüpresif tedavi kullanımı, travma öyküsü açısından MRSA ve MSSA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Komorbiditelerde sadece BPH oranı MRSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. (Tablo 10).

MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara uygulanan invazif girişimler incelendi. Mekanik ventilatöre bağlı olma, cerrahi öyküsü, göğüs tüpü varlığı ve en az dört invazif girişim yapılmış olma MRSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer invazif girişimler ve toplam invazif girişim sayısı ortalamalarına bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 10: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
Yaş, ortalama \pm SS	62,6 \pm 15,5	63,5 \pm 17,1	0,454
18-64 yaş	122 (%53,5)	37 (%45,7)	0,226
\geq 65 yaş	106 (%46,5)	44 (%54,3)	
Cinsiyet			0,593
Erkek	133 (%58,3)	50 (%61,7)	
Kadın	95 (%41,7)	31 (%38,3)	
Tedavi görülen klinik			0,606
Dahili klinik	151 (%66,2)	51 (%63,0)	
Yoğun bakım ünitesi	50 (%21,9)	22 (%27,2)	
Cerrahi klinik	27 (%11,8)	8 (%9,9)	
TKE	64 (%28,1)	21 (%25,9)	0,710
SHİE	164 (%71,9)	60 (%74,1)	
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	98 (%43,0)	37 (%45,7)	0,674
Diyabetes mellitus	62 (%27,2)	25 (%30,9)	0,528
Kronik böbrek yetmezliği	54 (%23,7)	25 (%30,9)	0,203
Konjestif kalp yetmezliği	52 (%22,8)	24 (%29,6)	0,221
Koroner arter hastalığı	50 (%21,9)	21 (%25,9)	0,463
Solid organ malignitesi	45 (%19,7)	12 (%14,8)	0,327
Serebrovasküler olay öyküsü	40 (%17,5)	16 (%19,8)	0,657
Kronik akciğer hastalığı	35 (%15,4)	16 (%19,8)	0,359
Hematolojik malignite	23 (%10,1)	9 (%11,1)	0,795
Konnektif doku hastalığı	19 (%8,3)	5 (%6,2)	0,533
Kronik karaciğer hastalığı	10 (%4,4)	7 (%8,6)	0,161
Demans	11 (%4,8)	3 (%3,7)	1,000
Atriyal fibrilasyon	7 (%3,1)	4 (%4,9)	0,487
Hematopoetik kök hücre nakli	6 (%2,6)	4 (%4,9)	0,296
Dermatolojik hastalık	8 (%3,5)	0	0,116
Peptik ülser	4 (%1,8)	3 (%3,7)	0,384
Benign prostat hipertrofisi	2 (%0,9)	5 (%6,2)	0,015
Hipotiroidi	5 (%2,2)	1 (%1,2)	1,000
Hipertiroidi	2 (%0,9)	2 (%2,5)	0,282
Psikiyatrik hastalık	2 (%0,9)	1 (%1,2)	1,000
Solid organ nakli	2 (%0,9)	0	1,000
İmmünsüpresif tedavi kullanan	97 (%42,5)	31 (%38,3)	0,503
Travma öyküsü olan	8 (%3,5)	6 (%7,4)	0,209
CKİ puanı, ortalama \pm SS	5,4 \pm 3,2	5,7 \pm 3,4	0,429
CKİ puanı			
0-3	73 (%32,0)	23 (%28,4)	0,275
4-6	79 (%34,6)	23 (%28,4)	
\geq 7	76 (%33,3)	35 (%43,2)	
En az bir komorbiditesi olan	217 (%95,2)	81 (%100,0)	0,073
En az iki komorbiditesi olan	186 (%81,6)	69 (%85,2)	0,463
En az üç komorbiditesi olan	118 (%51,8)	45 (%55,6)	0,556
En az dört komorbiditesi olan	61 (%26,8)	30 (%37,0)	0,081
Komorbidite sayısı ortalama \pm SS	2,79 \pm 1,58	3,15 \pm 1,70	0,166

Tablo 11: MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalara uygulanan invazif girişimlerin karşılaştırılması

	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
Üriner kateter	100 (%43,9)	34 (%42)	0,769
Santral venöz kateter	64 (%28,1)	28 (%34,6)	0,272
Mekanik ventilatör	23 (%10,1)	15 (%18,5)	0,047
Anjiyografik işlem öyküsü	30 (%13,2)	8 (%9,9)	0,440
Cerrahi öyküsü	10 (%4,4)	14 (%17,3)	<0,001
Eklem protezi	8 (%3,5)	5 (%6,2)	0,337
Kalp pili	8 (%3,5)	3 (%3,7)	1,000
Nazogastrik sonda	7 (%3,1)	4 (%4,9)	0,487
Prostetik kalp kapağı	5 (%2,2)	4 (%4,9)	0,248
Parasentez kateteri	6 (%2,6)	3 (%3,7)	0,702
Göğüs tüpü	2 (%0,9)	4 (%4,9)	0,043
Trakeotomi	3 (%1,3)	2 (%2,5)	0,609
Drenaj kateteri	2 (%0,9)	2 (%2,5)	0,282
Kolostomi	2 (%0,9)	1 (%1,2)	1,000
Nefrostomi	1 (%0,4)	1 (%1,2)	0,456
Diğerleri	4 (%1,8)	2 (%2,5)	0,654
En az bir invazif girişim	153 (%67,1)	57 (%70,4)	0,589
En az iki invazif girişim	84 (%36,8)	37 (%45,7)	0,162
En az üç invazif girişim	40 (%17,5)	22 (%27,2)	0,063
En az dört invazif girişim	14 (%6,1)	12 (%14,8)	0,016
Toplam invazif girişim ortalama ±SS	1,20 ±1,24	1,60 ±1,58	0,076

MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalardaki primer ve sekonder KDE oranları karşılaştırıldı. MSSA grubunda 100 (%43,9) hasta primer KDE iken 128 (%56,1) hasta sekonder KDE idi. MRSA grubunda ise 24 (%29,6) hasta primer KDE iken 57 (%70,4) hasta sekonder KDE idi. MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalarda primer veya sekonder KDE açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,025$). Sekonder KDE'ler içinde cerrahi alan enfeksiyonu dışındakilerde MRSA ve MSSA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. MSSA grubunda hiçbir hastada cerrahi alan enfeksiyonu yok iken MRSA grubunda ise 4 (%4,9) hastada cerrahi alan enfeksiyonu olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$) (Tablo 12).

MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması yapıldı. MSSA grubundaki hastaların tanı anındaki ortalama vücut ısısı $38,2\pm0,8$ °C ve MRSA grubundaki hastaların ortalama vücut ısısı $38,1\pm0,9$ °C idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,363$). MSSA grubunda 187 (%82,0) hastada ateş veya hipotermi vardı; 41 (%18,0) hastada ise ateş yoktu veya subfebril ateş vardı. MRSA grubunda 58

(%71,6) hastada ateş veya hipotermi vardı; 23 (%28,4) hastada ise ateş yoktu veya subfebril ateş vardı. MSSA ve MRSA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,047$). Ateş/hipotermi haricindeki diğer semptom ve bulgulara bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 12: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalardaki primer ve sekonder KDE oranlarının karşılaştırılması

	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
Primer KDE	100 (%43,9)	24 (%29,6)	0,025
Sekonder KDE	128 (%56,1)	57 (%70,4)	
Kateter ilişkili enfeksiyon	56 (%24,6)	24 (%29,6)	0,371
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	26 (%11,4)	10 (%12,3)	0,820
Kemik eklem enfeksiyonu	23 (%10,1)	7 (%8,6)	0,706
Enfektif endokardit	12 (%5,3)	7 (%8,6)	0,287
İntraabdominal enfeksiyon	8 (%3,5)	5 (%6,2)	0,337
Pnömoni	8 (%3,5)	1 (%1,2)	0,454
Tromboflebit	4 (%1,8)	1 (%1,2)	1,000
Cerrahi alan enfeksiyonu	0	4 (%4,9)	0,004
Üriner sistem enfeksiyonu	1 (%0,4)	0 (%)	1,000

Tablo 13: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması

	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
Vücut ısısı (°C), ortalama \pm SS	38,2 \pm 0,8	38,1 \pm 0,9	0,363
Ateş/hipotermi	187 (%82,0)	58 (%71,6)	0,047
Ateş yok/subfebril ateş	41 (%18,0)	23 (%28,4)	
Genel durum bozukluğu	120 (%52,6)	48 (%59,3)	0,304
Nefes darlığı	67 (%29,4)	28 (%34,6)	0,385
Bilinç bozukluğu	55 (%24,1)	28 (%34,6)	0,068
Hipotansiyon	42 (%18,4)	17 (%21,0)	0,614
Bulantı	40 (%17,5)	11 (%13,6)	0,409
Öksürük	17 (%7,5)	5 (%6,2)	0,700
Kusma	15 (%6,6)	2 (%2,5)	0,256
Vertebral ağrı	10 (%4,4)	4 (%4,9)	0,765
Balgam	12 (%5,3)	2 (%2,5)	0,370
Konstipasyon	10 (%4,4)	2 (%2,5)	0,738
İshal	8 (%3,5)	3 (%3,7)	1,000
Karın ağrısı	6 (%2,6)	3 (%3,7)	0,702
Eklem ağrısı	6 (%2,6)	3 (%3,7)	0,702
Kuvvet kaybı	7 (%3,1)	2 (%2,5)	1,000
Baş ağrısı	3 (%1,3)	0	0,570
Diğer semptom ve bulgular	8 (%3,5)	0	0,116

MSSA ve MRSA'ya bağılı KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. MSSA grubundaki hastalarda KDE tanısı konduğu andaki PCT ortancası 0,8 µg/L (minimum değer: 0 µg/L; maksimum değer: 100,0 µg/L) ve MRSA grubundaki hastalarda ise ortanca değer 1,1 µg/L (minimum değer: 0,1 µg/L; maksimum değer: 100,0 µg/L) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,627). MSSA grubundaki hastalarda KDE tanısı konduğu andaki CRP ortancası 12,6 mg/dL (minimum değer: 0,1 mg/dL; maksimum değer: 49,4 mg/dL) ve MRSA grubundaki hastalarda ise ortanca değer 15,1 mg/dL (minimum değer: 0,2 mg/dL; maksimum değer: 41,6 mg/dL) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,154). MSSA grubundaki hastalarda KDE tanısı konduğu andaki WBC ortancası 10675 /µL (minimum değer: 60 /µL; maksimum değer: 88620 /µL) ve MRSA grubundaki hastalarda ise ortanca değer 9430 /µL (minimum değer: 20 /µL; maksimum değer: 30610 /µL) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,296) (Tablo 14).

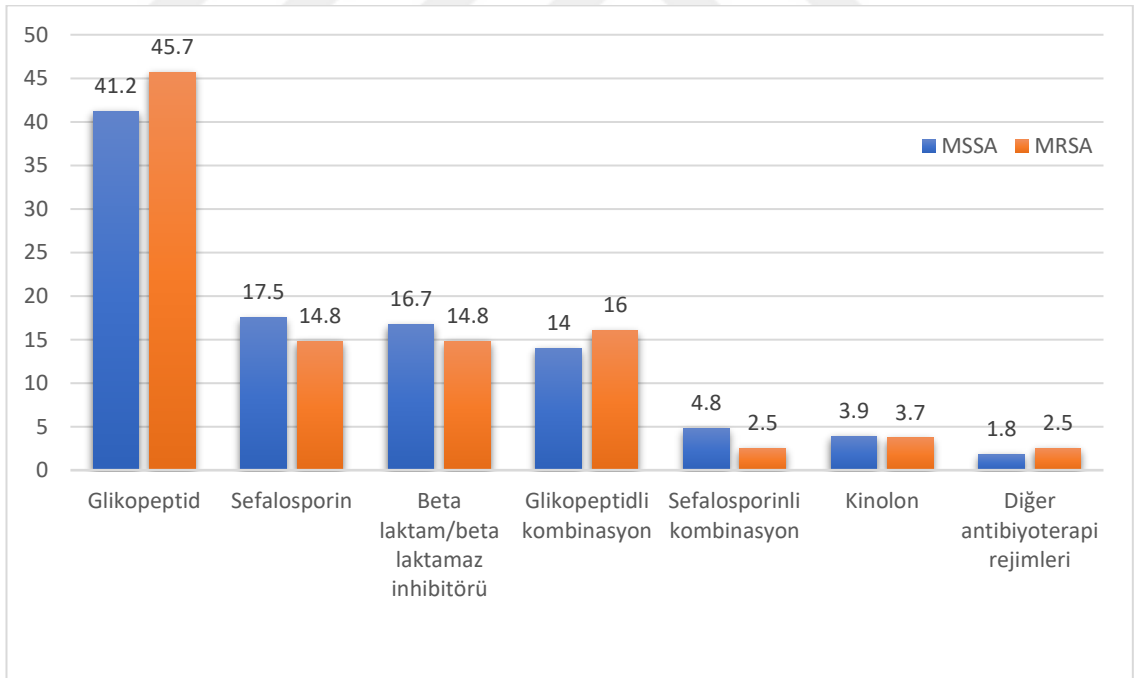
Tablo 14: MSSA ve MRSA'ya bağılı KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonucu	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
	Ortanca değer (min-maks)	Ortanca değer (min-maks)	
PCT 0.gün (µg/L)	0,8 (0,0-100,0)	1,1 (0,1-100,0)	0,627
PCT 3. gün (µg/L)	1,2 (0,0-100,0)	1,0 (0,0-100,0)	0,285
PCT 5. gün (µg/L)	0,5 (0,0-100,0)	0,5 (0,1-100,0)	0,975
CRP 0.gün (mg/dL)	12,6 (0,1-49,4)	15,1 (0,2-41,6)	0,154
CRP 3. gün (mg/dL)	12,8 (0,0-52,8)	13,5 (0,0-38,1)	0,411
CRP 5. gün (mg/dL)	9,4 (0,3-38,8)	11,4 (0,5-34,4)	0,301
WBC 0.gün (/µL)	10675 (60-88620)	9430 (20-30610)	0,296
WBC 3. gün (/µL)	9200 (160-149560)	8200 (70-32730)	0,689
WBC 5. gün (/µL)	8340 (10-47100)	8625 (40-28870)	0,883
Albümin 0.gün (g/dL)	3,1 (1,5-4,3)	2,9 (1,8-4,7)	0,102
Trombosit sayısı 0.gün (/µL)	176500 (1000-475000)	171000 (7000-441000)	0,344
RDW 0.gün (%)	15,1 (10,7-31,1)	15,7 (11,0-24,6)	0,057
PDW 0.gün (fL)	16,5 (0,0-23,0)	16,6 (0,0-20,8)	0,429
Platekrit 0.gün (%)	0,17 (0,00-0,50)	0,15 (0,00-0,51)	0,514

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<0,5, WBC:4800-10800, Albümin:3,5-5,2g/dL, PLT:130000-400000, RDW:11,6-16,5, PDW:0-99,9, Platekrit:0-0,99

MSSA ve MRSA'ya bağılı KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimleri karşılaştırıldı. Glikopeptid MSSA grubunda 94 (%41,2)

hastaya, MRSA grubunda ise 37 (%45,7) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,486$). Sefalosporin; MSSA grubunda 40 (%17,5) hastaya, MRSA grubunda ise 12 (%14,8) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,573$). Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü MSSA grubunda 38 (%16,7) hastaya, MRSA grubunda ise 12 (%14,8) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,697$). Glikopeptidli kombinasyon MSSA grubunda 32 (%14,0) hastaya, MRSA grubunda ise 13 (%16,0) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,659$). Sefalosporinli kombinasyon MSSA grubunda 11 (%4,8) hastaya, MRSA grubunda ise 2 (%2,5) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,526$). Kinolon grubu antibiyotik MSSA grubunda 9 (%3,9) hastaya, MRSA grubunda ise 3 (%3,7) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=1,000$) (Şekil 11).



Şekil 11: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin yüzdeleri

MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması yapıldı. MSSA grubunda tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanmasına kadar geçen süre $0,8\pm 1,1$ gün iken, MRSA grubunda bu süre ortalama $1,5\pm 1,7$ gün olup MSSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p=0,001$). MSSA grubunda 111 (%48,7) hastaya tanıdan sonraki ilk 24 saat içerisinde uygun antibiyoterapinin başlandığı görüldü; MRSA grubunda ise 27 (%33,3) hastaya tanıdan sonraki ilk 24 saat içerisinde uygun antibiyoterapinin başlandığı saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,017$). MSSA grubunda 18 (%7,9) hastaya tanıdan en az 72 saat sonra uygun antibiyoterapinin başlandığı görüldü; MRSA grubunda ise 19 (%23,5) hastaya tanıdan en az 72 saat sonra uygun antibiyoterapinin başlandığı saptandı. Her iki grup arasında tanıdan en az 72 saat sonra uygun antibiyoterapinin başlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması

Tedaviye başlanma zamanı	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
İlk 24 saat içinde	111 (%48,7)	27 (%33,3)	0,017
24-48 saat arasında	70 (%30,7)	25 (%30,9)	0,978
48-72 saat arasında	29 (%12,7)	10 (%12,3)	0,931
72 saatten sonra	18 (%7,9)	19 (%23,5)	<0,001

MSSA ve MRSA'ya bağı KDE olan hastalara uygulanan antibiyotik tedavileri, tedavi modifikasyonları ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin karşılaştırılması yapıldı. MSSA grubundaki hastaların 147 (%64,5)'sinde tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapide modifikasyon yapıldığı saptandı; 81 (%35,5) hastada ise antibiyoterapi modifikasyonu yapılmadığı görüldü. MRSA grubundaki hastaların 42 (%51,9)'sinde tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapide modifikasyon yapıldığı saptandı; 39 (%48,1) hastada ise antibiyoterapi modifikasyonu yapılmadığı görüldü. MSSA ve MRSA grupları arasında antibiyoterapi modifikasyonu yapılması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,045$). Antibiyoterapi modifikasyonu yapılan hastalara kendi içinde bakıldığında da deeskalasyon, eskalasyon, tedavi değişimi açısından her

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Tanıdan sonraki hastanede yatış süresi MSSA grubunda ortalama $18,6\pm15,8$ gün ve MRSA grubunda $22,3\pm18,9$ gün olup MRSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,038$). MSSA grubundaki hastalarda ortalama hastanede yatış süresi $28,4\pm40,8$ gün iken bu süre MRSA grubundaki hastalarda ortalama $32,9\pm26,9$ idi. Her iki grup arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,033$) (Tablo 16).

Tablo 16: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	MSSA(n=228)	MRSA(n=81)	p değeri
Uygun antibiyoterapi başlama günü, ortalama \pm SS	0,8 \pm 1,1	1,5 \pm 1,7	0,001
Antibiyoterapi süresi(gün), ortalama \pm SS	19,6 \pm 23,6	19,2 \pm 19,0	0,657
Modifikasyon yapılması			
Hayır	81 (%35,5)	39 (%48,1)	0,045
Evet	147 (%64,5)	42 (%51,9)	
Deeskalasyon	101 (%68,7)	5 (%11,9)	<0,001
Eskalasyon	25 (%17,0)	25 (%59,5)	
Tedavi değişimi	21 (%14,3)	12 (%28,6)	
Modifikasyon yapıldığı gün, ortalama \pm SS	4,2 \pm 6,2	5,9 \pm 8,1	0,090
Modifikasyon yapılan antibiyoterapi			
Glikopeptid	7 (%3,1)	25 (%30,9)	
Sefalosporin	73 (%32,0)	0	
Beta laktam/beta laktamaz inh.	28 (%12,3)	1 (%1,2)	
Glikopeptidli kombinasyon	25 (%11,0)	11 (%13,6)	
Sefalosporinli kombinasyon	10 (%4,4)	0	
Kinolon	1 (%0,4)	0	
Diğer antibiyoterapi rejimleri	3 (%1,3)	5 (%6,2)	
Yatıştan KDE'ye kadar geçen gün, ortalama \pm SS	10,7 \pm 38,7	11,6 \pm 13,3	0,336
KDE tanısından sonraki yatış süresi (gün), ortalama \pm SS	18,6 \pm 15,8	22,3 \pm 18,9	0,038
Toplam yatış süresi(gün), ortalama \pm SS	28,4 \pm 40,8	32,9 \pm 26,9	0,033

MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldı. MSSA ve MRSA grupları arasında komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,923$). Komplikasyon gelişen hastalara kendi içinde bakıldığında; MSSA grubundaki 30 hastanın 28 (%93,3)'inde septik şok gelişimi gözlemlendi; buna karşılık MRSA grubundaki 11 hastanın ise 7 (%63,6)'sinde septik şok gelişimi gözlenmiş olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,035$). MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda mortalite ve

sağkalım oranlarının karşılaştırılması yapıldığında; MSSA grubundaki hastaların 162 (%71,1)'si sağ kalmış olup 66 (%28,9)'sının öldüğü gözlemlendi. MRSA grubundaki hastaların 49 (%60,5)'u sağ kalmış olup 32 (%39,5)'sinin öldüğü gözlemlendi. MSSA ve MRSA gruplarında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,079$). Ölen hastalara, tanıdan itibaren ölüm gününe kadar geçen süre açısından bakıldığında MSSA grubunda ölen 66 hastanın 32 (%48,5)'sinin tanıdan sonraki ilk 7 gün içerisinde öldüğü saptandı; MRSA grubunda ise ölen 32 hastanın 8 (%25,0)'inin tanıdan sonraki ilk 7 gün içerisinde öldüğü saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,027$). MSSA grubunda ölen 66 hastanın 7 (%10,6)'sinin tanıdan en az 30 gün sonra öldüğü saptandı; MRSA grubunda ise ölen 32 hastanın 9 (%28,1)'unun tanıdan en az 30 gün sonra öldüğü saptanmış olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,028$) (Tablo 17).

Tablo 17: MSSA ve MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması

	MSSA (n=228)	MRSA (n=81)	p değeri
Komplikasyon varlığı			
Hayır	198 (86,8)	70 (%86,4)	0,923
Evet	30 (%13,2)	11 (%13,6)	
	n= 30	n= 11	
Septik şok	28 (%93,3)	7 (%63,6)	0,035
Rekürrens	1 (%3,3)	2 (%18,2)	0,170
ARDS	1 (%3,3)	1 (%9,1)	0,470
Persistans	0 (%0,0)	1 (%9,1)	0,268
Sağkalım	162 (%71,1)	49 (%60,5)	
Ölüm	66 (%28,9)	32 (%39,5)	0,079
	n=66	n=32	
İlk 7 gün içinde ölüm	32 (%48,5)	8 (%25,0)	0,027
7-14 gün arasında ölüm	17 (%25,8)	9 (%28,1)	0,803
15-30 gün arasında ölüm	10 (%15,2)	6 (%18,8)	0,651
30 günden sonra ölüm	7 (%10,6)	9 (%28,1)	0,028

Tablo 18: MRSA'ya bağılı KDE'yi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253)

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	p değeri	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA
Yaş	0,706	1,005	0,979-1,032	...		
Erkek cinsiyet	0,878	1,053	0,574-2,026	...		
YBÜ'de yatış	0,929	1,052	0,347-3,187	...		
SHİE	0,691	1,175	0,530-2,605	...		
Charlson komorbidite indeksi	0,145	0,877	0,735-1,046	...		
Komorbidite sayısı	0,361	1,162	0,842-1,602	...		
Kronik böbrek yetmezliği	0,144	1,917	0,800-4,593	...		
Konjestif kalp yetmezliği	0,429	1,415	0,599-3,341	...		
İnvazif girişimler						
Üriner kateter	0,279	0,565	0,201-1,587	...		
Santral venöz kateter	0,412	0,606	0,183-2,006	...		
Mekanik ventilatör	0,262	2,162	0,562-8,316	0,051	2,148	0,996-4,632
Göğüs tüpü	0,216	4,653	0,407-53,211	...		
Cerrahi öyküsü	0,145	2,431	0,737-8,016	0,009	3,400	1,354-8,538
İnvazif girişim sayısı	0,760	1,094	0,613-1,952	...		
Travma öyküsü	0,415	1,838	0,426-7,937	...		
Sekonder KDE	0,437	1,380	0,612-3,115	...		
Ateş veya hipotermi varlığı	0,102	0,524	0,241-1,137	...		
Genel durum bozukluğu	0,698	1,164	0,542-2,497	...		
Nefes darlığı	0,870	1,066	0,493-2,304	...		
Bilinç bozukluğu	0,528	1,355	0,527-3,480	...		
Septik şok	0,242	0,497	0,154-1,603	...		
CRP 0.gün	0,691	1,007	0,974-1,041	...		
PCT 0.gün	0,513	0,993	0,973-1,014	...		
WBC 0.gün	0,195	1,000	1,000-1,000	...		
Albümin 0.gün	0,936	1,026	0,556-1,892	...		
RDW 0.gün	0,378	1,048	0,944-1,163	...		
Yatıştan KDE'ye kadar geçen gün	0,818	0,999	0,991-1,007	...		

MRSA'ya bağılı KDE'yi predikte eden risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile 253 hasta üzerinde değerlendirildi. Tek değişkenli analizde; yaş, erkek cinsiyet, Charlson komorbidite indeksi puanı, komorbidite sayısı, yoğun bakım ünitesinde yatış, SHİE, komorbiditeler ve invazif girişimlerin MRSA açısından risk teşkil etmediği saptandı. Hastalarda yine semptom ve bulguların, laboratuvar parametrelerinin, travma öyküsünün ve sekonder KDE'nin MRSA için risk teşkil etmediği saptandı. Çok değişkenli analizde; MRSA'ya bağılı KDE açısından bağımsız risk faktörü olarak tanıdan önceki 3 ay içerisinde cerrahi girişim uygulanma öyküsü varlığı saptandı. Cerrahi girişim öyküsünün varlığı MRSA enfeksiyonu açısından 3,400 kat riskli olup (OR: 3,400; %95 GA: 1,354-8,538; p=0,009) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 18).

Hastalarda primer ve sekonder kan dolaşımı enfeksiyonları arasındaki klinik, laboratuvar farklar incelendi. Cinsiyet ve yaş açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Komorbiditelerden hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği sekonder KDE grubunda anlamlı derecede daha fazla idi; hematolojik malignite ve hematopoetik kök hücre nakli ise primer KDE grubunda anlamlı derecede daha fazla idi. Diğer komorbiditeler ve Charlson komorbidite indeksi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Travma öyküsü primer KDE grubunda 2 (%1,6) hastada, sekonder KDE grubunda ise 12 (%6,5) hastada olup her iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,043$) (Tablo 19).

Primer ve sekonder KDE olan hastalara uygulanan invazif girişimler incelendiğinde; santral venöz kateter primer KDE grubunda 5 (%4,0) hastada ve sekonder KDE grubunda ise 87 (%47,0) hastada vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Cerrahi öyküsü primer KDE grubunda 2 (%1,6) hastada, sekonder KDE grubunda ise 22 (%11,9) hastada olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Toplam invazif girişim sayısı ortalamasına bakıldığında; primer KDE grubunda $0,85 \pm 1,04$ ve sekonder KDE grubunda $1,61 \pm 1,45$ olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 20).

Primer ve sekonder KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması yapıldı. Primer KDE grubundaki hastaların tanı anındaki ortalama vücut ısısı $38,23 \pm 0,76$ °C ve sekonder KDE grubundaki hastaların ortalama vücut ısısı $38,14 \pm 0,91$ °C idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,767$). Primer KDE grubunda 1 (%0,8) hastada vertebral ağrı vardı; sekonder KDE grubunda ise 13 (%7,0) hastada vertebral ağrı olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,010$). Konstipasyon, primer KDE grubunda 9 (%7,3) hastada olup sekonder KDE grubunda ise 3 (%1,6) hastada vardı. Her iki grup arasında konstipasyon olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,016$). Sekonder KDE grubunda, eklem ağrısı ve kuvvet kaybı primer KDE grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık saptandı (Tablo 21).

Tablo 19: Primer ve sekonder KDE olan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	P değeri
Yaş, ortalama ±SS	63,1 ±16,5	62,6 ±15,6	0,767
18-64 yaş	60 (%48,4)	99 (%53,5)	0,377
≥65 yaş	64 (%51,6)	86 (%46,5)	
Cinsiyet			0,734
Erkek	72 (%58,1)	111 (%60,0)	
Kadın	52 (%41,9)	74 (%40,0)	
Tedavi görülen klinik			0,867
Dahili klinik	83 (%66,9)	119 (%64,3)	
Yoğun bakım ünitesi	27 (%21,8)	45 (%24,3)	
Cerrahi klinik	14 (%11,3)	21 (%11,4)	
SHİE	90 (%72,4)	134 (%72,6)	0,977
TKE	34 (%27,4)	51 (%27,6)	
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	43 (%34,7)	92 (%49,7)	0,009
Diyabetes mellitus	26 (%21,0)	61 (%33,0)	0,021
Kronik böbrek yetmezliği	22 (%17,7)	57 (%30,8)	0,010
Konjestif kalp yetmezliği	26 (%21,0)	50 (%27,0)	0,225
Koroner arter hastalığı	29 (%23,4)	42 (%22,7)	0,889
Solid organ malignitesi	26 (%21,0)	31 (%16,8)	0,350
Serebrovasküler olay öyküsü	26 (%21,0)	30 (%16,2)	0,288
Kronik akciğer hastalığı	17 (%13,7)	34 (%18,4)	0,279
Hematolojik malignite	19 (%15,3)	13 (%7,0)	0,019
Konnektif doku hastalığı	10 (%8,1)	14 (%7,6)	0,873
Kronik karaciğer hastalığı	7 (%5,6)	10 (%5,4)	0,928
Demans	7 (%5,6)	7 (%3,8)	0,441
Atriyal fibrilasyon	7 (%5,6)	4 (%2,2)	0,124
Hematopoetik kök hücre nakli	4 (%3,2)	6 (%3,2)	1,000
Dermatolojik hastalık	8 (%6,5)	0	0,001
Peptik ülser	2 (%1,6)	5 (%2,7)	0,706
Benign prostat hipertrofisi	1 (%0,8)	6 (%3,2)	0,249
Hipotiroidi	3 (%2,4)	3 (%1,6)	0,687
Hipertiroidi	3 (%2,4)	1 (%0,5)	0,306
Psikiyatrik hastalık	3 (%2,4)	0	0,064
Solid organ nakli	1 (%0,8)	1 (%0,5)	1,000
İmmünsüpresif tedavi kullanan	59 (%47,6)	69 (%37,3)	0,072
Travma öyküsü olan	2 (%1,6)	12 (%6,5)	0,043
CKİ puanı, ortalama ±SS	5,5 ±3,5	5,5 ±3,1	0,688
CKİ puanı			
0-3	41 (%33,1)	55 (%29,7)	0,823
4-6	40 (%32,3)	62 (%33,5)	
≥7	43 (%34,7)	68 (%36,8)	
En az bir komorbiditesi olan	121 (%97,6)	177 (%95,7)	0,535
En az iki komorbiditesi olan	105 (%84,7)	150 (%81,1)	0,415
En az üç komorbiditesi olan	61 (%49,2)	102 (%55,1)	0,305
En az dört komorbiditesi olan	31 (%25,0)	60 (%32,4)	0,160
Komorbidite sayısı ortalama ±SS	2,84 ±1,62	2,92 ±1,45	0,454

Tablo 20: Primer ve sekonder KDE olan hastalardaki invazif girişimlerin karşılaştırılması

	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
Üriner kateter	46 (%37,1)	88 (%47,6)	0,069
Santral venöz kateter	5 (%4,0)	87 (%47,0)	<0,001
Mekanik ventilatör	13 (%10,5)	25 (%13,5)	0,427
Anjiyografik işlem öyküsü	17 (%13,7)	21 (%11,4)	0,536
Cerrahi öyküsü	2 (%1,6)	22 (%11,9)	0,001
Eklem protezi	3 (%2,4)	10 (%5,4)	0,200
Kalp pili	4 (%3,2)	7 (%3,8)	1,000
Nazogastrik sonda	2 (%1,6)	9 (%4,9)	0,210
Prostetik kalp kapağı	2 (%1,6)	7 (%3,8)	0,323
Parasentez kateteri	3 (%2,4)	6 (%3,2)	0,745
Göğüs tüpü	0	6 (%3,2)	0,085
Trakeotomi	2 (%1,6)	3 (%1,6)	1,000
Drenaj kateteri	0	4 (%2,2)	0,152
Kolostomi	0	3 (%1,6)	0,277
Nefrostomi	2 (%1,6)	0	0,160
Diğerleri	5 (%4,0)	1 (%0,5)	0,040
Toplamda en az bir faktörün varlığı	73 (%58,9)	137 (%74,1)	0,005
Toplamda en az iki faktörün varlığı	30 (%24,2)	91 (%49,2)	<0,001
Toplamda en az üç faktörün varlığı	14 (%11,3)	48 (%25,9)	0,002
Toplamda en az dört faktörün varlığı	2 (%1,6)	24 (%13,0)	<0,001
İnvazif girişim sayısı ortalaması ±SS	0,85 ±1,04	1,61 ±1,45	<0,001

Tablo 21: Primer ve sekonder KDE olan hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların karşılaştırılması

	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
Vücut ısısı (°C), ortalama ±SS	38,23 ±0,76	38,14 ±0,91	0,767
Ateş/hipotermi	102 (%82,3)	143 (%77,3)	
Ateş yok/subfebril ateş	22 (%17,7)	42 (%22,7)	0,292
Genel durum bozukluğu	65 (%52,4)	103 (%55,7)	0,573
Nefes darlığı	40 (%32,3)	55 (%29,7)	0,637
Bilinç bozukluğu	32 (%25,8)	51 (%27,6)	0,732
Hipotansiyon	26 (%21,0)	33 (%17,0)	0,493
Bulantı	17 (%13,7)	34 (%18,4)	0,279
Öksürük	10 (%8,1)	12 (%6,5)	0,597
Kusma	3 (%2,4)	14 (%7,6)	0,052
Vertebral ağrı	1 (%0,8)	13 (%7,0)	0,010
Balgam	6 (%4,8)	8 (%4,3)	0,831
Konstipasyon	9 (%7,3)	3 (%1,6)	0,016
İshal	5 (%4,0)	6 (%3,2)	0,760
Karın ağrısı	2 (%1,6)	7 (%3,8)	0,323
Eklem ağrısı	0	9 (%4,9)	0,013
Kuvvet kaybı	0	9 (%4,9)	0,013
Baş ağrısı	1 (%0,8)	2 (%1,1)	1,000
Diğer semptom ve bulgular	1 (%0,8)	7 (%3,8)	0,150

Primer ve sekonder KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması incelendiğinde; 0.gün CRP ve 0. gün albümin parametreleri haricinde primer ve sekonder KDE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Primer KDE grubundaki hastalarda tanı anındaki CRP değerinin ortancası 10,4 mg/dL (minimum değer: 0,2 mg/dL; maksimum değer: 42,4 mg/dL) ve sekonder KDE grubundaki hastalarda ise ortanca değer 15,1 mg/dL (minimum değer: 0,1 mg/dL; maksimum değer: 49,4 mg/dL) idi. Her iki grup arasında CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Primer KDE grubundaki hastalarda tanı anındaki albümin değerinin ortancası 3,2 g/dL (minimum değer: 1,7 g/dL; maksimum değer: 4,7 g/dL) ve sekonder KDE grubundaki hastalarda ise ortanca değer 2,9 g/dL (minimum değer: 1,5 g/dL; maksimum değer: 4,5 g/dL) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,033$) (Tablo 22).

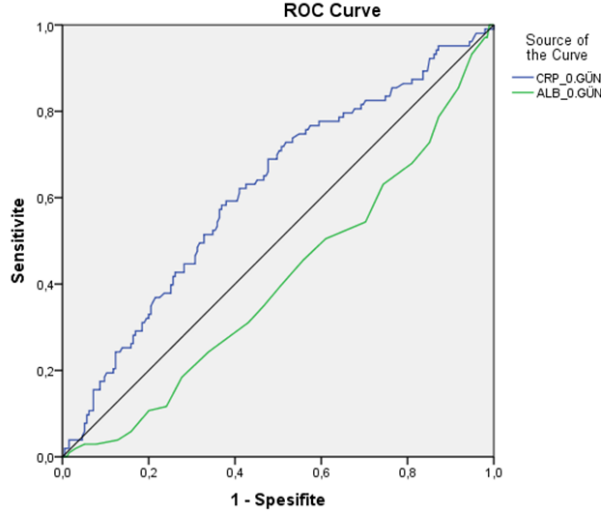
Tablo 22: Primer ve sekonder KDE olan hastalardaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar sonucu	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
	Ortanca değer (min-max)	Ortanca değer (min-max)	
PCT 0.gün ($\mu\text{g/L}$)	0,6 (0,0-73,9)	1,1 (0,0-100,0)	0,069
PCT 3. gün ($\mu\text{g/L}$)	1,0 (0,0-40,9)	1,1 (0,0-100,0)	0,526
PCT 5. gün ($\mu\text{g/L}$)	0,5 (0,1-70,7)	0,5 (0,0-100,0)	0,223
CRP 0.gün (mg/dL)	10,4 (0,2-42,4)	15,1 (0,1-49,4)	<0,001
CRP 3. gün (mg/dL)	12,8 (0,0-39,8)	14,2 (0,0-52,8)	0,374
CRP 5. gün (mg/dL)	10,4 (0,5-38,8)	9,5 (0,3-34,4)	0,681
WBC 0.gün (/ μL)	9810 (20-88620)	10750 (100-41490)	0,088
WBC 3. gün (/ μL)	8200 (70-149560)	9300 (100-38500)	0,098
WBC 5. gün (/ μL)	8100 (10-47100)	8625 (40-28870)	0,183
Albümin 0.gün (g/dL)	3,2 (1,7-4,7)	2,9 (1,5-4,5)	0,033
Trombosit sayısı 0.gün (/ μL)	166500 (1000-471000)	176000 (3000-475000)	0,167
RDW 0.gün (%)	15,1 (10,7-31,1)	15,3 (11,7-30,9)	0,716
PDW 0.gün (fL)	16,5 (0,00-23,0)	16,6 (0,00-20,6)	0,818
Platekrit 0.gün (%)	0,16 (0,00-0,40)	0,17 (0,00-0,51)	0,260

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<5, WBC:4800-10800, Albümin:3,5-5,2g/dL, PLT:130000-400000, RDW:11,6-16,5, PDW:0-99,9, Platekrit:0-0,99

Tablo 22’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olan parametrelerin ROC analizi yapıldı. ROC analizi ile belirlenen eşik değeri (cut off), AUC, AUC

güven aralığı (AUC GA), duyarlılık, özgülük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) Tablo 23'te gösterilmiştir. ROC analizinde eğri altında kalan alanlar ayrıca Şekil 12'de gösterilmiştir



Şekil 12: KDE tanısı anındaki albümin ve CRP parametrelerinin sekonder KDE için ayırıcı özelliğinin ROC analizi grafiği

Tablo 23: KDE tanısı anındaki albümin ve CRP parametrelerinin sekonder KDE için ayırıcı özelliğinin ROC analizi

Parametre	Cut-off	AUC	AUC CI	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	p
CRP 0.gün	>14,48	0,611	0,554-0,666	58,1	62,6	44,5	74,3	0,001
Albümin 0.gün	≤2,7	0,595	0,537-0,651	45,6	70,4	44,8	71,1	0,006

Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimleri karşılaştırıldı. Her iki grupta da en sık glikopeptid başlanmış olup primer KDE grubunda 57 (%46,0) hastaya, sekonder KDE grubunda ise 74 (%40,0) hastaya glikopeptid başlandığı saptandı. Her iki grup arasında glikopeptid başlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,298). Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü primer KDE grubunda 28 (%22,6) hastaya; sekonder KDE grubunda ise 22 (%11,9) hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,012). Glikopeptidli kombinasyon da primer KDE grubunda 12 (%9,7) hastaya; sekonder KDE grubunda ise 33 (%17,8)

hastaya başlanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,046) (Tablo 24).

Tablo 24: Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin yüzdeleri

Başlanan antibiyoterapi rejimi	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
Glikopeptid	57 (%46,0)	74 (%40,0)	0,298
Sefalosporin	18 (%14,5)	34 (%18,4)	0,374
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	28 (%22,6)	22 (%11,9)	0,012
Glikopeptidli kombinasyon	12 (%9,7)	33 (%17,8)	0,046
Sefalosporinli kombinasyon	2 (%1,6)	11 (%5,9)	0,063
Kinolon	5 (%4,0)	7 (%3,8)	1,000
Diğer antibiyoterapi rejimleri	2 (%1,6)	4 (%2,2)	1,000

Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması yapıldı. Uygun antibiyoterapiye başlama zamanı ilk 24 saat içinde, 24-48 saat içinde, 48-72 saat içine ve 72 saatten sonra şeklinde kategorize edildiğinde primer ve sekonder KDE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 25).

Tablo 25: Primer ve sekonder KDE olan hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanma günlerinin karşılaştırılması

Tedaviye başlanan gün	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
İlk 24 saat içinde	52 (%41,9)	86 (%46,5)	0,430
24-48 saat arasında	44 (%35,5)	51 (%27,6)	0,139
48-72 saat arasında	18 (%14,5)	21 (%11,4)	0,412
72 saatten sonra	10 (%8,1)	27 (%14,6)	0,083

Primer KDE grubunda tanı anından itibaren uygun antibiyoterapinin başlanmasına kadar geçen süre $0,9 \pm 1,0$ gün iken, sekonder KDE grubunda bu süre ortalama $1,1 \pm 1,5$ gün olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,969). Primer KDE grubundaki hastalara ortalama $11,8 \pm 6,3$ gün antibiyoterapi uygulandığı görüldü; sekonder KDE grubundaki hastalarda ise bu süre ortalama $24,6 \pm 27,5$ gün olup sekonder grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Her iki grup arasında deeskalasyon, eskalasyon ya da tedavi değişimi yapılması açısından anlamlı fark yoktu, ancak modifikasyon yapılan

antibiyotiklere bakıldığında glikopeptid tedavisine geçiş sekonder KDE grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p=0,026). Primer KDE grubundaki hastalarda ortalama hastanede yatış süresi 23,9±20,4 gün iken bu süre sekonder KDE grubundaki hastalarda ortalama 33,3±45,4 idi. Her iki grup arasında hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0,001) (Tablo 26).

Tablo 26: Primer ve sekonder KDE olan hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
Uygun antibiyoterapi başlanma günü, ortalama ±SS	0,9 ±1,0	1,1 ±1,5	0,969
Antibiyoterapi süresi(gün), ortalama ±SS	11,8 ±6,3	24,6 ±27,5	<0,001
Modifikasyon yapılması			
Hayır	56 (%45,2)	64 (%34,6)	0,062
Evet	68 (%54,8)	121 (%65,4)	
Deeskalasyon	42 (%61,8)	64 (%52,9)	
Eskalasyon	18 (%26,5)	32 (%26,4)	0,275
Tedavi değişimi	8 (%11,8)	25 (%20,7)	
Modifikasyon yapıldığı gün, ortalama ±SS	2,9 ±2,0	5,5 ±8,1	0,180
Modifikasyon yapılan antibiyoterapi			
Glikopeptid	7 (%5,6)	25 (%13,5)	0,026
Sefalosporin	33 (%26,6)	40 (%21,6)	0,311
Beta laktam/beta laktamaz inh.	9 (%7,3)	20 (%10,8)	0,294
Glikopeptidli kombinasyon	16 (%12,9)	20 (%10,8)	0,574
Sefalosporinli kombinasyon	1 (%0,8)	9 (%4,9)	0,054
Kinolon	1 (%0,8)	0	0,401
Diğer antibiyoterapi rejimleri	1 (%0,8)	7 (%3,8)	0,150
Yatış süresi(gün), ortalama ±SS	23,9 ±20,4	33,3 ±45,4	<0,001

Primer ve sekonder KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları karşılaştırıldı. Primer KDE grubundaki hastaların 20 (%16,1)'sinde komplikasyon geliştiği gözlemlendi; sekonder KDE grubundaki hastaların ise 21 (%11,4)'inde komplikasyon geliştiği gözlemlenmiş olup her iki grup arasında komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,225). Primer KDE grubundaki hastaların 83 (%66,9)'ü sağ kalmış olup 41 (%33,1)'inin öldüğü gözlemlendi. Sekonder KDE grubundaki hastaların 128 (%69,2)'i sağ kalmış olup 57 (%30,8)'sinin öldüğü gözlemlendi. Primer ve sekonder gruplarında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,676) (Tablo 27).

Tablo 27: Primer ve sekonder KDE olan hastalarda gelişen komplikasyonların karşılaştırılması

	Primer (n=124)	Sekonder (n=185)	p değeri
Komplikasyon varlığı			
Hayır	104 (%83,9)	164 (%88,6)	0,225
Evet	20 (%16,1)	21 (%11,4)	
	n=20	n=21	
Septik şok	19 (%95,0)	16 (%76,2)	0,184
Rekürrens	0 (%0,0)	3 (%14,3)	0,232
ARDS	0 (%0,0)	2 (%9,5)	0,488
Persistans	1 (%5,0)	0 (%0,0)	0,488
Sağkalım	83 (%66,9)	128 (%69,2)	0,676
Ölüm	41 (%33,1)	57 (%30,8)	
	n=41	n=57	
İlk 7 gün içinde ölüm	20 (%48,8)	20 (%35,1)	0,178
7-14 gün arasında ölüm	12 (%29,3)	14 (%24,6)	
15-30 gün arasında ölüm	3 (%7,3)	13 (%22,8)	
30 günden sonra ölüm	6 (%14,6)	10 (%17,5)	

Sekonder KDE'yi predikte eden risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile 253 hasta üzerinde değerlendirildi. Tek değişkenli analizde invazif girişimlerden santral venöz kateter varlığı ve cerrahi girişim geçirme öyküsünün sekonder KDE riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptandı (OR: 83,569; %95 GA: 17,944-389,190; $p<0,001$), (OR: 8,690; %95 GA: 1,394-54,158; $p=0,021$). Hastalarda vertebral ağrı varlığının sekonder KDE riskini 17,739 kat arttırdığı saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR: 15,739; %95 GA: 1,625-152,467; $p=0,017$). Hastalarda komplikasyon olarak septik şok gelişmesinin sekonder KDE açısından 0,222 kat risk teşkil ettiği görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR: 0,222; %95 GA: 0,060-0,829; $p=0,025$). Hastaların tanı anındaki CRP ve albümin değerlerinin sekonder KDE için risk oluşturduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR: 1,040; %95 GA: 1,001-1,082; $p=0,047$), (OR: 0,479; %95 GA: 0,240-0,955; $p=0,037$). Çok değişkenli analizde; sekonder KDE açısından bağımsız risk faktörü olarak santral venöz kateter varlığı, cerrahi girişim öyküsü varlığı, vertebral ağrı, septik şok gelişmesi ve tanı anındaki albümin değeri saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 28).

Tablo 28: Sekonder KDE'yi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253)

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	p değeri	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA
Yaş	0,179	0,978	0,947-1,010	...		
Komorbiditeler						
Hipertansiyon	0,201	1,930	0,705-5,285	...		
Diyabetes mellitus	0,595	1,317	0,476-3,644	...		
Kronik böbrek yetmezliği	0,573	0,748	0,272-2,055	...		
Hematolojik malignite	0,843	0,881	0,252-3,081	...		
Atriyal fibrilasyon	0,751	0,686	0,067-6,996	...		
Charlson komorbidite indeksi	0,182	1,146	0,938-1,400	...		
Komorbidite sayısı	0,394	0,810	0,498-1,316	...		
Travma öyküsü	0,064	9,972	0,877-109,363	0,087	7,141	0,754-67,661
İmmünesüpresif tedavi kullanımı	0,738	0,854	0,340-2,150	...		
İnvazif girişimler						
Santral venöz kateter	<0,001	83,569	17,944-389,190	<0,001	39,180	13,036-117,756
Üriner kateter	0,881	0,914	0,281-2,966	...		
Cerrahi öyküsü	0,021	8,690	1,394-54,158	0,014	8,046	1,526-42,412
İnvazif girişim sayısı	0,434	0,794	0,445-1,416	...		
Ateş veya hipotermi	0,973	0,984	0,390-2,482	...		
Bulantı	0,419	1,592	0,516-4,913	...		
Kusma	0,225	2,981	0,511-17,380	0,050	4,245	1,001-17,999
Vertebral ağrı	0,017	15,739	1,625-152,467	0,008	17,963	2,108-153,090
Konstipasyon	0,099	0,120	0,010-1,486	0,100	0,143	0,014-1,446
Septik şok	0,025	0,222	0,060-0,829	0,003	0,164	0,050-0,542
CRP 0.gün	0,047	1,040	1,001-1,082	0,071	1,034	0,997-1,071
PCT 0.gün	0,419	0,990	0,966-1,015	...		
WBC 0.gün	0,492	1,000	1,000-1,000	...		
Albümin 0.gün	0,037	0,479	0,240-0,955	0,021	0,471	0,248-0,895
Trombosit	0,452	1,000	1,000-1,000	...		

Sağ kalan ve ölen hastalar arasındaki klinik, laboratuvar farklar incelendi. Sağ kalan hastalarda yaş ortalaması $59,9 \pm 16,4$ ve ölen hastalarda $69,1 \pm 12,9$ idi. Ölen hastalardaki yaş ortalaması sağ kalan hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Hastaların yattığı kliniğin mortalite ile ilişkisine bakıldığında; sağ kalan 211 hastanın 157 (%74,4)'si dahili kliniklerde, 27 (%12,8)'si yoğun bakım ünitelerinde ve 27 (%12,8)'si cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Ölen 98 hastanın 45 (%45,9)'i dahili kliniklerde, 45 (%45,9)'i yoğun bakım ünitelerinde ve 8 (%8,2)'i cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Sağ kalan ve ölen hastalar arasında hastaların yattığı klinik açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Sağ kalan ve ölen hastalarda KDE'nin TKE veya SHİE olması açısından karşılaştırılması yapıldığında; ölen hastalarda SHİE oranı sağ kalan hastalardan daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,006$). Komorbiditelerden hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay ve kronik akciğer hastalığı ölen hastalarda, sağ

kalan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Sağ kalan hastalarda Charlson komorbidite indeksi ortalaması $5,0 \pm 3,3$; ölen hastalarda ise $6,6 \pm 2,9$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 29).

Tablo 29: Hastaların genel özelliklerinin mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Yaş, ortalama \pm SS	59,9 \pm 16,4	69,1 \pm 12,9	<0,001
18-64 yaş	125 (%59,2)	34 (%34,7)	
\geq 65 yaş	86 (%40,8)	64 (%65,3)	<0,001
Cinsiyet			
Erkek	126 (%59,7)	57 (%58,2)	0,796
Kadın	85 (%40,3)	41 (%41,8)	
Tedavi görülen klinik			
Dahili klinik	157 (%74,4)	45 (%45,9)	
Yoğun bakım ünitesi	27 (%12,8)	45 (%45,9)	<0,001
Cerrahi klinik	27 (%12,8)	8 (%8,2)	
SHİE	143 (%67,8)	81 (%82,7)	
TKE	68 (%32,2)	17 (%17,3)	0,006
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	83 (%39,3)	52 (%53,1)	0,024
Diyabetes mellitus	62 (%29,4)	25 (%25,5)	0,481
Kronik böbrek yetmezliği	52 (%24,6)	27 (%27,6)	0,586
Konjestif kalp yetmezliği	44 (%20,9)	32 (%32,7)	0,025
Koroner arter hastalığı	42 (%19,9)	29 (%29,6)	0,060
Solid organ malignitesi	34 (%16,1)	23 (%23,5)	0,121
Serebrovasküler olay öyküsü	27 (%12,8)	29 (%29,6)	<0,001
Kronik akciğer hastalığı	25 (%11,8)	26 (%26,5)	0,001
Hematolojik malignite	22 (%10,4)	10 (%10,2)	0,952
Konnektif doku hastalığı	20 (%9,5)	4 (%4,1)	0,099
Kronik karaciğer hastalığı	12 (%5,7)	5 (%5,1)	0,834
Demans	7 (%3,3)	7 (%7,1)	0,148
Atrial fibrilasyon	8 (%3,8)	3 (%3,1)	1,000
Hematopoetik kök hücre nakli	8 (%3,8)	2 (%2,0)	0,512
Dermatolojik hastalık	6 (%2,8)	2 (%2,0)	1,000
Peptik ülser	5 (%2,4)	2 (%2,0)	1,000
Benign prostat hipertrofisi	7 (%3,3)	0 (%0,0)	0,102
Hipotiroidi	6 (%2,8)	0 (%0,0)	0,182
Hipertiroidi	3 (%1,4)	1 (%1,0)	1,000
Psikiyatrik hastalık	3 (%1,4)	0 (%0,0)	0,554
Solid organ nakli	2 (%0,9)	0 (%0,0)	1,000
İmmünsüpresif tedavi kullanan	86 (%40,8)	42 (%42,9)	0,727
Travma öyküsü olan	12 (%5,7)	2 (%2,0)	0,239
CKİ puanı, ortalama \pm SS	5,0 \pm 3,3	6,6 \pm 2,9	<0,001
CKİ puanı			
0-3	80 (%37,9)	16 (%16,3)	<0,001
4-6	72 (%34,1)	30 (%30,6)	
\geq 7	59 (%28,0)	52 (%53,1)	
En az bir komorbiditesi olan	201 (%95,3)	97 (%99,0)	0,183
En az iki komorbiditesi olan	168 (%79,6)	87 (%88,8)	0,049
En az üç komorbiditesi olan	101 (%47,9)	62 (%63,3)	0,012
En az dört komorbiditesi olan	53 (%25,1)	38 (%38,8)	0,014
Komorbidite sayısı, ortalama \pm SS	2,7 \pm 1,6	3,3 \pm 1,6	0,003

Sağ kalan ve ölen hastalara uygulanan invazif girişimler incelendi. Sağ kalan hastalardan 72 (%34,1) hastada üriner kateter vardı; ölen hastalardan ise 62 (%63,3) hastada üriner kateter olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Santral venöz kateter sağ kalan hastalardan 51 (%24,2) hastada, ölen hastalardan ise 41 (%41,8) hastada olup her ikisi arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,002$). Sağ kalan hastalardan 7 (%3,3)'si mekanik ventilatöre bağlı iken, ölen hastaların 31 (%31,6)'i mekanik ventilatöre bağlı olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Sağ kalan hastalardan 20 (%9,5) hastada anjiyografik işlem öyküsü vardı; ölen hastalardan ise 18 (%18,4) hastada anjiyografik işlem öyküsü olup istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,027$). Sağ kalan hastalardan 3 (%1,4) hastada nazogastrik sonda vardı; ölen hastalardan ise 8 (%8,2) hastada nazogastrik sonda vardı. Her ikisi arasında nazogastrik sonda varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,005$). Toplam invazif girişim sayıları açısından da ölen hastalarla sağ kalan hastalar arasında anlamlı fark olup ölen hastalarda invazif girişim sayısı daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 30).

Tablo 30: Hastalara uygulanan invazif girişimlerin mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Üriner kateter	72 (%34,1)	62 (%63,3)	<0,001
Santral venöz kateter	51 (%24,2)	41 (%41,8)	0,002
Mekanik ventilatör	7 (%3,3)	31 (%31,6)	<0,001
Anjiyografik işlem öyküsü	20 (%9,5)	18 (%18,4)	0,027
Cerrahi öyküsü	17 (%8,1)	7 (%7,1)	0,780
Eklem protezi	9 (%4,3)	4 (%4,1)	1,000
Kalp pili	6 (%2,8)	5 (%5,1)	0,334
Nazogastrik sonda	3 (%1,4)	8 (%8,2)	0,005
Prostetik kalp kapağı	6 (%2,8)	3 (%3,1)	1,000
Parasentez kateteri	5 (%2,4)	4 (%4,1)	0,472
Göğüs tüpü	3 (%1,4)	3 (%3,1)	0,386
Trakeotomi	2 (%0,9)	3 (%3,1)	0,331
Drenaj kateteri	3 (%1,4)	1 (%1,0)	1,000
Kolostomi	1 (%0,5)	2 (%2,0)	0,237
Nefrostomi	2 (%0,9)	0 (%0,0)	1,000
Diğerleri	5 (%2,4)	1 (%1,0)	0,669
En az bir girişim varlığı	121 (%57,3)	75 (%76,5)	0,001
En az iki girişim varlığı	62 (%29,4)	55 (%56,1)	<0,001
En az üç girişim varlığı	17 (%8,1)	41 (%41,8)	<0,001
En az dört girişim varlığı	7 (%3,3)	18 (%18,4)	<0,001
Toplam girişim sayısı, ortalama \pm SS	1,0 \pm 1,1	2,0 \pm 1,5	<0,001

Sağ kalan ve ölen hastalardaki primer ve sekonder KDE oranları karşılaştırıldı. Sağ kalan hastalardan 83 (%39,3) hasta primer KDE iken 128 (%60,7) hasta sekonder KDE idi. Ölen hastalardan ise 41 (%41,8) hasta primer KDE iken 57 (%58,2) hasta sekonder KDE idi. Sekonder KDE'lerden kateter ilişkili KDE ölen hastalarda, DYDE ve kemik eklem enfeksiyonu ise sağ kalan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi (Tablo 31).

Tablo 31: Primer ve sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarının mortaliteyle ilişkisi

	Sağkalm (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Primer KDE	83 (%39,3)	41 (%41,8)	
Sekonder KDE	128 (%60,7)	57 (%58,2)	0,676
Kateter ilişkili enfeksiyon	45 (%21,3)	35 (%35,7)	0,007
Deri yumuşak doku enfeksiyonu	31 (%14,7)	5 (%5,1)	0,014
Kemik eklem enfeksiyonu	27 (%12,8)	3 (%3,1)	0,007
Enfektif endokardit	13 (%6,2)	6 (%6,1)	0,989
İntraabdominal enfeksiyon	7 (%3,3)	6 (%6,1)	0,360
Pnömoni	6 (%2,8)	3 (%3,1)	1,000
Tromboflebit	3 (%1,4)	2 (%2,0)	0,654
Cerrahi alan enfeksiyonu	2 (%0,9)	2 (%2,0)	0,594
Üriner sistem enfeksiyonu	1 (%0,5)	0	1,000

Sağ kalan ve ölen hastaların tanı anındaki semptom ve bulgularının karşılaştırılması yapıldı. Sağ kalan hastaların tanı anındaki ortalama vücut ısısı $38,3\pm 0,7$ °C ve ölen hastaların ortalama vücut ısısı $37,9\pm 1,0$ °C idi. Sağ kalan hastaların ortalama vücut ısısı ölen hastalara göre daha yüksek olup ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Ateş veya hipotermi, sağ kalan hastalardan 182 (%86,3) hastada, ölen hastalardan ise 63 (%64,3) hastada olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Genel durum bozukluğu, nefes darlığı, bilinç bozukluğu ve hipotansiyon ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde sık idi. Vertebral ağrı ise sağ kalan hastalarda daha sık saptandı ($p=0,006$) (Tablo 32).

Tablo 32: Hastalarda tanı anındaki semptom ve bulguların mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Vücut ısısı (°C), ortalama ±SS	38,3 ±0,7	37,9 ±1,0	0,001
Ateş/hipotermi	182 (%86,3)	63 (%64,3)	
Ateş yok/subfebril ateş	29 (%13,7)	35 (%35,7)	<0,001
Genel durum bozukluğu	77 (%36,5)	91 (%92,9)	<0,001
Nefes darlığı	46 (%21,8)	49 (%50,0)	<0,001
Bilinç bozukluğu	28 (%13,3)	55 (%56,1)	<0,001
Hipotansiyon	12 (%5,7)	47 (%48,0)	<0,001
Bulantı	37 (%17,5)	14 (%14,3)	0,474
Öksürük	18 (%8,5)	4 (%4,1)	0,157
Kusma	14 (%6,6)	3 (%3,1)	0,200
Vertebral ağrı	14 (%6,6)	0 (%0,0)	0,006
Balgam	11 (%5,2)	3 (%3,1)	0,560
Konstipasyon	10 (%4,7)	2 (%2,0)	0,351
İshal	5 (%2,4)	6 (%6,1)	0,109
Karın ağrısı	5 (%2,4)	4 (%4,1)	0,472
Eklem ağrısı	7 (%3,3)	2 (%2,0)	0,724
Kuvvet kaybı	8 (%3,8)	1 (%1,0)	0,281
Baş ağrısı	2 (%0,9)	1 (%1,0)	1,000
Diğer semptom ve bulgular	7 (%3,3)	1 (%1,0)	0,443

Sağ kalan hastalarda ölen hastalara göre ateş veya hipotermi sıklığı daha fazla olması üzerine ateş/hipotermi olan ve ateşi olmayan/subfebril ateşi olan hastaların bazı özellikleri karşılaştırıldı. Ateşi olmayan veya subfebril ateşi olan hastalarda uygun antibiyoterapi başlama günü ortalaması ateş veya hipotermisi olan hastalara göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. İlk 48 saat içerisinde uygun antibiyoterapi başlama oranı da ateş veya hipotermisi olan hastalarda daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, nefes darlığı ve hipotansiyon varlığı ateş olmayan veya subfebril ateşi olan hastalarda daha sıklıkla görüldü. Ateşi olmayan ya da subfebril ateşi olan hastalarda hipotansiyon varlığı istatistiksel anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 33).

Tablo 33: KDE tanısı anında ateş/hipotermi olan ve subfebril ateşi olan/ateşi olmayan hastaların karşılaştırılması

	Ateş/hipotermi n=245	Ateş yok/subfebril n=64	p değeri
Uygun antibiyoterapi başlanma günü, ortalama ±SS	0,95±1,18	1,27±1,60	0,396
İlk 48 saat içinde uygun antibiyotik başlama	190 (%77,6)	43 (%67,2)	0,086
Genel durum bozukluğu	127 (%51,8)	41 (%64,1)	0,080
Bilinç değişikliği	61 (%24,9)	22 (%34,4)	0,128
Nefes darlığı	69 (%28,2)	26 (%40,6)	0,054
Hipotansiyon	40 (%16,3)	19 (%29,7)	0,015

Sağ kalan ve ölen hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında; CRP 3. gün, PDW 0. gün ve platekrit 0. gün haricinde diğer laboratuvar parametrelerinde sağ kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ölen hastalarda PCT, CRP, WBC ve RDW düzeyleri sağ kalan hastalardan daha yüksek olup albümin ve trombosit düzeyleri ise sağ kalan hastalara göre daha düşüktü. Analiz sonuçları Tablo 34’te gösterilmiştir.

Tablo 34: Hastalardaki laboratuvar değerlerinin mortalite ile ilişkisi

Laboratuvar sonucu	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
	Ortanca değer (min-maks)	Ortanca değer (min-maks)	
PCT 0.gün (µg/L)	0,6 (0,0-100,0)	1,6 (0,1-100,0)	0,003
PCT 3. gün (µg/L)	0,7 (0,0-100,0)	2,6 (0,1-40,9)	<0,001
PCT 5. gün (µg/L)	0,4 (0,0-100,0)	1,7 (0,1-100,0)	<0,001
CRP 0.gün (mg/dL)	12,0 (0,1-48,2)	16,4 (0,3-49,4)	0,003
CRP 3. gün (mg/dL)	12,4 (0,0-38,0)	15,5 (0,0-52,8)	0,058
CRP 5. gün (mg/dL)	8,6 (0,3-38,8)	14,8 (1,1-34,4)	<0,001
WBC 0.gün (/µL)	9760 (20-41490)	11845 (340-88620)	0,002
WBC 3. gün (/µL)	8400 (70-22700)	10965 (160-149560)	0,002
WBC 5. gün (/µL)	7875 (10-25350)	11600 (110-47100)	<0,001
Albümin 0.gün (g/dL)	3,1 (1,5-4,7)	2,7 (1,8-4,3)	<0,001
Trombosit sayısı 0.gün (/µL)	194000 (1000-471000)	160500 (5000-475000)	0,029
RDW 0.gün (%)	15,0 (11,0-31,1)	15,9 (10,7-28,9)	0,002
PDW 0.gün (fL)	16,6 (0,0-20,6)	16,3 (0,0-23,0)	0,936
Platekrit 0.gün (%)	0,18 (0,00-0,50)	0,15 (0,00-0,51)	0,082

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<0,5, WBC:4800-10800, Albümin:3,5-5,2g/dL, PLT:130000-400000, RDW:11,6-16,5, PDW:0-99,9, Platekrit:0-0,99

Hastalarda PCT, CRP ve WBC değerlerindeki günlere göre değişimin mortalite ve sağkalım ile ilişkisi incelendi. PCT, CRP ve WBC’de günlere göre değişimin sağ kalan hastalarda istatistiksel anlamlı derecede farklı olduğu saptandı. Ölen hastalarda ise sadece CRP’deki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 35).

İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan laboratuvar değerlerinde farkların hangi zamanlar arasında olduğunu saptamak için yapılan posthoc Bonferroni analizinde; sağ kalan hastalarda PCT ve CRP’de tanı anı ile tedavinin 5. gününde bakılan değerler arasında ve ayrıca tedavinin 3. günü ile 5. gününde bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sağ kalan hastalarda

WBC değerlerinde ise tanı anı ile tedavinin 3. gününde bakılan değerler arasında ve tanı anı ile tedavinin 5. gününde bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) ($p<0,001$). Ölen hastalarda CRP değerlerinde tanı anı ile tedavinin 3. gününde bakılan değerler arasında ve ayrıca tedavinin 3. günü ile 5. gününde bakılan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,039$) ($p=0,001$) (Tablo 36).

Tablo 35: Hastaların PCT, CRP ve WBC değerlerindeki günlere göre değişimin mortalite ve sağkalımla ilişkisi

Laboratuvar değeri	0.gün (ortalama \pm SS)	3. gün (ortalama \pm SS)	5. gün (ortalama \pm SS)	p değeri
Sağkalım				
PCT (μ g/L)	5,0 \pm 14,7	5,7 \pm 16,5	2,9 \pm 11,0	<0,001
CRP (mg/dL)	13,7 \pm 10,1	13,4 \pm 8,9	10,3 \pm 8,1	<0,001
WBC (μ L)	10446,2 \pm 6376,2	8907,9 \pm 4979,5	8596,4 \pm 4704,6	<0,001
Ölüm				
PCT (μ g/L)	10,2 \pm 19,9	7,4 \pm 10,2	8,9 \pm 20,9	0,434
CRP (mg/dL)	17,3 \pm 10,3	16,5 \pm 12,4	14,9 \pm 8,3	0,001
WBC (μ L)	14004,3 \pm 10983,4	14525,6 \pm 10983,4	12284,2 \pm 7944,4	0,069

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PCT<0,5, CRP:<0,5, WBC:4800-10800

Tablo 36: Mortalite veya sağkalımla sonuçlanan hastaların tanı anında, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 5. günündeki PCT, CRP ve WBC değerleri için yapılan posthoc Bonferroni analizi sonuçları

Laboratuvar değeri	Posthoc Bonferroni Analizi		
	0. gün ile 3. gün	0.gün ile 5. gün	3. gün ile 5. gün
Sağkalım			
PCT	1,000	<0,001	<0,001
CRP	0,669	<0,001	<0,001
WBC	<0,001	<0,001	0,521
Ölüm			
CRP	0,039	0,690	0,001

EE tanısı olan ve olmayan hastalarda, KDE tanısı anındaki trombosit, PDW ve platekrit düzeyleri karşılaştırıldı. Trombosit düzeyi EE olan hastalarda, EE tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,041$). Diğer parametrelerin düzeyleri EE olanlarda daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 37).

Tablo 37: Tanı anındaki bazı laboratuvar değerlerinin EE olan ve olmayan hastalardaki karşılaştırılması

Laboratuvar değeri	EE olmayanlar (n=290)	EE olanlar (n=19)	p değeri
	Ortanca değer (min-maks)	Ortanca değer (min-maks)	
Trombosit sayısı (/ μ L)	176000 (1000-475000)	131000 (3000-256000)	0,041
PDW (fL)	16,6 (0,0-23,0)	13,9 (0,0-18,1)	0,365
Platekrit (%)	0,17 (0,0-0,51)	0,13 (0,0-0,29)	0,096

Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: PLT:130000-400000, PDW:0-99,9, Platekrit:0-0,99

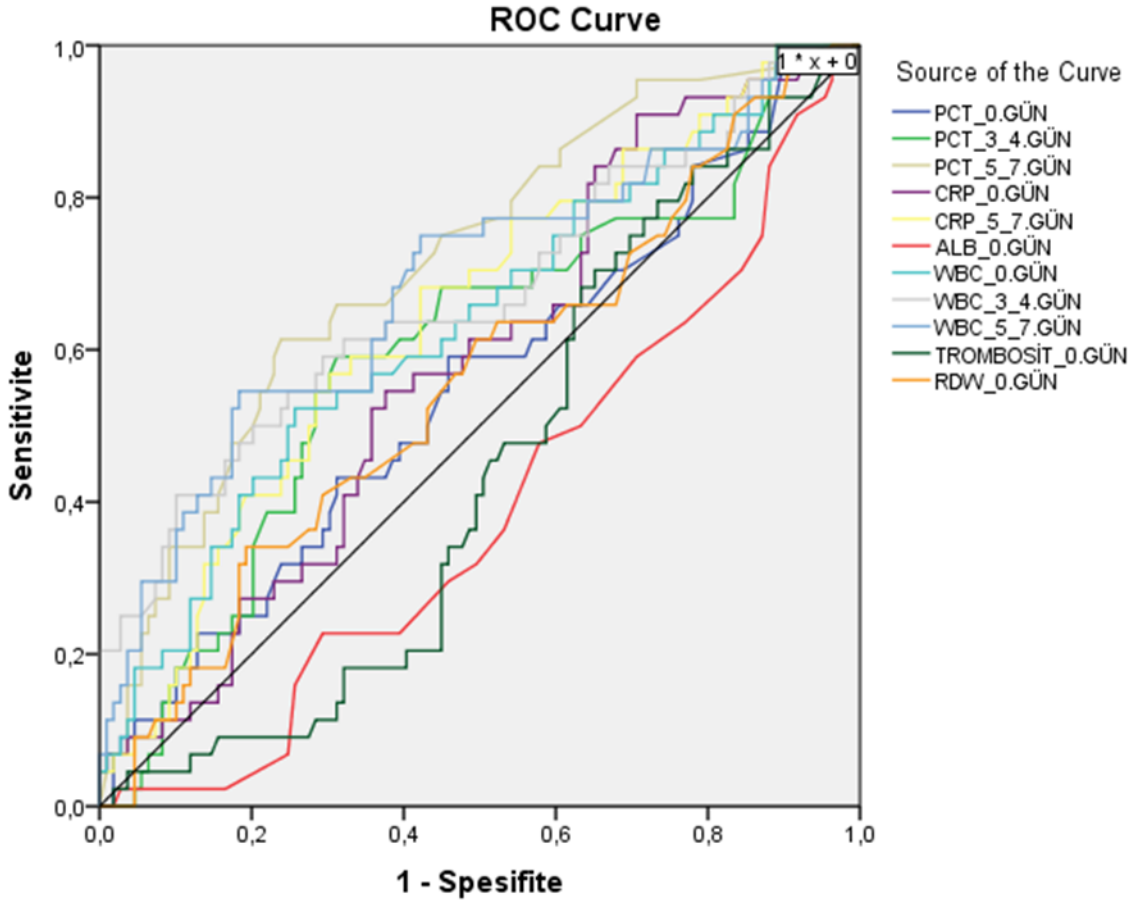
Tablo 34’te sağ kalan hastalarla ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler ROC analizine tabi tutuldu. ROC analizi ile belirlenen eşik değeri, AUC, AUC güven aralığı, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD Tablo 38’de sunulmuştur. AUC değeri en yüksek olan parametre PCT 5. gün olarak saptandı. ROC analizinde eğri altında kalan alanlar ayrıca Şekil 12’de gösterilmiştir.

Tablo 38: Laboratuvar parametrelerinin mortalite için ayırıcı özelliğinin ROC analizi

Laboratuvar	Cut-off	AUC	AUC GA	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	p
PCT 0.gün	>0,91	0,617	0,554-0,676	64,2	57,3	40,6	77,9	0,002
PCT 3. gün	>1,34	0,658	0,589-0,722	65,7	68,6	50,0	80,7	<0,001
PCT 5. gün	>1,19	0,710	0,640-0,774	60,7	75,4	50,7	82,1	<0,001
CRP 0.gün	>12,38	0,606	0,549-0,661	67,3	53,3	40,2	77,8	0,002
CRP 5. gün	>13,1	0,669	0,608-0,725	60,3	68,7	40,2	83,2	<0,001
Albümin 0.gün	\leq 2,8	0,659	0,602-0,712	61,5	66,5	46,5	78,5	<0,001
WBC 0.gün	>13100	0,609	0,552-0,664	44,9	74,9	45,4	74,5	0,002
WBC 3. gün	>12100	0,618	0,559-0,675	45,0	78,2	45,0	78,2	0,003
WBC 5. gün	11310	0,645	0,585-0,702	52,1	81,5	50,0	82,7	<0,001
Trombosit 0.gün	\leq 196000	0,587	0,530-0,643	74,5	48,8	40,3	80,5	0,011
RDW 0.gün	>14,6	0,609	0,552-0,664	75,5	45,5	39,2	80,0	0,001

Hastaların laboratuvar parametreleri ile mortalite tahmininde bulunabilmek amacıyla 3 farklı skorlama sistemi yapılmıştır. Skorlama sistemlerine Tablo 33’te sağ kalan hastalarla ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler dahil edilmiştir. Mortalite skoru-1’e Tablo 31’de anlamlı bulunan tüm parametrelerden KDE tanısının konduğu günlük parametreler dahil edilmiştir. Mortalite skoru-2’ye KDE tanısından itibaren en geç 3. güne kadarki laboratuvar parametreleri dahil edilmiştir. Ayrıca hastaların KDE tanısından itibaren 5.günde bakılan laboratuvar parametrelerinin de dahil olduğu mortalite skoru-3

geliştirilmiştir. Mortalite skorlarının hesaplanmaları sırasıyla Tablo 39, Tablo 40 ve Tablo 41’da gösterilmiştir. Mortalite skorlarına hastaların tanı anındaki hipotansiyon, ateş derecesi ve Charlson komorbidite indeksi verileri de dahil edilerek klinik ve laboratuvar parametrelerinden oluşan modifiye mortalite skorları oluşturulmuştur. Modifiye mortalite skorlarının puanlamaları Tablo 39, 40 ve 41’de gösterilmiştir. Modifiye mortalite skorlarının AUC, duyarlılık, PPV ve NPV değerlerinin mortalite skorlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Modifiye mortalite skorlarının ROC analiz sonuçları Tablo 42’de gösterilmiş olup ROC eğrisi grafiği de Şekil 14’te gösterilmiştir.



Şekil 12: Laboratuvar parametrelerinin mortalite için yapılan ROC analizi grafiği

Mortalite skorlarında AUC değeri en yüksek olan mortalite skoru-3’tür. Mortalite skoru-3’te 8 puandan yüksek puan elde edilmesi %64,3 duyarlılık ve %73,9 özgüllük ile mortaliteyi desteklemektedir. ROC analiz sonuçlarında AUC

değerlerinin yüksekliği dikkat çekmektedir. Hastaların KDE tanısından sonraki 3. güne kadarki laboratuvar değerleri ile hesaplanan mortalite skoru-2’de ROC analizi sonuçlarında mortalite skoru-3’e göre belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür. Hatta hastaların sadece KDE tanısı konduğu günlük laboratuvar parametreleri ile hesaplanan mortalite skoru-1’de de ROC analizi sonuçlarında diğer iki skorlamaya göre belirgin bir değişiklik olmamıştır. Mortalite skorlarının ROC analiz sonuçları Tablo 42’de gösterilmiş olup ROC eğrisi grafiği de Şekil 13’te gösterilmiştir.

Tablo 39: Mortalite skoru-1 ve Modifiye mortalite skoru-1

Mortalite skoru-1			Modifiye mortalite skoru-1		
Laboratuvar parametresi	Değer	Puan	Laboratuvar parametresi	Değer	Puan
PCT 0.gün	≤0,91	0	PCT 0.gün	≤0,91	0
	0,91-2,5	1		0,91-2,5	1
	>2,5-8,0	2		>2,5-8,0	2
	>8,0	3		>8,0	3
CRP 0.gün	≤12,4	0	CRP 0.gün	≤12,4	0
	12,4-20	1		12,4-20	1
	>20-25	2		>20-25	2
	>25	3		>25	3
Albümin 0.gün	>2,8	0	Albümin 0.gün	>2,8	0
	2,8-2,5	1		2,8-2,5	1
	<2,5-2,1	2		<2,5-2,1	2
	<2,1	3		<2,1	3
WBC 0.gün	≤13100	0	WBC 0.gün	≤13100	0
	13100-16000	1		13100-16000	1
	>16000-21000	2		>16000-21000	2
	>21000	3		>21000	3
Trombosit 0.gün	>196000	0	Trombosit 0.gün	>196000	0
	196000-120000	1		196000-120000	1
	<120000-100000	2		<120000-100000	2
	<100000	3		<100000	3
RDW 0.gün	≤14,6	0	RDW 0.gün	≤14,6	0
	14,6-16,5	1		14,6-16,5	1
	>16,5-18	2		>16,5-18	2
	>18	3		>18	3
			Klinik parametre		
			Hipotansiyon	Var	1
			Ateş derecesi, °C	≥38	0
				37,9-37,5	1
				<37,5	2
			Charlson Kİ	≤5	0
				6-7	1
				8-9	2
				≥10	3

Tablo 40: Mortalite skoru-2 ve Modifiye mortalite skoru-2

Mortalite skoru-2			Modifiye mortalite skoru-2		
Laboratuvar parametresi	Değer	Puan	Laboratuvar parametresi	Değer	Puan
PCT 0.gün	≤0,91	0	PCT 0.gün	≤0,91	0
	0,91-2,5	1		0,91-2,5	1
	>2,5-8,0	2		>2,5-8,0	2
	>8,0	3		>8,0	3
PCT 3. gün	≤1,3	0	PCT 3. gün	≤1,3	0
	1,3-2,5	1		1,3-2,5	1
	>2,5-5,5	2		>2,5-5,5	2
	>5,5	3		>5,5	3
CRP 0.gün	≤12,4	0	CRP 0.gün	≤12,4	0
	12,4-20	1		12,4-20	1
	>20-25	2		>20-25	2
	>25	3		>25	3
Albümin 0.gün	>2,8	0	Albümin 0.gün	>2,8	0
	2,8-2,5	1		2,8-2,5	1
	<2,5-2,1	2		<2,5-2,1	2
	<2,1	3		<2,1	3
WBC 0.gün	≤13100	0	WBC 0.gün	≤13100	0
	13100-16000	1		13100-16000	1
	>16000-21000	2		>16000-21000	2
	>21000	3		>21000	3
WBC 3. gün	≤12100	0	WBC 3. gün	≤12100	0
	12100-14500	1		12100-14500	1
	>14500-18500	2		>14500-18500	2
	>18500	3		>18500	3
Trombosit 0.gün	>196000	0	Trombosit 0.gün	>196000	0
	196000-120000	1		196000-120000	1
	<120000-100000	2		<120000-100000	2
	<100000	3		<100000	3
RDW 0.gün	≤14,6	0	RDW 0.gün	≤14,6	0
	14,6-16,5	1		14,6-16,5	1
	>16,5-18	2		>16,5-18	2
	>18	3		>18	3
			Klinik parametre		
			Hipotansiyon	Var	1
			Ateş derecesi, °C	≥38	0
				37,9-37,5	1
				<37,5	2
			Charlson Kİ	≤5	0
				6-7	1
				8-9	2
				≥10	3

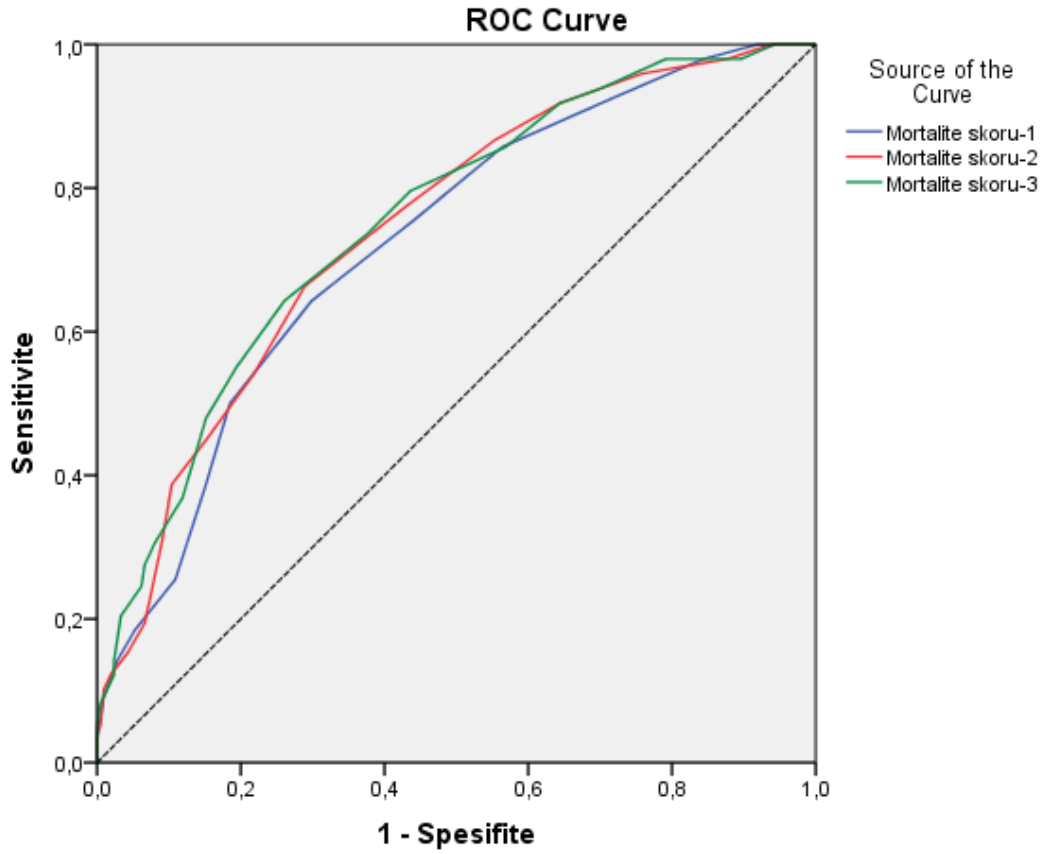
Tablo 41: Mortalite skoru-3 ve Modifiye mortalite skoru-3

Mortalite skoru-3			Modifiye mortalite skoru-3		
Laboratuvar parametresi	Değer	Puan	Laboratuvar parametresi	Değer	Puan
PCT 0.gün	≤0,91	0	PCT 0.gün	≤0,91	0
	0,91-2,5	1		0,91-2,5	1
	>2,5-8,0	2		>2,5-8,0	2
	>8,0	3		>8,0	3
PCT 3. Gün	≤1,3	0	PCT 3. gün	≤1,3	0
	1,3-2,5	1		1,3-2,5	1
	>2,5-5,5	2		>2,5-5,5	2
	>5,5	3		>5,5	3
PCT 5. Gün	≤1,2	0	PCT 5. gün	≤1,2	0
	1,2-2,5	1		1,2-2,5	1
	>2,5-12,5	2		>2,5-12,5	2
	>12,5	3		>12,5	3
CRP 0.gün	≤12,4	0	CRP 0.gün	≤12,4	0
	12,4-20	1		12,4-20	1
	>20-25	2		>20-25	2
	>25	3		>25	3
CRP 5. Gün	≤13,1	0	CRP 5. gün	≤13,1	0
	13,1-16,5	1		13,1-16,5	1
	>16,5-21,5	2		>16,5-21,5	2
	>21,5	3		>21,5	3
Albümin 0.gün	>2,8	0	Albümin 0.gün	>2,8	0
	2,8-2,5	1		2,8-2,5	1
	<2,5-2,1	2		<2,5-2,1	2
	<2,1	3		<2,1	3
WBC 0.gün	≤13100	0	WBC 0.gün	≤13100	0
	13100-16000	1		13100-16000	1
	>16000-21000	2		>16000-21000	2
	>21000	3		>21000	3
WBC 3. Gün	≤12100	0	WBC 3. gün	≤12100	0
	12100-14500	1		12100-14500	1
	>14500-18500	2		>14500-18500	2
	>18500	3		>18500	3
WBC 5. Gün	≤11310	0	WBC 5. gün	≤11310	0
	11310-14500	1		11310-14500	1
	>14500-18500	2		>14500-18500	2
	>18500	3		>18500	3
Trombosit 0.gün	>196000	0	Trombosit 0.gün	>196000	0
	196000-120000	1		196000-120000	1
	<120000-100000	2		<120000-100000	2
	<100000	3		<100000	3
RDW 0.gün	≤14,6	0	RDW 0.gün	≤14,6	0
	14,6-16,5	1		14,6-16,5	1
	>16,5-18	2		>16,5-18	2
	>18	3		>18	3
			Klinik parametre		
			Hipotansiyon	Var	1
			Ateş derecesi, °C	≥38	0
				37,9-37,5	1
				<37,5	2
			Charlson Kİ	≤5	0
				6-7	1
				8-9	2
				≥10	3

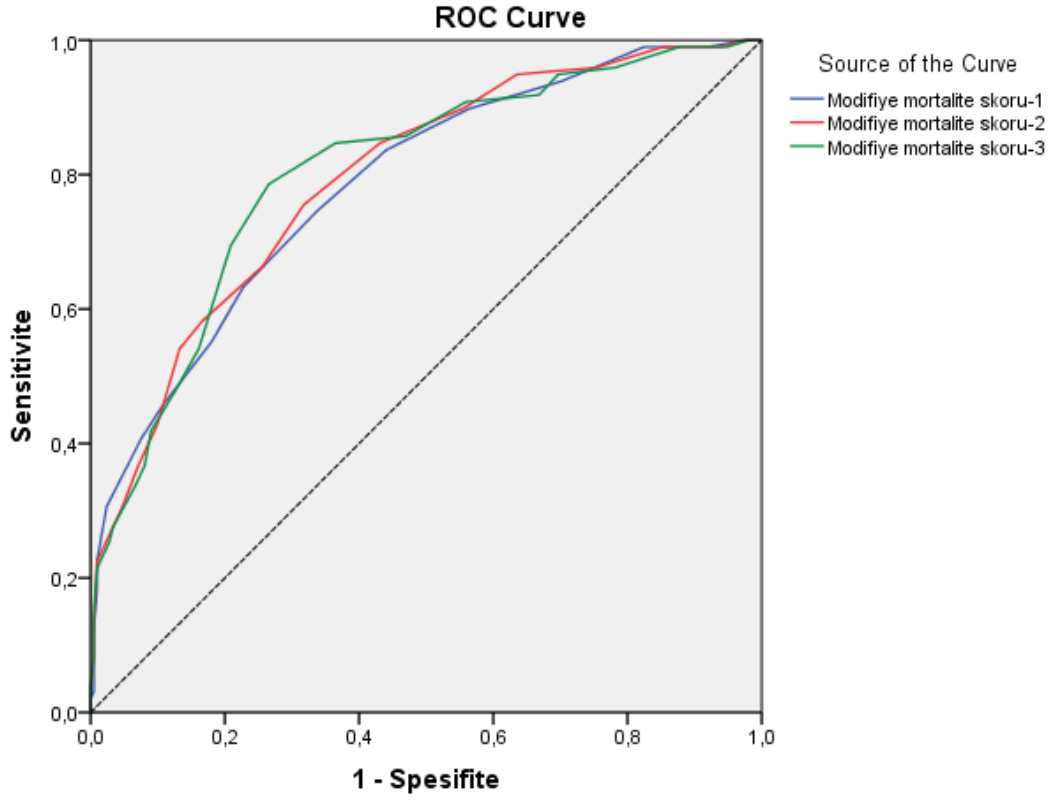
Tablo 42: Mortalite skorlarının ROC analizi sonuçları

Parametre	Cut-off	AUC	AUC GA	SEN	SPE	PPV	NPV	p
Mortalite skoru-1	>5	0,724	0,670-0,773	64,3	70,1	50,0	80,9	<0,001
Mortalite skoru-2	>6	0,743	0,691-0,791	66,3	73,1	51,6	82,0	<0,001
Mortalite skoru-3	>8	0,752	0,700-0,799	64,3	73,9	53,4	81,7	<0,001
Modifiye mortalite skoru-1	>6	0,785	0,735-0,830	74,5	66,4	50,7	84,8	<0,001
Modifiye mortalite skoru-2	>7	0,794	0,744-0,838	75,5	68,2	52,5	85,7	<0,001
Modifiye mortalite skoru-3	>9	0,803	0,754-0,846	78,6	73,5	57,9	88,1	<0,001

AUC: area under curve, AUC GA: area under curve güven aralığı, SEN: sensitivite, SPE: spesifite, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: negatif prediktif değer



Şekil 13: Mortalite skoru 1-2 ve 3'ün ROC analizi grafiği



Şekil 14: Modifiye mortalite skoru 1-2 ve 3'ün ROC analizi grafiği

Sağ kalan ve ölen hastalarda tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimleri karşılaştırıldığında her ikisinde de en sık glikopeptid kullanılmıştı. Antibiyoterapi rejimleri açısından sağ kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 43).

Tablo 43: Hastalara tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapi rejimlerinin mortaliteyle ilişkisi

Başlanan antibiyoterapi rejimi	Sağkalm (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Glikopeptid	93 (%44,1)	38 (%38,8)	0,380
Sefalosporin	41 (%19,4)	11 (%11,2)	0,073
Beta laktam/beta laktamaz inh.	29 (%13,7)	21 (%21,4)	0,088
Glikopeptidli kombinasyon	29 (%13,7)	16 (%16,3)	0,549
Sefalosporinli kombinasyon	10 (%4,7)	3 (%3,1)	0,762
Kinolon	7 (%3,3)	5 (%5,1)	0,529
Diğer antibiyoterapi rejimleri	2 (%0,9)	4 (%4,1)	0,083
Glikopeptid içeren tedavi	122 (%57,8)	54 (%55,1)	0,653

Sağ kalan ve ölen hastalarda tanı anından itibaren uygun antibiyoterapi başlanma günlerinin karşılaştırılması yapıldığında tanıdan sonraki ilk 24 saat içinde, 24-48 saat içinde, 48-72 saat içinde ve 72 saatten sonra antibiyoterapiye başlanması açısından sağ kalan ve ölen hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 44).

Tablo 44: Hastalara tanı anından itibaren uygun antibiyoterapi başlama gününün mortaliteyle ilişkisi

Tedaviye başlanan gün	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
İlk 24 saat içinde	95 (%45,0)	43 (%43,9)	0,850
24-48 saat arasında	64 (%30,3)	31 (%31,6)	0,818
48-72 saat arasında	27 (%12,8)	12 (%12,2)	0,892
72 saatten sonra	25 (%11,8)	12 (%12,2)	0,920

Sağ kalan hastaların 141 (%66,8)'inde tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapide modifikasyon yapıldığı saptandı; ölen hastaların 48 (%49,0)'inde tanının ardından ilk başlanan antibiyoterapide modifikasyon yapıldığı saptandı. Sağ kalan ve ölen hastalar arasında antibiyoterapi modifikasyonu yapılması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,003$). Antibiyoterapi modifikasyonu yapılan hastalara kendi içinde bakıldığında; sağ kalan hastalardan 141 hastanın 87 (%61,7)'sinde deeskalasyon, 32 (%22,7)'sinde eskalasyon ve 22 (%15,6)'sinde tedavi değişimi yapıldığı; ölen hastalardan ise 48 hastanın 19 (%39,6)'unda deeskalasyon, 18 (%37,5)'inde eskalasyon ve 11 (%22,9)'inde tedavi değişimi yapıldığı saptandı. Her ikisi arasında antibiyoterapi modifikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,027$). Sağ kalan hastalardan 57 (%27,0) hastada sefalosporine modifikasyon yapılmış iken ölen hastalardan ise 16 (%16,3) hastada sefalosporine modifikasyon yapılmış olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,040$). Sağ kalan hastalardan 10 (%4,7) hastada sefalosporinli kombinasyona modifikasyon yapılmış iken ölen hastalardan hiçbirinde sefalosporinli kombinasyona modifikasyon yapılmadığı görüldü. Her ikisi arasında sefalosporinli kombinasyona modifikasyon yapılması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,034$) (Tablo 45).

Tablo 45: Hastalara uygulanan antibiyoterapi, tedavi modifikasyonu ve hastaların hastanede yatış süresi ile ilgili verilerin mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Uygun antibiyoterapi başlama günü, ortalama ±SS	1,0 ±1,3	1,1 ±1,3	0,857
Modifikasyon yapılması			
Hayır	70 (%33,2)	50 (%51,0)	0,003
Evet	141 (%66,8)	48 (%49,0)	
Deeskalasyon	87 (%61,7)	19 (%39,6)	0,027
Eskalasyon	32 (%22,7)	18 (%37,5)	
Tedavi değişimi	22 (%15,6)	11 (%22,9)	
Modifikasyon yapıldığı gün, ortalama ±SS	5,0 ±7,5	3,4 ±2,8	0,683
Modifikasyon yapılan antibiyoterapi			
Glikopeptid	17 (%8,1)	15 (%15,3)	0,052
Sefalosporin	57 (%27,0)	16 (%16,3)	0,040
Beta laktam/beta laktamaz inh.	24 (%11,4)	5 (%5,1)	0,078
Glikopeptidli kombinasyon	24 (%11,4)	12 (%12,2)	0,824
Sefalosporinli kombinasyon	10 (%4,7)	0	0,034
Kinolon	1 (%0,5)	0	1,000
Diğer antibiyoterapi rejimleri	8 (%3,8)	0	0,059
Yatış süresi(gün), ortalama ±SS	30,4 ±42,0	27,9 ±26,2	0,117

Sağ kalan ve ölen hastalarda gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldığında; komplikasyon gelişme oranı ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Septik şok ve rekürrens oranları da ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,007$) ($p<0,001$) (Tablo 46).

Tablo 46: Hastalarda gelişen komplikasyonların mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n=211)	Ölüm (n=98)	p değeri
Komplikasyon varlığı			
Hayır	207 (%98,1)	61 (%62,2)	<0,001
Evet	4 (%1,9)	37 (%37,8)	
	n=4	n=37	
Septik şok	1 (%25,0)	34 (%91,9)	0,007
Rekürrens	3 (%75,0)	0 (%0,0)	<0,001
ARDS	0 (%0,0)	2 (%5,4)	1,000
Persistans	0 (%0,0)	1 (%2,7)	1,000

Tablo 47: SA-KDE’de mortaliteyi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi (n=253)

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	p değeri	OR	%95 GA	p değeri	OR	%95 GA
Yaş	0,836	1,004	0,966-1,044	...		
Erkek cinsiyet	0,791	1,144	0,421-3,107	...		
YBÜ’de yatış	0,111	3,172	0,767-13,130	0,007	3,508	1,418-8,674
SHİE	0,444	1,627	0,467-5,666	...		
Komorbiditeler						
Hipertansiyon	0,312	1,999	0,522-7,651	...		
KOAH	0,481	1,522	0,473-4,897	...		
SVO öyküsü	0,809	0,843	0,210-3,383	...		
Konjestif kalp yetmezliği	0,696	0,782	0,227-2,687	...		
Diyabetes mellitus	0,934	0,950	0,285-3,169	...		
Koroner arter hastalığı	0,388	0,579	0,168-2,002	...		
Charlson komorbidite indeksi	0,052	1,252	0,998-1,569	0,001	1,227	1,086-1,386
Komorbidite sayısı	0,983	1,006	0,595-1,700	...		
İnvazif girişimler						
Üriner kateter	0,630	0,723	0,193-2,711	...		
Santral venöz kateter	0,231	0,278	0,034-2,258	...		
Mekanik ventilatör	0,357	2,776	0,317-24,336	...		
Anjiyografik işlem öyküsü	0,350	2,249	0,411-12,324	...		
İnvazif girişim sayısı	0,341	0,676	0,302-1,513	...		
Sekonder KDE						
Kateter ilişkili enfeksiyon	0,163	4,822	0,528-44,050	...		
Deri yumuşak doku enf.	0,558	0,630	0,134-2,960	...		
Kemik eklem enfeksiyonu	0,371	0,405	0,056-2,928	...		
Vücut ısısı (°C)	0,007	0,449	0,250-0,805	0,006	0,524	0,331-0,831
Genel durum bozukluğu	<0,001	12,966	3,774-44,545	<0,001	11,536	4,236-31,419
Hipotansiyon	<0,001	11,146	3,569-34,813	<0,001	11,480	4,298-30,668
Bilinç bozukluğu	0,608	1,368	0,413-4,529	...		
Nefes darlığı	0,886	1,075	0,401-2,884	...		
CRP 0.gün	0,662	0,989	0,943-1,038	...		
PCT 0.gün	0,391	1,012	0,984-1,041	...		
WBC 0.gün	0,439	1,000	1,000-1,000	...		
Albümin 0.gün	0,463	0,713	0,289-1,759	...		
RDW 0.gün	0,571	1,046	0,895-1,223	...		
Uygun antibiyoterapi başlama günü	0,597	0,832	0,421-1,664	...		
İlk 24 saatte uygun antibiyoterapi başlanması	0,130	0,315	0,071-1,405	0,022	0,379	0,165-0,868
Glikopeptitli tedavi başlanması	0,599	1,320	0,469-3,714	...		

Hastalarda mortaliteyi predikte eden risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile 253 hasta üzerinde değerlendirildi. Tek değişkenli analizde; yaş, erkek cinsiyet, komorbidite sayısı, Charlson komorbidite indeksi puanının mortalite açısından risk oluşturmadığı saptandı. Hastaların tanı anındaki bulgularından vücut ısısı, genel durum bozukluğu varlığı ve hipotansiyon varlığının mortalite açısından risk oluşturduğu tespit edildi. Vücut ısısının artışının

mortalite için 0,449 kat risk oluşturduğu, genel durum bozukluğu varlığının mortalite riskini 12,966 kat arttırdığı ve hipotansiyon varlığının mortalite riskini 11,146 kat arttırdığı saptandı (OR: 0,449; %95 GA: 0,250-0,805; p=0,007), (OR: 12,966; %95 GA: 3,774-44,545; p<0,001), (OR: 11,146; %95 GA: 3,569-34,813; p<0,001). Çok değişkenli analizde; mortalite açısından bağımsız risk faktörleri saptandı. Tanı anında hastanın yoğun bakım ünitesinde yatıyor olması mortalite açısından 3,508 kat riskli olup (OR: 3,508; %95 GA: 1,418-8,674; p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Charlson komorbidite indeksi puanındaki artışın mortalite riskini 1,227 kat arttırdığı saptanmış olup (OR: 1,227; %95 GA: 1,086-1,386; p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda tanı anında vücut ısısının yüksek olmasının mortalite açısından koruyucu olduğu saptanmış olup (OR: 0,524; %95 GA: 0,331-0,831; p=0,006) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda tanı anında genel durum bozukluğu olmasının mortalite riskini 11,536 kat arttırdığı saptanmış olup (OR: 11,536; %95 GA: 4,236-31,419; p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda tanı anında hipotansiyon varlığının mortalite riskini 11,480 kat arttırdığı saptanmış olup (OR: 11,480; %95 GA: 4,298-30,668; p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalara tanının ardından ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapinin başlanması mortalite riski açısından koruyucu olduğu saptanmış olup (OR: 0,379; %95 GA: 0,165-0,868; p=0,022) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 47).

5. TARTIŞMA

KDE'ler, önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Stafilokoklar, KDE'ye yol açan gram pozitif bakterilerin büyük bir kısmını teşkil etmekte olup bu grubun da önemli bir kısmını *S. aureus* oluşturur (1, 2). *S. aureus*; Gram pozitif, katalaz ve koagülaz pozitif, fakültatif anaerop bir bakteridir (193).

Penisilin G'nin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte *S. aureus*'a bağlı ölümcül enfeksiyonlarda hızlı bir azalma görülmüştür. Fakat bir müddet sonra direnç sorunu ortaya çıkmış ve 20 yıl içinde *S. aureus* suşlarının yaklaşık %80'i penisiline direnç kazanmıştır. Bunun üzerine tedavide eritromisin ve tetrasiklin kullanılmış, ancak bu antibiyotiklere de kısa sürede direnç gelişmiştir. 1959 yılında metisilin klinik kulanıma girmesiyle *S. aureus* enfeksiyonlarında azalma sağlanmış, fakat iki yıl sonra ilk MRSA izolatı tanımlanmıştır (6, 7).

MRSA oranı ülkeden ülkeye çeşitlilik göstermektedir. 2019 yılında yayımlanan CAESAR verilerine göre 2018 yılında kan ve beyin omurilik sıvısından izole edilen *S. aureus* suşlarındaki MRSA oranı % 58 ile en yüksek Kosova'da olup Türkiye'de %30'dur (194). EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) 2017 verilerine göre ise Avrupa'da MRSA prevalansı %16,9'dur (8). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 raporuna göre Türkiye'de MRSA oranı %23,6'dır (195). UAMDSS 2012-2015 yılları arasındaki verilere göre Türkiye'deki *S. aureus* izolatlarındaki metisilin direnci oranı sırasıyla %25, %27, %27, %25 olarak saptanmıştır (196-199). Bizim çalışmamızda MRSA oranı %26,2 saptanmış olup Türkiye verileri ile uyumludur. MRSA oranının yıllara göre değişimine bakıldığında ise %13,2 ile %37,5 arasında dalgalı şekilde seyrettiği görülmüştür.

S. aureus, TKE ve SHİE'lere yol açan önemli mikroorganizmalardan biridir. SHİ KDE, hastanede takip ve tedavi edilen hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. SHİ KDE'nin sıklığının ve bu enfeksiyonlara sebep olan bakterilerin antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı bilinmektedir (200). Özkaya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kan kültüründe *S. aureus*

izole edilen olguların %68,8'ini yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar oluşturmuştur (201). Bir başka çalışmada ise kan kültüründe MRSA izole edilen hastaların %48'inin yoğun bakım ünitelerinden, %47'sinin dahili kliniklerden, %5'inin ise cerrahi kliniklerden izole edildiği saptanmıştır (202). Kan kültüründe MRSA izole edilen hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise hastaların %84,6'sının yoğun bakım ünitelerinden, %14,4'ünün ise diğer kliniklerden gelen örneklerden elde edildiği tespit edilmiştir (203). Çalışmamızda hastaların %65,4'ü dahili kliniklerde, %23,3'ü yoğun bakım ünitelerinde ve %11,3'ü cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Kan kültüründe MRSA izole edilen hastalara bakıldığında ise %63'ü dahili kliniklerde, %27,2'si yoğun bakım ünitelerinde ve %9,9'u cerrahi kliniklerde yatmaktaydı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu dahili kliniklerde yatmakta olup yoğun bakımda yatan hasta sayısı literatür ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda MSSA ve MRSA gruplarındaki hastaların yattığı klinikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

S. aureus bakteriyemisi olan 835 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %79'unun SHİE ve %21'inin TKE olduğu saptanmıştır (204). Bizim çalışmamızda hastaların %72,5'i SHİE ve %27,5'i TKE olan hastalardı. TK-MRSA enfeksiyonları dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve her ülkede yayılım göstermektedir (205, 206). Türkiye'de yapılan bir çalışmada klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşlarından toplum kökenli olanlarda MRSA oranı %12,5 ve nozokomiyal suşlarda ise MRSA oranı %43 olarak saptanmış (207). Çalışmamızda TKE ve SHİE arasında MRSA açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada MRSA bakteriyemisi prevalansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (208). Yaşlanmayla birlikte kronik hastalıkların artması, bağışıklık sisteminin zayıflayıp enfeksiyonlara yatkınlığın artması ile MRSA bakteriyemisi riskinin de artacağı düşünülmeye rağmen, çalışmamızda MRSA ve MSSA izole edilen hastalarda yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda yine komorbiditeler, Charlson komorbidite indeksi, komorbidite sayıları genel itibarıyla MRSA grubundaki hastalarda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Her ne kadar çalışmamızda

BPH'lı hasta sayısı az olsa da komorbiditelerden sadece BPH oranı MRSA grubundaki hastalarda MSSA grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

SA-KDE için önemli predispozan faktörler; intravasküler kateterler, cerrahi girişimler, protez materyaller, immün süpresif ilaç kullanımı, YBÜ'de yatış olup bu faktörler *S. aureus* kolonizasyonunu ve sonrasında bakteriyeminin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (209). MRSA'ya bağlı KDE için de predispozan faktörler benzerdir (210). İnvazif girişimlerin SA-KDE'ler açısından risk oluşturduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada invazif girişimlerden vasküler kateter ve cerrahi girişim öyküsü MRSA izole edilen hastalarda MSSA izole edilen hastalara göre daha sık saptanmıştır (211). Selvey ve arkadaşları tarafından *S. aureus* bakteriyemisi olan 504 hasta üzerinde yapılan çalışmada da invazif girişimlerden santral venöz kateter varlığının MRSA riskini 2,2 kat, üriner kateter varlığının ise 4,0 kat arttırdığı saptanmıştır (212). Yapılan bir başka çalışmada santral venöz kateter varlığının MRSA'ya bağlı KDE riskini 8 kat artıran bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (213). Çalışmamızda hastaların %63,4'ünde invazif girişim öyküsü mevcuttu. İnvazif girişimi olan hastalarda en sık invazif girişim %68,4 ile üriner kateter olup ikinci sıklıkta %46,9 ile santral venöz kateter vardı. Çalışmamızda santral venöz kateter varlığı MRSA grubunda MSSA grubunda göre daha yüksek oranda olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam invazif girişim sayılarına bakıldığında da MRSA grubunda MSSA grubuna göre daha fazla invazif girişim olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Hastalarda en az dört invazif işlemin uygulanmış olmasına bakıldığında ise MRSA grubunda MSSA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda solunum yolu invazif ve non-invazif mekanik ventilatör uygulamalarının MRSA için risk faktörü olarak saptanmasına karşılık bunların MRSA'ya bağlı KDE için risk faktörü olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır (214-217). Çalışmamızda ise mekanik ventilatör uygulamasının MRSA için risk teşkil ettiği görülmüş olup MRSA grubunda %18,5, MSSA grubunda ise %10,1 oranında mekanik ventilatör uygulanmıştı. Çalışmamızda göğüs tüpü olan hasta sayısı az olmakla birlikte göğüs tüpü varlığının MRSA riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür. Bu verimizi desteklemek

adına daha fazla sayıda hastaların olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi girişimin ya da cerrahi alan enfeksiyonunun, MRSA enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (214-216). Çalışmamızın sonuçlarında da literatürle benzer olarak cerrahi girişim geçirmiş olma, MRSA riskini 3,4 kat arttırmaktadır. MRSA grubundaki hastaların %17,3'ünde, MSSA grubundakilerin ise %4,4'ünde cerrahi girişim öyküsü olup her ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarında cerrahi girişim geçirme öyküsü, MRSA için tek bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

S. aureus bakteriyemilerinde klinik semptom ve bulgular bakteriyemi odağına göre değişebilmektedir. Eklem ağrısı septik artrit, sırt ağrısı vertebral osteomyelit veya epidural apse, uzun süredir devam eden ateş ve/veya terlemeler EE, sol üst kadranda ağrısı dalak enfarktüsü, kostovertebral açı hassasiyeti böbrek enfarktüsü veya psoas apsesi ve baş ağrısı septik emboliyi düşündürtebilir (10). Bununla birlikte hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir odak bulunmamaktadır (218). Çalışmamızda hastalarda en sık görülen klinik bulgu ateş/hipotermi olup hastaların KDE tanısı anında bakılan vücut ısısı ortalaması 38,2°C idi. Çalışmamızda MSSA'ya bağlı KDE olan hastalarda ateş veya hipotermi oranı MRSA'ya bağlı KDE olan hastalardan anlamlı derecede daha fazla (%82,0'a %71,6) olmasına rağmen ateş dereceleri karşılaştırıldığında her ikisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca lojistik regresyon analizinde de ateş veya hipotermi varlığı MRSA'ya bağlı KDE için bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Çalışmamızda hastalarda KDE tanısı konduğu andaki ateş/hipotermi haricindeki diğer semptom ve bulgulara bakıldığında; MRSA ve MSSA izole edilen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanı anındaki semptom ve bulgulara göre hastalarda MRSA veya MSSA'ya bağlı KDE ayrımının yapılamadığı görülmüştür. Literatürde de MRSA ve MSSA izole edilen hastalarda semptomların karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır.

Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar hastanede yatış süresini uzatmakta, tıbbi maliyeti artırmakta, mortalite ve morbiditede artışa yol açmaktadır (9). MRSA bakteriyemisinde, MSSA bakteriyemisine göre hastanede yatış süresi belirgin olarak uzamakta ve tıbbi maliyet oranları da daha yüksek olmaktadır (219).

Nisha ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada MRSA bakteriyemisi olan hastalarda tanıdan sonra hastanede kalış süresi ortanca 22,5 gün; MSSA bakteriyemisi olan hastalarda ise ortanca 14 gün olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise KDE tanısından sonra hastanede kalış süresi MSSA grubunda ortalama 18,6 gün ve MRSA grubunda ise 22,3 gün olup ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların KDE tanısına kadarki hastanede kalış süresi arttıkça MRSA riskinin de arttığı bilinmektedir. *S. aureus*'a bağlı bakteriyemi olan hastalarda yapılan bir çalışmada MRSA izole edilen hastalarda bakteriyemi tanısına kadarki ortanca yatış süresi 16 gün iken MSSA izole edilen hastalarda bu sürenin 6 gün olduğu ve ikisi arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış (212). Yine *S. aureus*'a bağlı bakteriyemi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da bakteriyemi tanısına kadarki ortalama yatış süresi MRSA grubunda 21 gün ve MSSA grubunda 11 gün olup ikisi arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüş (220). Bizim çalışmamızda ise hastaneye yatıştan KDE tanısına kadar geçen süre açısından MSSA ve MRSA grupları arasında farklılık yoktu; ancak hastanede toplam yatış süresine bakıldığında ise literatürle benzer olarak MRSA grubundaki hastalarda ortalama yatış süresinin MSSA grubundaki hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

S. aureus bakteriyemisi olan 373 hastada yapılan gözlemsel bir çalışmada hastaların %12,9'unda septik şok görülmüş (13). Bir başka çalışmada da *S. aureus* bakteriyemisi olan 190 hastanın %13,2'sinde septik şok geliştiği gözlenmiş (221). Wisplinghoff ve arkadaşlarının SA-KDE olan 82 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ciddi sepsis MRSA hastalarının %17'sinde, MSSA hastalarının ise %21'inde gözlenmiş; septik şok ise MRSA hastalarının %11'inde, MSSA hastalarının ise %7'sinde saptanmış. Her iki grup arasında ciddi sepsis ve septik şok açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış (220). Harbarth ve arkadaşlarının SA-KDE olan 145 hasta üzerinde yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında; septik şok, MRSA izole edilen hastaların %13'ünde görülürken MSSA izole edilen hastaların ise %18'inde görülmüş (222). Çalışmamızdaki hastalarda en sık gelişen komplikasyon septik şok olup hastaların %11,3'ünde saptanmıştır. Çalışmamızda genel komplikasyon oranları MRSA ve MSSA izole edilen hastalar arasında benzerdir, ancak septik şok komplikasyonunun MSSA izole edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür.

Bir çalışmada MRSA'ya bağlı KDE'de başarılı klinik sonuçların elde edilmesinde en önemli etkenlerin erken tanı, hızlı ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanmasının olduğu gösterilmiştir (17). Çalışmamızda hastalara tanıdan itibaren uygun antibiyoterapi başlanma günlerine bakıldığında MRSA grubunda MSSA grubuna göre uygun antibiyoterapinin daha geç başladığı görülmektedir. MSSA grubunda tanıdan itibaren ortalama 0,8 gün içinde uygun antibiyoterapi başlanmışken MRSA grubunda ise bu süre 1,5 gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MSSA grubundaki hastaların %48,7'sinde tanıdan itibaren ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanmışken MRSA grubundaki hastaların ise %33,3'ünde ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başladığı görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine MRSA grubunda uygun antibiyoterapiye başlamada geç kalındığının göstergesi olarak tanıdan en az 72 saat sonra uygun antibiyoterapinin başlanma oranlarına bakıldığında MRSA grubunda bu oran %23,5 ve MSSA grubunda ise %7,9 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavisinde de uygun antibiyotiklerin kullanılması önemlidir. Antibiyotik seçimi antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre belirlenmelidir. *S. aureus*'a ait direnç ülkeden ülkeye, hatta aynı hastanenin farklı kliniklerinde bile farklılık gösterebilmektedir. Ampirik tedavi başlanacak durumlarda özellikle varsa o bölgede yapılmış antibiyotik direnç dağılımı çalışmalarının dikkate alınması faydalı olacaktır. Çalışmamız sonucunda hastaların ampirik tedavisinde MRSA'yı kapsayacak tedavilerin erken başlanmasının hastaların mortalite ve morbiditesine olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

S. aureus'a bağlı bakteriyemilerde %20-40 oranında mortalite görülmektedir (223, 224). 2003 yılında yapılan bir meta-analizde, MRSA bakteriyemisinde mortalite oranlarının MSSA'ya göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (225). 2014-2017 yılları arasındaki *S. aureus* bakteriyemilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise MRSA ve MSSA izole edilen hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (226). Bununla birlikte MSSA bakteriyemisinde MRSA'ya göre daha yüksek oranda mortalitenin raporlandığı çalışmalar da mevcuttur (227-229). Çalışmamızda MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda mortalite oranı %39,5 ve MSSA'ya bağlı KDE olan hastalarda ise

mortalite oranı %28,5 olarak saptanmıştır. MRSA izole edilen hastalarda mortalite oranı MSSA'ya göre daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ölen hastaların KDE tanısı konduğu andan itibaren ilk 7 gün içindeki ölüm oranlarına bakıldığında ise MSSA izole edilen hastalarda bu oran %48,5 ve MRSA izole edilen hastalarda %25,0 olup MSSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

KDE'ler ciddi komplikasyonlara neden olabilen ve ölümlle sonuçlanabilen önemli enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar odağın bilinmediği primer ya da başka bir enfeksiyon odağından gelişen sekonder KDE şeklinde oluşabilirler (11). Primer KDE, geleneksel olarak bakteriyeminin tanımlanmış bir odağının, giriş yerinin ya da ilişkili olduğu enfekte bölgenin olmaması şeklinde tanımlanır (230). Sekonder KDE ise, bakterinin tanımlanmış bir giriş odağının olması (örneğin; cilt enfeksiyonu, bir kateter, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu) ve/veya bilinen bir enfeksiyon bölgesi ile ilişkili olması şeklinde tanımlanır (139). Primer bakteriyemi *S. aureus* bakteriyemilerinde %40-50 oranında görülür ve SHİE'lerde, TKE olanlara göre daha düşük oranda (%3-5) görülür (231, 232). Çalışmamızda hastaların %40,1'inde primer KDE ve %59,9'unda sekonder KDE tespit edilmiş olup literatür ile de uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda TKE olan hastalar ile hastane kökenlilerde primer KDE oranları literatürden farklı olarak birbirine yakın bulunmuştur (sırasıyla %40,0 ve %40,2).

S. aureus bakteriyemisi olan hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda sekonder enfeksiyon odağına rastlanmamış iken, hematolojik malignitesi olmayan non-nötropenik kontrol grubu hastalarda ise %13,8 oranında EE, metastatik apse gibi metastatik enfeksiyon odaklarının olduğu gözlenmiş (233). Yine *S. aureus* bakteriyemisi olan akut lösemili hastalarda yapılan bir çalışmada da 32 hastanın hiçbirinde sekonder enfeksiyon odağı tespit edilememiş (234). Bizim çalışmamızda da hematolojik malignite açısından primer KDE ile sekonder KDE arasında anlamlı fark saptanmış olup hematolojik malignitelerin primer KDE grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda primer KDE'nin daha sık olmasının sebebinin; bu hastalarda nötropeni süresince yeterli inflamatuvar yanıtın oluşmaması nedeniyle hastaların enfeksiyon odağına yönelik

linik bulgular göstermeyebileceği şeklinde yorumlanmış (233). Ayrıca nötropeni süresince az miktarda *S. aureus*'un bile mukoza ve deri bariyerindeki değişikliklerden dolayı kan dolaşımına geçebildiği, az miktardaki *S. aureus* ile kan kültürlerinin erkenden pozitifleştiği belirtilmiş. Bu hastalara etkin antibiyoterapi non-nötropenik hastalardan daha erken başlandığı için metastatik komplikasyonların engellendiği düşünülmüş (235, 236). Çalışmamızda dermatolojik hastalıklar da primer KDE hastalarında sekonder KDE hastalarına göre daha sık saptanmıştır. Cilt bütünlüğünün bozulduğu, deri ve mukozal bariyerin bozulduğu bu hastalarda bakterinin giriş yerinin deri ve mukoza olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda *S. aureus*'a bağlı primer veya sekonder KDE'lerde MRSA oranının benzer olduğu görülmüş (211, 237, 238). Bizim çalışmamızda ise MRSA grubunda sekonder KDE oranı, MSSA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

S. aureus enfeksiyonunun odağını belirlemek, organizmanın metastatik odaklar oluşturma eğilimi ve yabancı cisimlere olan ilgisi nedeniyle zordur (27). Yapılan çalışmalarda enfeksiyon odağı bilinmeyen hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir (13-15). Enfeksiyon odağını belirlemenin ve mümkünse ortadan kaldırmanın önemi iyi bilinmektedir (12). *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada apse, idrar yolu enfeksiyonu, kemik ve eklem enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı düşük bulunmuş olup bu durumun çoğu hastada enfeksiyon odağının derhal kaldırılması ile açıklanabileceği belirtilmiş (13). Bizim çalışmamızda da primer KDE olanlarda mortalite oranı sekonder KDE olanlara göre daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca komplikasyon ve septik şok gelişme oranı da primer KDE grubunda sekonder KDE grubuna göre daha yüksek bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Kateterle ilişkili enfeksiyonlar, günümüzde sağlık uygulamalarında önemli bir sorundur. Bu enfeksiyonlarda etkenlerin çoğu gram pozitif mikroorganizmalardır (239). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki sörveyans raporlarında, kateterle ilişkili KDE'lerin çoğunluğunu koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, enterokoklar ve kandidaların benzer dağılımlarının oluşturduğu gösterilmiştir (240).

Çalışmamızdaki KDE'ler içinde santral kateter ilişkili enfeksiyonların oranı %25,9 olup sekonder KDE'ler içinde en sık kateter ilişkili enfeksiyon saptanmıştır.

Primer ve sekonder KDE olan hastalar arasında ise bazı semptom ve bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Vertebral ağrı sekonder KDE olan hastaların %7,0'ında, primer KDE olan hastaların ise %0,8'inde olup her ikisi arasında anlamlı farklılık vardır. Yine eklem ağrısı ve kuvvet kaybının sekonder KDE olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Vertebral ağrı, eklem ağrısı ve kuvvet kaybının kemik eklem enfeksiyonları gibi sekonder KDE'lerin semptomları olabileceği bilinmektedir (241). Sekonder KDE olan hastalarda daha yüksek oranda görülmelerinin sebebinin ona bağlı olabileceği düşünülmektedir. Kronik konstipasyonu olan hastalarda barsak florasındaki değişimle ilgili yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* ve *Clostridium* türlerinin azaldığı; *E. coli* gibi enterik bakteriler, mantarlar ve *S. aureus*'un arttığı tespit edilmiş. Ayrıca aynı çalışmada hastalarda *S. aureus*'a karşı oluşan antikor titrelerinin de kontrol grubuna göre yaklaşık 5 kat yüksek olduğu görülmüş (242). Yine barsak florasındaki bakterilere bağlı bakteriyemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %7'sinde konstipasyon olduğu görülmüş (243). Çalışmamızdaki hastalarda konstipasyon şikayetinin, primer KDE olanlarda sekonder KDE olan hastalara göre daha sık olduğu görülmüştür. Çalışmamızda primer KDE olan hastalarda konstipasyon oranının sekonder KDE olan hastalardan yüksek olmasının sebebinin konstipasyonun barsak florasında *S. aureus* artışına yol açarak bakteriyel translokasyon sonucu KDE'ye sebebiyet vermesi olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda net bir değerlendirmede bulunabilmek için çalışmamızın verileri yetersiz olup bu konuya yönelik prospektif, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finlandiya'da yapılan çalışmada *S. aureus*'a bağlı KDE olan hastalarda CRP ve WBC'nin enfeksiyon odakları için (EE, pnömoni, apse, osteomyelit, septik artrit, yabancı cisim enfeksiyonu gibi) öngördürücü değeri araştırılmış (244). Enfeksiyon odağının varlığını öngörmeye CRP, WBC'den daha değerli bulunmuş. Pozitif kan kültürü gününde CRP seviyesinin 108 mg/L eşik değerinin üstünde olmasının, %77 duyarlılıkla enfeksiyon odağının varlığını önemli ölçüde öngördüğü gösterilmiş. Birinci haftada 44 mg/L'den ve ikinci haftada 22 mg/L'den yüksek CRP seviyeleri de pozitif kan kültürü günündeki CRP düzeyine kıyasla biraz daha yüksek özgüllük ile

enfeksiyon odağı için önemli belirteçler olarak saptanmış. Takiplerde CRP düzeyinde azalma olmamasının enfeksiyon odağını öngördürücü bir özelliğinin olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgu enfeksiyon odağı olan durumların daha yüksek inflamasyon seviyesi ve daha yüksek CRP seviyelerine yol açabileceğini, ancak CRP seviyesinin azalabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda tanı anında CRP değeri ortancası primer KDE olan hastalarda 10,4 mg/dL ve sekonder KDE olan hastalarda 15,1 mg/dL olup sekonder KDE olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Tek değişkenli analizde de anlamlı bulunmasına rağmen çok değişkenli lojistik regresyon analizinde sekonder KDE için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Tedavinin 3. günündeki CRP değerleri ve 5. günündeki CRP değerleri açısından primer ve sekonder KDE hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SA-KDE hastalarında sekonder KDE'leri tahmin etmek için PCT'nin kullanımıyla ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastalarda PCT, WBC, trombosit sayısı değerlerine bakıldığında primer ve sekonder KDE olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hipoalbümineminin bakteriyemi riskini artıran bir durum olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (245, 246). Ancak primer KDE ile sekonder KDE'lerde albümin düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda albümin değerinin primer ve sekonder KDE ayırımında değerli olabileceği tespit edilmiştir. Primer KDE olan hastalarda KDE tanısı anında bakılan albümin değerinin ortancası 3,2 g/dL iken sekonder KDE olan hastalarda ise 2,9 g/dL olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca lojistik regresyon analizinde de albümin düzeyinin sekonder KDE için bağımsız bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Albüminin akut faz reaktanı olması yanında, komorbiditelerle ve kronik süreçlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (247, 248). Bizim çalışmamızda hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi kronik hastalıklar sekonder KDE grubunda daha sık olup albümin düzeyinin sekonder KDE grubunda daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda net değerlendirme yapılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SA-KDE'lerin ampirik antibiyoterapisinde optimal yaklaşım net olmamakla birlikte özellikle mortalite ve morbidite açısından yüksek riskli hastalarda glikopeptid

tedavisi önerilmektedir (249-252). MSSA'ya bağlı KDE'lerde ise genellikle beta laktamlar tercih edilir (10). Çalışmamızda hastaların tedavisinde glikopeptidli kombinasyonların kullanımının, sekonder KDE olan hastalarda primer KDE olan hastalara göre daha sık olduğu görülmüştür (%17,8'e %9,7). Primer KDE olan hastalarda ise beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kullanımının sekonder KDE olan hastalardan daha sık olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin, sekonder KDE olan hastalarda MRSA oranının daha yüksek olması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca antibiyoterapi süresi ve hastanede kalış süresinin, sekonder KDE olan hastalarda, primer KDE olan hastalara göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin de kemik eklem enfeksiyonu, apse gibi sekonder KDE'lerin tedavi süresinin uzunluğu olduğu düşünülmektedir.

S. aureus bakteriyemisi olan hastaların değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada mortalite riskinin Charlson komorbidite indeksi, yaş, ciddi sepsis ve septik şok varlığı ile arttığı gösterilmiştir (13). Bir başka çalışmada da 60 yaş üzerinde olmak, septik şok varlığı ve bakteriyeminin odağının bilinmemesi *S. aureus* bakteriyemilerinde mortalite ile ilişkili bulunmuş (253). MSSA bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada yoğun bakımda yatış, Charlson komorbidite skorunun yüksek olması ve metastatik odak varlığı mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş (254). Yine *S. aureus* bakteriyemisi olan 340 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında; yaş ve Charlson komorbidite indeksinin yüksekliği, albümin düşüklüğü mortalite ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda mortalite daha nadir görülmüş (255). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak ileri yaş, yoğun bakım ünitesinde yatış, yüksek Charlson komorbidite indeksi ve birden fazla komorbidite olması ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur.

SA-KDE olan hastalarda yapılan çalışmalarda, TKE ve SHİE olan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamış (256, 257). Çalışmamızda TKE olan hastalarda mortalite oranı %67,8 iken SHİE olan hastalarda mortalite oranı %82,7 olup her ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda sağ kalan ve ölen hastalarda KDE tanısı anındaki ateş veya hipotermi oranları karşılaştırıldığında sağ kalan hastalarda %86,3 ve ölen hastalarda

ise %64,3 oranında ateş veya hipotermi gözlenmiş olup sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yine KDE tanısı anındaki vücut ısısı derecelerine bakıldığında sağ kalan hastalarda ortalama 38,3°C ve ölen hastalarda 37,9°C olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de KDE tanısı anındaki vücut ısısı derecesinin mortaliteyi öngören bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur. *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda yapılan yakın zamanlı bir çalışmada şaşırtıcı bir şekilde, hastaların yarısından fazlasında başlangıçta acil servis triyajında ateş (vücut sıcaklığı >100.4°F; >38°C) bulunmadığı tespit edilmiş (218). Ateş sıklıkla bakteriyemi tanısında ilk ipucudur ve hekimlerin kan kültürü almaları ve antimikrobiyal tedaviyi başlatmaları için itici güçtür (258). Ancak yapılan çalışmada ateşli olmayan hasta oranının yüksek olması nedeniyle ateşi olmayan hastalardan da kan kültürü almak gerekebileceği düşünülmüş (218). Sepsis kılavuzlarına göre, kan kültürleri alındıktan sonra sepsis olduğundan şüphelenilen hastalarda ampirik geniş spektrumlu antibiyotikler derhal başlatılmalıdır (259). Antibiyoterapiye başlamada her saat gecikme mortalitenin artması ile ilişkilidir (260). Ateşsiz başvuran septik hastaların tanı ve tedavi gecikmeleri yaşama olasılığı daha yüksek olduğundan, ateşsiz bakteriyeminin daha kötü sonuçlarla ilişkili olması şaşırtıcı değildir (261). Bizim çalışmamızda KDE tanısı anında ateşi veya hipotermisi olmayan hastalarda uygun antibiyoterapi başlama gününün ateşi veya hipotermisi olan hastalara göre daha geç olduğu görülmüştür. Yine KDE tanısından sonraki ilk 48 saat içerisinde uygun antibiyoterapi başlama oranlarına bakıldığında da, ateşi veya hipotermisi olmayan hastalarda %67,2 iken ateş veya hipotermi olan hastalarda ise %77,6 olduğu saptanmıştır. Hastaların KDE tanısı gününde ateş veya hipotermisinin olmamasının antibiyoterapi başlama zamanını geciktirdiği görülmüştür. Bu hastalarda mortalite oranının ateşi veya hipotermisi olanlara göre daha yüksek olmasının bir sebebinin bu olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca KDE tanısı anında ateş veya hipotermisi olmayan hastalarda genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, nefes darlığı ve hipotansiyon oranlarının ateş veya hipotermisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu; hipotansiyon oranındaki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında; ateşi ya da hipotermisi olmayan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olmasının sebebinin, bu hastalarda hem antibiyoterapi

başlamada gecikme, hem de genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, nefes darlığı ve hipotansiyon bulgularının daha yüksek oranda görülmesi olabileceği düşünülmektedir. *S. aureus* bakteriyemisi için risk altında olan ve ayırıcı tanıda enfeksiyon düşünülen hastalarda saptanabilir ateşin olmaması, kan kültürü alımını veya ampirik tedaviyi geciktirmek için bir neden olmamalıdır. Bununla birlikte çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, tüm hastalarda vücut sıcaklığı ölçmek için aynı termometrenin kullanılmamış olması ve termometrelerin uygun şekilde kalibre edildiğini doğrulamanın bir yolunun olmaması nedeniyle bu konuda daha sağlıklı değerlendirmelerin yapılabilmesi için prospektif, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gereklidir.

Sağ kalan ve ölen hastaların ateş/hipotermi haricindeki diğer klinik semptom ve bulguları karşılaştırıldığında ise genel durum bozukluğu, nefes darlığı, bilinç bozukluğu ve hipotansiyonun ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu klinik bulguların mortalite ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmekte olup çalışmamızdaki sonuçların da literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (262, 263).

Çalışmamızda hastalara uygulanan invazif girişimlerin, ölen hastalarda sağ kalanlara göre daha sık olduğu görülmüştür. Üriner kateter, santral venöz kateter, mekanik ventilatör, nazogastrik sonda varlığının ölen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Ancak, lojistik regresyon analizinde ise bu faktörlerin mortalite için bağımsız birer risk faktörü olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak; yoğun bakım ünitesinde yatış, Charlson komorbidite indeksi, hipotansiyon, genel durum bozukluğu, vücut ısısı ve KDE tanısından sonraki ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanması bulunmuştur. Çalışmamızda invazif girişim uygulanan hastalarda ölüm oranının daha yüksek olmasının, bu hastaların sıklıkla yoğun bakım ünitesinde yatan, komorbid hastalıkları olan hastalar olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Laboratuvar parametreleri ile mortalitenin ilişkisi değerlendirildiğinde; CRP, PCT ve WBC değerlerinin genellikle SA-KDE gibi ciddi enfeksiyonların tedavisi sırasında takip edildiği bilinmektedir. Sürekli yükselen değerler genellikle endişe verici sinyaller olarak kabul edilir, ancak klinik kararlara yardımcı olacak yaygın olarak kullanılan net eşik değerler tanımlanmamıştır (244). Çok merkezli prospektif

bir çalışmada SA-KDE olan hastalarda CRP ve WBC'nin mortalite için öngördürücü değeri araştırılmış (244). Pozitif kan kültüründen sonraki 4. günde CRP düşüşünün ölen hastalarda sağ kalanlara kıyasla düşüş eğiliminden saptığı gözlenmiş. Ek olarak, ikinci haftanın sonunda anormal WBC ve CRP değerlerinin, 30 gün içindeki ölüm riskini önemli ölçüde öngördüğü gösterilmiş. Çalışmada pozitif kan kültürü gününden 1 hafta sonra bakılan CRP değerinin 66 mg/L eşik değer olarak belirlendiğinde %73 duyarlılık ve %55 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü bulunmuş. Bizim çalışmamızda CRP, PCT ve WBC değerlerine tanı anında, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 5. gününde bakılmıştır. Sağ kalan hastalar ile ölen hastaların CRP, PCT ve WBC değerleri karşılaştırılmıştır. CRP ve WBC değerlerinin üç zaman diliminin her birindeki ortancasının, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Sağ kalan hastalarda tanı anındaki CRP ve PCT değerlerinin tedavinin 5. gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı; yine tedavinin 3. günündeki CRP ve PCT değerlerinin, tedavinin 5. gününde istatistiksel olarak anlamlı derece azaldığı görülmüştür. Tanı anındaki CRP ve PCT değerleri ile tedavinin 3. günündeki CRP ve PCT değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da CRP ve PCT değerlerinde tedaviye yanıtın 3. günden sonra oluştuğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, tedavinin 5. günündeki PCT ve CRP düzeylerinin ilk güne göre gerilemesi, sağ kalım yönünde öngördürücü olabilir. WBC değerine bakıldığında ise; sağ kalan hastalarda tanı anındaki WBC değerinin tedavinin 3. gününde ve tedavinin 5. gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Ancak, tedavinin 3. günündeki WBC değeri ile 5. gününde WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu da WBC değerinde tedaviye yanıtın henüz tedavinin 3. gününde, erkenden oluştuğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla, tedavinin 3. gününde bakılan WBC düzeyinin ilk güne göre düşük olması sağ kalım yönünde öngördürücü olabilir. Ölen hastalara bakıldığında ise; tanı anındaki hem PCT hem de WBC düzeyinin, tedavinin 3. gününde ve 5. günündeki düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. Dolayısıyla, tedavinin tedavinin 5. gününe gelindiğinde PCT ve WBC değerlerinin pek değişmemiş olması mortalite yönünden öngördürücü olabilir. Çalışmamızda ayrıca laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi öngördürücü

cut-off değerleri belirlenmiştir. Bunun haricinde KDE tanısından sonraki 0. gün, 3. gün ve 5. günlerde hesaplanmak üzere 3 farklı mortalite skorlaması oluşturulmuştur. Mortalite skorlamalarının her biri %60'ın üzerinde duyarlılık ve %70'in üzerinde özgüllük ile mortalite öngörüsünde bulunabilmektedir.

Mölkanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pozitif kan kültürü gününden bir hafta sonra bakılan WBC'nin $9,8 \times 10^9/L$ eşik değer olarak belirlendiğinde %77 duyarlılık ve %62 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü bulunmuş (244). Bizim çalışmamızda ise tedavinin 5. gününde bakılan WBC'nin $11,3 \times 10^9/L$ eşik değer olarak belirlendiğinde %52 duyarlılık ve %81,5 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. Mölkanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4. günde bakılan CRP değerinin 103 mg/L eşik değerinin mortalite için anlamlı olduğu bulunmuş. Çalışmada hem CRP hem de WBC'nin ölüm riskini oldukça iyi tahmin ettiği gösterilmiş (244). Bizim çalışmamızda ise tedavinin 5. gününde bakılan CRP değerinin 13,1 mg/dL (131 mg/L) eşik değer olarak belirlendiğinde %60 duyarlılık ve %69 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. CRP düzeylerinin sepsiste ve toplum kökenli ciddi pnömonide mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (264-267). Bir çalışmada SA-KDE'de maksimum CRP düzeyinin CRP sentezini düzenleyen genlerdeki genetik polimorfizmlerden etkilendiği bildirilmiştir (268). Buna göre pozitif kan kültürü günündeki CRP, mortalite için önemli bir prognostik belirteç olmayabilir. Çünkü CRP seviyesi kişiden kişiye değişebilir. Bizim çalışmamızda her ne kadar tanı anındaki CRP düzeyleri ölen hastalarda, sağ kalan hastalara göre daha yüksek olsa da, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bakteriyemi olan hastalarda CRP düzeyleri ile mortalite arasında ilişki bulunamayan sonuçlar da mevcuttur (269). Yine CRP'nin sepsis hastalarında hastane mortalitesini öngörmediği ve ayrıca sepsis tanı günündeki CRP değerinin sağ kalımı iyi öngörmediği çalışmalar mevcuttur (270, 271).

S. aureus bakteriyemisinde mortalite için risk faktörlerini değerlendiren çalışmalar trombosit sayılarına veya trombositopeniye pek değinmemiştir (139, 272-275). Sadece birkaç çalışmada trombositopeni değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda *S. aureus* bakteriyemisi veya EE olan hastalarda trombositopeni mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (276-278). SA-KDE olan hastalarda yapılan bir

çalışmada trombositopeni, mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş. Ölüm oranlarının trombositopeninin şiddeti ile de arttığı gözlenmiş. Ayrıca trombositopeni olan hastaların, trombositopeni olmayan hastalara göre daha erken öldüğü görülmüş. Artan mortalitenin, trombosit aktivasyonu ve *S. aureus* tarafından indüklenen agregasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüş (279). *S. aureus*, trombositlere yapışarak trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve trombosit tüketimi ile nihayetinde trombositopeniye yol açar (280). Trombositopeni, sepsiste ölüm ve komplikasyonlar için bilinen bir risk faktörü olup SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) ve çoklu organ yetmezliği skoru (MODS) gibi sepsiste kullanılan çeşitli şiddet skorlarına da dahil edilmiştir (281-284). Bizim çalışmamızda da hastalarda KDE tanısı anındaki trombosit düzeylerine bakıldığında, ölen hastalarda trombosit düzeylerinin sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Sağ kalan hastalarda tanı anındaki trombosit değerinin ortancası 194000/ μ L iken ölen hastalarda 160500/ μ L olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca KDE tanısı anında bakılan trombosit ≤ 196000 / μ L eşik değer olarak belirlendiğinde %75 duyarlılık ve %49 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır.

Trombositler, hasarlı endotelium üzerinde patojen mikroorganizmanın bağlanması için uygun bir yüzey sağlayarak endovasküler enfeksiyon ve EE oluşumunu tetikleyebilir (285). Trombositler, genel olarak EE ve özellikle de *S. aureus*'a bağlı EE'nin karakteristik özelliği olan vejetasyonun ayrılmaz bir bileşenidir (286-288). *S. aureus* bakteriyemisi olan hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında trombositopenili hastalarda trombositopenisi olmayan hastalara göre EE tanısının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık olduğu görülmüş (sırasıyla %8,9'a karşı %4,5) (279). Bizim çalışmamızda da EE tanısı olan ve olmayan hastaların KDE tanısı anındaki trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında, EE tanısı olanlarda trombosit düzeylerinin EE tanısı olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürdeki diğer sonuçlar da dikkate alındığında SA-KDE olan hastalarda, tanı anında trombosit düzeyi düşük olan durumlarda, EE'nin ayırıcı tanıda akılda bulundurulması ve ona yönelik tetkiklerin yapılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda EE olan hasta sayısı az olması nedeniyle bu konuda net bir öneride bulunmak zordur. Çalışmamızda, kan trombositleri ile ilişkili diğer iki parametre olan RDW ve platekrit değerlerinin de EE

ile olan ilişkisine bakılmıştır. KDE tanısı anındaki RDW ve platekrit düzeyleri her ne kadar EE olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kandaki bu parametrelerin EE tanısını öngördürücü niteliklerinin değerlendirilmesi amacıyla daha fazla sayıda hasta içeren, daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Acil serviste kan kültürü alınan hastalarda yapılan bir çalışmada CBC'nin türevleri (RDW, PDW, MPV, nötrofil/lenfosit oranı, platellet/lenfosit oranı), CRP ve PCT testlerinin bakteriyemiye yönelik tanısal performansları incelenmiş ve kan kültürü pozitif olan hastaların tüm değerlerinin negatif kan kültürü olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüş (289). Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RDW ve nötrofil/lenfosit oranının bakteriyemi tahmininde sırasıyla %62 ve %72 duyarlılığa sahip olduğu, ancak PDW'nin eklenerek üçünün birlikte değerlendirilmesi halinde ise daha güçlü sonuçlar elde edildiği vurgulanmış (290). Benzer bir çalışmada CBC'nin üç parametresinin, yani RDW, PDW ve nötrofil/lenfosit oranı kombinasyonunun, sepsisin öngörülmesinde PCT'ye benzer şekilde yüksek tanısal performansa sahip olduğu bulunmuş (291). Bizim çalışmamızda ise KDE tanısı anında bakılan RDW değerinin sağ kalan ve ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği görülmüştür. Tek değişkenli analiz ve çok değişkenli analizde ise mortalite için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda KDE tanısı anında bakılan PDW ve platekrit değerlerinin sağ kalan ve ölen hastalarda istatistiksel olarak farklılık arzetmediği görülmüştür. Çalışmamızda ayrıca MRSA-MSSA ayırımında veya primer-sekonder KDE ayırımında, KDE tanısı anında bakılan RDW, PDW, platekrit değerlerinin ayırt edici özelliği olmadığı görülmüştür. CBC'nin türevleri olan RDW, PDW, MPV gibi laboratuvar parametrelerinin KDE olan hastaların tanısında, prognozunda, sekonder KDE varlığını göstermede performansını değerlendirmeyi amaçlayan daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

S. aureus bakteriyemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada altta yatan malignite, yüksek kan şekeri, metisilin direnci ve düşük serum albümin düzeyinin yüksek mortalite ile ilişkili prediktörler olduğu saptanmış (255). Aynı faktörlerin, sadece *S. aureus* bakteriyemisi için değil, diğer sepsisli hastalarda da geçerli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (292-294). Bizim çalışmamızda da KDE tanısı

anında bakılan albümin değerinin ölen hastalarda, sağ kalan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde ise albümin değerin mortalite için anlamlı bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir.

SA-KDE'nin nasıl seyredeceği erkenden başlanacak olan antibiyoterapiyle yakından ilişkilidir (9). SA-KDE'de erken tanı ve uygun tedavi ile hayatı tehdit eden komplikasyonların azaldığı bildirilmektedir (295). Çalışmamızda hastalara KDE tanısından itibaren ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanmasının mortalite açısından 0,379 kat koruyucu olduğu tespit edilmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 01.01.2013 – 30.09.2019 tarihleri arasında takip edilen ve SA-KDE tanısı konulmuş hastalar ile retrospektif olarak yapılan '*Staphylococcus aureus*'a Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonları: Epidemiyoloji, Klinik Özellikler ve Mortalite' adlı tez çalışmasının sonuçları ve önerilerimiz aşağıda sunulmuştur.

6.1 Sonuçlar

1. Çalışmada SA-KDE tanısı almış 309 hasta değerlendirildi.
2. Hastaların 183 (%59,2)'ü erkek, 126 (%40,8)'sı kadın olup yaş ortalaması ortalama $62,8 \pm 15,9$ idi.
3. 202 (%65,4) hasta dahili kliniklerde, 72 (%23,3) hasta yoğun bakım ünitelerinde ve 35 (%13,3) hasta cerrahi kliniklerde yatmaktaydı.
4. Hastaların 224 (%72,5)'ünde hastane kökenli, 85 (%27,5)'inde toplum kökenli KDE tanısı mevcuttu.
5. Hastaların %63,4 (n=196)'üne invazif girişim yapılmış olup en sık uygulanan invazif girişim üriner kateter (%68,4; n=134) ve santral venöz kateter (%46,9; n=92) idi.
6. Hastaların %40,1 (n=124)'inde primer KDE ve %59,9 (n=185)'unda sekonder KDE mevcuttu. En sık sekonder KDE kateter ilişkili enfeksiyondu (%43,2; n=80).
7. Hastaların %79,3 (n=245)'ünde KDE tanısı anında ateş veya hipotermi vardı. Bunun haricinde en sık saptanan bulgu genel durum bozukluğu idi (%54,4; n=168)
8. Etken mikroorganizma, hastaların %73,8 (n=228)'inde MSSA iken %26,2 (n=81)'sinde MRSA idi.
9. PCT ve CRP'nin 0.gün ile 5. gününde bakılan düzeyleri arasında; ayrıca 3. gün ile 5. günde bakılan düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu. WBC'nin ise 0. gün ile 3. günde bakılan düzeyleri arasında ve 0. gün ile 5. günde bakılan düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

10. Hastaların ilk antibiyoterapisinde en sık glikopeptid (%42,4; n=131), sonrasında sefalosporin (%16,8; n=52) tercih edilmişti.
11. Hastaların %44,7 (n=138)'sinde KDE tanısından itibaren ilk 24 saat içinde uygun antibiyotik başlanmıştı. Ortalama antibiyotik başlama günü $1,0 \pm 1,3$ gün idi.
12. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi $29,6 \pm 37,7$ gün idi.
13. Hastaların %13,3 (n=35)'ünde komplikasyon gelişmiş olup en sık gelişen komplikasyon septik şok idi.
14. Çalışmada 211 (%68,3) hasta sağ kalmış olup 98 (%31,7) hasta hayatını kaybetti.
15. MRSA ve MSSA grupları arasında yaş, cinsiyet, hastanın tedavi gördüğü klinik, TKE-SHİE olması ve komorbiditeler açısından belirgin farklılık yoktu.
16. İnvazif girişimler genel anlamda MRSA grubunda daha fazlaydı.
17. MRSA grubundaki hastalarda sekonder KDE oranı, MSSA grubundaki hastalara göre daha yüksekti (%70,4-%56,1).
18. KDE tanısı anında ateş veya hipotermi, MSSA grubunda MRSA grubuna göre daha sıktı (%82,0-%71,6). Bunun haricindeki semptom ve bulgularda MRSA ve MSSA grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.
19. Laboratuvar bulguları açısından MSSA ve MRSA grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
20. İlk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanma oranı MSSA grubunda anlamlı düzeyde daha yüksekti (%48,7-%33,3). KDE tanısından sonra uygun antibiyoterapiye başlanma zamanı MSSA grubunda ortalama $0,8 \pm 1,1$ gün ve MRSA grubunda $1,5 \pm 1,7$ olup anlamlı farklılık saptandı.
21. KDE tanısından sonra hastanede yatış süresi ve hastanede toplam yatış süresi MRSA grubunda anlamlı derecede daha yüksekti.
22. Komplikasyon gelişme oranı MRSA ve MSSA hastaları arasında benzerdi, ancak komplikasyonlar içerisinde septik şok oranı MSSA grubunda daha yüksekti (%93,3- %63,3).
23. Mortalite oranı MRSA hastalarında daha yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık yoktu (%39,5-%28,9). Ancak, mortal seyreden hastalarda ilk 7 gün içerisindeki ölüm oranlarına bakıldığında MSSA grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (%48,5-%25,0).

24. Lojistik regresyon analizinde, son 3 aydaki cerrahi öyküsü MRSA için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.
25. Primer ve sekonder KDE grupları arasında komorbidite sayısı, Charlson komorbidite indeksi açısından fark yoktu. Ancak, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği sekonder KDE grubunda daha yaygındı. Hematolojik malignite ise primer KDE grubunda daha sıklı.
26. Primer ve sekonder KDE grupları arasında semptom ve bulgular açısından belirgin farklılık yoktu. Bununla birlikte vertebral ağrı, eklem ağrısı ve kuvvet kaybı sekonder KDE grubunda; konstipasyon ise primer KDE grubunda daha sıklı.
27. Laboratuvar parametrelerinden 0. gün CRP düzeyi sekonder KDE grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek ve 0. gün albümin düzeyi sekonder KDE grubunda anlamlı düzeyde daha düşüktü. Bunun haricindeki laboratuvar parametreleri açısından primer ve sekonder KDE grupları arasında fark yoktu.
28. 0. gün CRP düzeyinin $>14,48$ mg/dL cut-off düzeyi ile, 0. gün albümin düzeyinin ise $\leq 2,7$ g/dL cut-off düzeyi ile sekonder KDE'yi desteklediği saptandı.
29. Hastalara ilk başlanan antibiyoterapide beta laktam/beta laktamaz inhibitörünün primer KDE grubunda sekonder KDE grubuna göre daha sık tercih edildiği (%22,6-%11,9); glikopeptidli kombinasyonların ise sekonder KDE grubunda daha sık tercih edildiği görüldü (%17,8 - %9,7).
30. Ortalama antibiyoterapi süresi ve hastanede yatış süresi sekonder KDE grubunda primer KDE grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.
31. Komplikasyon ve mortalite oranı primer KDE grubunda daha yüksek olsa da anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı.
32. Lojistik regresyon analizinde, santral venöz kateter varlığı, son üç ayda cerrahi öyküsü, vertebral ağrı, septik şok, 0. gün albümin düzeyi sekonder KDE için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.
33. Ölen hastalarda yaş ortalaması sağ kalanlara göre daha yüksekti ($69,1\pm 12,9$; $59,9\pm 16,4$).
34. Ölen hastalarda komorbidite sayısı ve Charlson komorbidite indeksi, sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

35. Ölen hastalarda SHİE oranı, sağ kalan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.
36. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler olay öyküsü, kronik akciğer hastalığı ölen hastalarda sağ kalanlara göre anlamlı düzeyde daha sıklı.
37. İnvazif girişimler, ölen hastalarda sağ kalanlara göre daha fazlaydı.
38. Kateter ilişkili enfeksiyon oranı ölen hastalarda daha yüksekti; kemik eklem enfeksiyonu ve deri yumuşak doku enfeksiyonu oranlarının ise sağ kalan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü.
39. Sağ kalan hastaların %86,3'ünde KDE tanısı anında ateş veya hipotermi vardı; ölen hastalarda ise bu oran %64,3 idi. Ayrıca KDE tanısı anında bakılan vücut ısısı, sağ kalan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti (ortalama $38,3 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$ ve $37,9 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$).
40. KDE tanısı anında genel durum bozukluğu, nefes darlığı, bilinç bozukluğu ve hipotansiyon ölen hastalarda anlamlı düzeyde daha sıklı. Vertebral ağrı ise sağ kalan hastalarda daha sıklı.
41. Laboratuvar parametrelerinde genel olarak sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılıklar mevcuttu. PCT, CRP, WBC, RDW düzeylerinin ölen hastalarda daha yüksek; albümin, trombosit düzeylerinin ise ölen hastalarda daha düşük olduğu saptandı.
42. Sağ kalan hastalarda PCT ve CRP'nin özellikle 5. gündeki düzeylerinin 0. gün ve 3. güne göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. WBC'nin ise 3. günkü düzeyinin 0. güne göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Ölen hastalarda ise PCT ve WBC'nin ilk 5 günkü düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
43. EE tanısı olan hastalarda 0.gün trombosit düzeyinin, EE olmayan hastalardan daha düşük olduğu saptandı.
44. Laboratuvar parametrelerinden 0. gün PCT, CRP, WBC, albümin, trombosit, RDW; 3. gün PCT, WBC; 5. gün PCT, CRP, WBC düzeylerinin mortaliteyi destekleyen cut-off değerleri ROC analizi ile belirlendi.
45. Hastalarda tanı anında, tedavinin 3. gününde ve tedavinin 5. gününde kullanılmak üzere, laboratuvar parametrelerinden oluşan 3 farklı mortalite skorlama sistemi oluşturuldu.

46. Mortalite skorlarına bazı klinik bulguların eklemesi ile modifiye mortalite skorlama sistemi oluşturuldu.
47. Komplikasyon gelişme oranı, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.
48. Lojistik regresyon analizinde, yoğun bakım ünitesinde yatış, Charlson komorbidite indeksi, vücut ısısı, genel durum bozukluğu, hipotansiyon ve ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanması mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi.

6.2 Öneriler

1. Hastanede yatış süresi uzadıkça MRSA riski de artabileceği için hastaların hastanede yatış endikasyonu kalkar kalkmaz taburcu işlemlerinin hızlandırılması, gereksiz yere uzun yatışlardan kaçınılması gerekmektedir.
2. *S. aureus* izole edilen hastalarda enfeksiyon odağını araştırmaya yönelik tanısal işlemler titizlikle yapılmalı ve mümkünse geciktirilmemeli, kaynak kontrolü sağlanarak gerekli girişimsel işlemler ivedilikle yapılmalıdır.
3. Klinik ve laboratuvar olarak KDE'den şüphelenilen durumlarda ampirik tedavinin geciktirilmemesi gerekmektedir.
4. Çalışmamızda hastalara tanıdan itibaren uygun antibiyoterapi başlanma günlerine bakıldığında MRSA grubunda MSSA grubuna göre uygun tedavinin daha geç başladığı görülmektedir. Hastaların ampirik tedavisinde MRSA'yı kapsayacak tedavilerin daha fazla tercih edilmesi ile uygun antibiyoterapi başlama zamanının daha erkene çekileceği ve daha başarılı klinik sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.
5. Vertebral ağrı, eklem ağrısı gibi bulgular sekonder KDE enfeksiyonu lehine olup bu bulguları olan hastalar özellikle kemik eklem enfeksiyonu açısından irdelenmelidir.
6. CRP, PCT ve WBC değerleri genellikle SA-KDE gibi ciddi enfeksiyonların tedavisi sırasında takip edilir. Tedavinin 5. günündeki PCT ve CRP düzeylerinin ilk güne göre gerilemesi, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde sağ kalım yönünde öngördürücü olabilir. Tedavinin 3. gününde bakılan WBC düzeyinin ilk

güne göre düşük olması, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde sağ kalım yönünde öngördürücü olabilir. Tedavinin 5. gününe gelindiğinde PCT ve WBC değerlerinin değişmemiş olması, klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde mortalite yönünde öngördürücü olabilir.

7. Çalışmamızda 0. gün CRP düzeyinin $>14,48$ mg/dL cut-off düzeyi ile, 0. gün albümin düzeyinin ise $\leq 2,7$ g/dL cut-off düzeyi ile sekonder KDE'yi desteklediği saptanmıştır. Bu cut-off düzeyleri dikkate alınarak, enfeksiyon odağı bilinmeyen hastalarda sekonder KDE enfeksiyonu odağı aranması konusunda daha dikkatli ve ısrarcı olunabilir.
8. Ayrıca çalışmamızda, laboratuvar parametrelerinden oluşan 3 farklı mortalite skorlaması oluşturulmuş olup KDE tanısının konduğu gün, tedavinin 3. günü ve tedavinin 5. gününde bu skorlama sistemleri mortalite öngörüsüne yardımcı olabilir.
9. SA-KDE olan hastalarda, tanı anında trombosit düzeyi düşük olan durumlarda, EE'nin ayırıcı tanıda akılda bulundurulması ve ona yönelik tetkiklerin yapılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, çalışmamızda EE tanısı olan hasta sayısı az olduğu için bu konuda daha sağlıklı bir değerlendirme için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
10. KDE tanısı anında ateş veya hipoterminin olmamasının antibiyoterapi başlama zamanını geciktirebileceği görülmüştür. SA-KDE için risk altında olan ve ayırıcı tanıda enfeksiyon düşünülen hastalarda saptanabilir ateşin olmaması, kan kültürü alınmasını veya ampirik tedaviyi geciktirmek için bir neden olmamalıdır.
11. Çalışmamızda SHİE oranının yüksek olması ve SHİE olan hastaların TKE olanlara göre daha mortal seyretmesi SHİE gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin düzeltilmesi gerektiğini göstermektedir.
12. Hastanede yatan hastalara uygulanan invazif girişimlerin sadece gerekli endikasyon varlığında uygulanması ve endikasyon ortadan kalkar kalkmaz invazif girişimin sonlandırılması ile SHİE oranının düşeceği düşünülmektedir.
13. Kateter ilişkili enfeksiyonlar, günümüzde sağlık uygulamalarında önemli bir sorundur. Çalışmamızda hastaların %46,9'unda santral venöz kateter mevcut olup sekonder KDE olan hastaların içerisinde de %43,2 ile en sık görüleni kateter ilişkili KDE idi. Kateter ilişkili KDE oranlarını düşürmek için santral venöz

kateter yerleştirilmesi ve kateterin bakımı için kanıta dayalı güncel kılavuzların önerilerini temel alan kurumsal protokoller oluşturulmalı, multidisipliner bir yaklaşım içinde sorumluluğu paylaşan bir ortamın geliştirilmesi amaçlanmalıdır.

14. Çalışmamızda SHİE olan hasta oranının yüksek olması ve bilhassa SHİE olan hastaların TKE olanlara göre daha mortal seyretmesi hastanelerde enfeksiyon kontrol önlemlerine uymanın önemini göstermektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması halinde, gelişen enfeksiyonların sıklığı ve mortalite oranları düşecektir.

15. *S. aureus*' a bağlı enfeksiyonların önlenmesi için sağlık kurumlarında özelleştirilmiş enfeksiyon önem ve kontrol programları geliştirilmelidir. Bu programlara tam uyumu sağlayacak eğitim stratejileri planlanarak mortalite ve morbiditeye olumlu katkılar sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline-dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Derg.* 2007;21(4):187-91.
2. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: etyoloji ve mikrobiyolojik tanısı. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi.* 1998;2(4):182-7.
3. Tünger A. *Staphylococcus aureus*: mikrobiyoloji, patogenez ve epidemiyoloji. In: Ulusoy S UG, Ünal S, editor. Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri infeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi (2. Baskı); 2012. p. 1-18.
4. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *infection control & hospital epidemiology.* 2016;37(11):1288-301.
5. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(13):1198-208.
6. Sancak B. *Staphylococcus aureus*' ta metisilin ve vankomisin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38(3):127-34.
7. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14:S19-S22.
8. Control ECfDPa. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
9. Çelik C, Zahir Bakıcı M, Gökhan Gözel M, Engin A, Kaya H. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. *Genel Tıp Dergisi.* 2013;23(4).
10. Fowler VG, Sexton DJ. Clinical approach to *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults. UpToDate Waltham, MA: Wolters Kluwer. 2013.

11. Akalın H. Sepsis: Tanımlar, Tanı, Etiyoloji ve Epidemiyolojide Yeni Gelişmeler. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2007;5.
12. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(3):208-22.
13. Paulsen J, Mehl A, Askim Å, Solligård E, Åsvold BO, Damås JK. Epidemiology and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and sepsis in a Norwegian county 1996–2011: an observational study. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):116.
14. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler Jr VG, Hellmich M, Hopkins S, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *Journal of Infection*. 2014;68(3):242-51.
15. Mylotte JM, Tayara A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clinical infectious diseases*. 2000;31(5):1170-4.
16. Bilman FB, Çiçek B. Kan Kültürlerinden İzole Edilmiş Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokok Suşlarının Seftarolin, Linezolid ve Vankomisin İn Vitro Duyarlılığının Değerlendirilmesi.
17. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik S. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of internal medicine*. 1998;244(5):379-86.
18. John E Bennett RD, Martin J Blaser. *Staphylococcus aureus* (Including *Staphylococcal Toxic Shock Syndrome*). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 2393-431.
19. Licitra G. Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(9):1553.
20. Götz F, Bannerman T, Schleifer K-H. The genera *staphylococcus* and *macrococcus*. *The Prokaryotes: Volume 4: Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria*. 2006:5-75.
21. Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer K-H. *The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria: ecophysiology, isolation, identification, applications*: Springer Science & Business Media; 2013.

22. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;35(7):819-24.
23. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(1):9-17.
24. Senn L, Clerc O, Zanetti G, Basset P, Prod'hom G, Gordon NC, et al. The stealthy superbug: the role of asymptomatic enteric carriage in maintaining a long-term hospital outbreak of ST228 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MBio*. 2016;7(1):e02039-15.
25. Dündar D. Stafilokoklar. In: Topcu AW SG, Doğanay M (Ed), editor. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*. 22017. p. 1804-13.
26. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier (7th edition); 2010. p. 2543-78.
27. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New England journal of medicine*. 1998;339(8):520-32.
28. Konemann E, Allen S, Janda W. *Mycobacteria* in: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. p; 2005.
29. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *The Lancet infectious diseases*. 2001;1(3):147-55.
30. Borriello SP, Murray PR, Funke G. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections: Bacteriology*: Wiley Online Library; 2005.
31. Cengiz T, Mısırlıgil A, Aydın M. *Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi. 2004.
32. Kayser FH, Bienz, K.A., Eckert, J. ve Zinkernagel, R.M. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. (Anğ Küçükler, M., Tümbay, E., Anğ Ö. ve Erturan, Z. Çev.). İstanbul: Nobel yayımları; 2002.
33. Topçu A, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyolojisi* 3.Baskı: Nobel Tıp Kitabevi; 2008.

34. Cengiz AT. Staphylococcus aureus. In: Ustaçelebi Ş, editor. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. p. 339-49.
35. Koneman EW, Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Procop, G.W. ve Woods G.L. Gram positive cocci PartI: Staphylococci and related gram positive cocci. Colar Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 2005. p. 623-62.
36. H B. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2000.
37. N K. Antibiyotik direnci. Enf Derg 1 (Özel sayı 1). 2007:33-8.
38. R B. Stafilokoklar. In: E B, editor. Tıbbi Mikrobiyoloji-2. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005. p. 2-10.
39. NOVICK RP. Pathogenicity factors and their regulation. Gram-positive pathogens. 1999:392-407.
40. Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A. Staphylococcus aureus: staphylokinase. The international journal of biochemistry & cell biology. 2006;38(4):504-9.
41. Tang Y-W, Stratton CW. Staphylococcus aureus: an old pathogen with new weapons. Clinics in laboratory medicine. 2010;30(1):179-208.
42. Martin M, Paul D, Orwin M, Schlievert P. Exotoxins of Staphylococcus aureus Clin Microbiol Rev. January; 2000.
43. Murray P. RK, Kobayashi G. Staphylococcus and related organisms. Medical Microbiology 4th ed. St. Louis: Mosby Inc.; 2002.
44. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Pantón–Valentine leukocidin. Laboratory investigation. 2007;87(1):3.
45. Han JH, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of reduced vancomycin susceptibility on clinical and economic outcomes in Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(10):5164-70.
46. Enany S, Alexander LC. The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus: BoD–Books on Demand; 2017.
47. Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of Staphylococcus aureus. Toxins. 2010;2(5):1148-65.

48. Schlievert PM, Shands KN, Dan BB, Schmid GP, Nishimura RD. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic-shock syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 1981;143(4):509-16.
49. Schlievert PM, Jablonski LM, Roggiani M, Sadler I, Callantine S, Mitchell DT, et al. Pyrogenic toxin superantigen site specificity in toxic shock syndrome and food poisoning in animals. *Infection and immunity*. 2000;68(6):3630-4.
50. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(9):1265-73.
51. Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, et al. The first nationwide surveillance of antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology departments in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017;23(8):503-11.
52. Gillespie M, May J, Skurray R. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* isolated at an Australian hospital between 1946 and 1981. *Journal of medical microbiology*. 1985;19(2):137-47.
53. Stefanaki C, Ieronymaki A, Matoula T, Caroni C, Polythodoraki E, Chryssou S-E, et al. Six-year retrospective review of hospital data on antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections from a single institution in Greece. *Antibiotics*. 2017;6(4):39.
54. Jevons MP, Coe A, Parker M. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet*. 1963:904-7.
55. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI); 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2010;20.
56. Chambers HF, Hartman BJ, Tomasz A. Increased amounts of a novel penicillin-binding protein in a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to nafcillin. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76(1):325-31.
57. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(3):565-76.
58. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(suppl_1):S10-S9.

59. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resist Updat*. 1998;1(2):135-50.
60. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2017. Contract No.: 1.
61. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0 [Internet]. 2019 [cited 2019-01-01]. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
62. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2014;22(1):42-7.
63. Chang F-y, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Macdonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia—recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine* 82: 333–339. 2003.
64. Cockerill F, Wikler M, Alder J, Dudley M, Eliopoulos G, Ferraro M, et al. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. *Clin Lab Stand Inst*. 2012;32:M07-A9.
65. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(2):193-200.
66. Mavros MN, Tansarli GS, Vardakas KZ, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis and meta-regression. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;40(6):496-509.
67. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering Jr RC, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adults: Summary of Consensus Recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2009;29(11):1275-9.

68. Song K-H, Kim M, Kim CJ, Cho JE, Choi YJ, Park JS, et al. Impact of vancomycin MIC on treatment outcomes in invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(3):e01845-16.
69. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover F. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1997;40(1):135-6.
70. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(7):517-23.
71. Walsh TR, Bolmström A, Qwörnström A, Ho P, Wootton M, Howe RA, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(7):2439-44.
72. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet*. 1997;350(9092):1670-3.
73. Neoh H-m, Hori S, Komatsu M, Oguri T, Takeuchi F, Cui L, et al. Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2007;6(1):13.
74. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23(1):99-139.
75. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *The American journal of medicine*. 1998;104(5):7S-10S.
76. Cui L, Iwamoto A, Lian J-Q, Neoh H-m, Maruyama T, Horikawa Y, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(2):428-38.

77. Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(8):1563.
78. Noble W, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS microbiology letters*. 1992;93(2):195-8.
79. Walters MS, Eggers P, Albrecht V, Travis T, Lonsway D, Hovan G, et al. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Delaware, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015;64(37):1056-.
80. Holmes NE, Johnson PD, Howden BP. Relationship between vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, high vancomycin MIC, and outcome in serious *S. aureus* infections. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(8):2548-52.
81. Tiwari HK, Sen MR. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious diseases*. 2006;6(1):156.
82. Zarifian A, Setayesh Y, Askari E, Amini A, Rahbar M, Naderinasab M. Inducible clindamycin resistant *Staphylococcus aureus* in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Bacteriology*. 2015;4(1-2):43-52.
83. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52(3):405-11.
84. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;162(1):103-8.
85. Moise PA, North D, Steenbergen JN, Sakoulas G. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(10):617-24.
86. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *The American journal of medicine*. 2007;120(10):S28-S33.

87. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(12):2149-52.
88. Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;46(3):278-89.
89. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*. 2010;23(2).
90. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(3):831-6.
91. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(7):653-65.
92. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, Parlak M, Gültepe B, Kalaycı Y. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(2):240-8.
93. Özel Y, Büyükgengin KB, Yavuz MT. Klinik Örneklerden İzole Edilen Metisiline Dirençli Ve Duyarlı *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilinin Araştırılması. 2017.
94. Oksuz L, Gurler N. Susceptibility of clinical methicillin-resistant *Staphylococci* isolates to new antibiotics. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2013;7(11):825-31.
95. Sancak B, Yagci S, Gür D, Gülay Z, Ogunc D, Söyletir G, et al. Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):583.
96. Cesur S, Irmak H, Simşek H, Cöplü N, Kılıç H, Arslan U, et al. Evaluation of antibiotic susceptibilities and VISA-VRSA rates among MRSA strains isolated from

hospitalized patients in intensive care units of hospitals in seven provinces of Turkey. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2012;46(3):352-8.

97. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(6):2398-402.

98. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(7):2582-6.

99. Van Hal S, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(6):755-71.

100. Roberts MC. Environmental macrolide–lincosamide–streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2011;2:40.

101. GÜR D. Bakterilerde Antimikrobiyal İlaçlara Karşı Direnç. *Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics*. 2017;10(1):20-5.

102. Dholakia N, Rolston KV, Ho DH, LeBlanc B, Bodey GP. Susceptibilities of bacterial isolates from patients with cancer to levofloxacin and other quinolones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(4):848-52.

103. Coombs GW, Nimmo GR, Daley DA, Le TT, Pearson JC, Tan H-L, et al. Australian *Staphylococcus aureus* sepsis outcome programme annual report, 2013. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. 2014;38(4):E309-E19.

104. Bouchiat C, Curtis S, Spiliopoulou I, Bes M, Cocuzza C, Codita I, et al. MRSA infections among patients in the emergency department: a European multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016:dkw431.

105. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, Ubukata K, Konno M. Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus* *norA* gene, which confers resistance to quinolones. *Journal of bacteriology*. 1990;172(12):6942-9.

106. Fournier B, Hooper DC. Mutations in Topoisomerase IV and DNA Gyrase of *Staphylococcus aureus*: Novel Pleiotropic Effects on Quinolone and Coumarin Activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42(1):121-8.

107. Cui J, Liu Y, Wang R, Tong W, Drlica K, Zhao X. The mutant selection window in rabbits infected with *Staphylococcus aureus*. *The Journal of infectious diseases*. 2006;194(11):1601-8.
108. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, Van Hal SJ, editors. *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: vancomycin and beyond*. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
109. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA internal medicine*. 2013;173(21):1970-8.
110. Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187(9):1452-9.
111. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(2):362-86.
112. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, Perencevich EN, Livorsi DJ, Diekema DJ, et al. Association of evidence-based care processes with mortality in *staphylococcus aureus* bacteremia at veterans health administration hospitals, 2003-2014. *JAMA internal medicine*. 2017;177(10):1489-97.
113. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *The Lancet infectious diseases*. 2011;11(1):30-8.
114. Control. ECfDPa. Antimicrobial resistance surveillance in Europe in 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015 [Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistanceeurope-2014.pdf>.
115. Şardan Y, Oku F, Batir E, Kabasakal E, Doluküp İ, Kösekahya A. Ulusal hastane enfeksiyonları surveyans ağı özet raporu 2015. Sağlık Bakanlığı veri raporu. 2016;1:17-20.

116. Aktaş E, Mengeloğlu F, Külah C, Cömert F. Evaluation of reduced susceptibility to vancomycin among MRSA strains isolated from clinical specimens. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2010;44(2):339-41.
117. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu Ş, Haşçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(3):519-23.
118. Prevention CfDca. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network report, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 2015 [updated 20 Mart 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/eip/pdf/2015-MRSA-Report-P.pdf>.
119. Chang H-J, Hsu P-C, Yang C-C, Siu L-K, Kuo A-J, Chia J-H, et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital-based retrospective study. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;67(3):736-41.
120. Diekema D, Pfaller M, Schmitz F, Smayevsky J, Bell J, Jones R, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(Supplement_2):S114-S32.
121. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama*. 2005;293(24):3012-21.
122. Worth LJ, Bull AL, Spelman T, Brett J, Richards MJ. Diminishing surgical site infections in Australia: time trends in infection rates, pathogens and antimicrobial resistance using a comprehensive Victorian surveillance program, 2002–2013. *infection control & hospital epidemiology*. 2015;36(4):409-16.
123. Mimos O, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection

(CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2069-77.

124. Lee MS, Walker V, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a network of community hospitals: a prospective multicenter study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013;34(7):657-62.

125. Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):322-36.

126. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(9):1230-9.

127. Hoen B, Duval X. Infective Endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(15):1425-33.

128. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet*. 2010;375(9717):846-55.

129. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9971):875-82.

130. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45.

131. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clinical microbiology and infection*. 2013;19(6):492-500.

132. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):603-61.

133. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2014;59(2):e10-e52.

134. McClain SL, Bohan JG, Stevens DL. Advances in the medical management of skin and soft tissue infections. *Bmj*. 2016;355.

135. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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*. 2011;52(3):e18-e55.
136. Eggimann P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. *Microbes and infection*. 2004;6(11):1033-42.
137. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sgaard M, Kennedy K, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clinical microbiology and infection*. 2013;19(5):465-71.
138. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *Jama*. 2014;312(13):1330-41.
139. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of internal medicine*. 2003;163(17):2066-72.
140. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, 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):1-45.
141. Cosgrove SE, Fowler Jr VG. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(Supplement_5):S386-S93.
142. Baddour L, Wilson W, Bayer A, Fowler Jr V, Tleyjeh I, Rybak M, et al. on behalf of the American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. *Circulation*. 2015;132:00-.
143. Salgado-Pabón W, Breshears L, Spaulding AR, Merriman JA, Stach CS, Horswill AR, et al. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio*. 2013;4(4):e00494-13.
144. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task

force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2015;36(44):3075-128.

145. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435-86.

146. Councils E. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2015;36:3075-123.

147. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(5):348-54.

148. Aguilar J, Urday-Cornejo V, Donabedian S, Perri M, Tibbetts R, Zervos M. *Staphylococcus aureus* meningitis: case series and literature review. *Medicine*. 2010;89(2):117-25.

149. Pintado V, Meseguer M, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2002;21(12):864-8.

150. Pedersen M, Benfield TL, Skinhoj P, Jensen AG. Haematogenous *Staphylococcus aureus* meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC infectious diseases*. 2006;6(1):49.

151. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Gil A, García-Lechuz JM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases. *Medicine*. 2012;91(1):10-7.

152. Grewal S, Hocking G, Wildsmith J. Epidural abscesses. *British journal of anaesthesia*. 2006;96(3):292-302.

153. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Reviews of Infectious Diseases*. 2016;63(3):300-9.

154. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(5):415-27.
155. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, Sotgiu G, Dore S, Rodriguez AH, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(12):1364-76.
156. Davis J. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Internal medicine journal*. 2005;35:S79-S96.
157. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton III LJ, Huddleston III PM. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015;97(10):837.
158. Espersen F, Frimodt-Møller N, Rosdahl VT, Skinhøj P, Bentzon M. Changing pattern of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*: study of cases of bacteremia in Denmark, 1959–1988. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13(3):347-58.
159. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss medical weekly*. 2005;135(17-18):243-51.
160. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(3):254. e1-. e8.
161. G U. *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu infeksiyonlar. *Gram Pozitif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi (2. Baskı); 2012. p. 41-58.
162. Concia E, Viscoli C, Del Bono V, Giannella M, Bassetti M, De Rosa GF, et al. The current role of glycopeptides in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in not neutropenic adults: the viewpoint of a group of Italian experts. *Journal of Chemotherapy*. 2018;30(3):157-71.
163. Wilson A. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *International journal of antimicrobial agents*. 1998;10(2):143-52.
164. Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, Ayem M-L, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered

- by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(5):1356-8.
165. Lamer C, De Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon J, Dombret M, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(2):281-6.
166. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(1):82-98.
167. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(5):2601-9.
168. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(10):4069-79.
169. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, Kim HY, Kim Y-S, Lee C-S, et al. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(1):317-24.
170. Bugano DDG, Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CSd, Silva E. Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Einstein (São Paulo)*. 2011;9(3):265-82.
171. Chen K-Y, Chang H-J, Hsu P-C, Yang C-C, Chia J-H, Wu T-L, et al. Relationship of teicoplanin MICs to treatment failure in teicoplanin-treated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013;46(3):210-6.
172. Simsek Yavuz S. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: When do we use it? *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017;45(4):303-7.

173. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653-65.
174. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
175. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):655-6.
176. FDA. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers 2010 [Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm220273.htm>]
177. Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, et al. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1356-63.
178. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1315-21.
179. An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of antimicrobial agents*. 2013;41(5):426-33.
180. (tedizolid) S. Sivextro® (tedizolid) [package insert]. Whitehouse Station: NJ: Merck & Co., Inc; 2017.
181. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3):470-80.
182. Chopra I. Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1(5):464-9.
183. Yang Q, Xu YC, Kiratisin P, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity among gram-positive and gram-negative organisms collected from the Asia-Pacific region as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial: Comparison of 2015 results with previous years. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89(4):314-23.

184. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC infectious diseases*. 2010;10(1):287.
185. LaPlante KL, Rybak MJ. Clinical glycopeptide-intermediate staphylococci tested against arbekacin, daptomycin, and tigecycline. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2004;50(2):125-30.
186. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):1963-71.
187. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(9):1156-63.
188. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from US hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3178-81.
189. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):791-7.
190. Prevention CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) 2020 [updated January 2020. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf.
191. Force* TADT. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
192. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
193. Zell C, Resch M, Rosenstein R, Albrecht T, Hertel C, Götz F. Characterization of toxin production of coagulase-negative staphylococci isolated from food and starter cultures. *International journal of food microbiology*. 2008;127(3):246-51.

194. Susan H SW, Jos M, Katherine K, Inge W. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual report 2019. 2019.
195. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Bakanlığı 2016.
196. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2012 Yıllık Raporu. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Bakanlığı 2012.
197. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2013 Yıllık Raporu. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Bakanlığı 2013.
198. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2014 Yıllık Raporu. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Bakanlığı 2014.
199. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi 2015 Yıllık Raporu. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Sağlık Bakanlığı 2015.
200. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clinical microbiology and Infection*. 2013;19(9):852-8.
201. Özkaya E, Tümer S, Kirişçi Ö, Çalışkan A, Erdoğan P. Son iki yılda Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2015;72(2):115.
202. Yüksekaya Ş OA, Güvenç Hİ, Kaya M, Akkaya O, Güzelant A, Kurtoğlu M. 2009-2013 Yılları Arasında Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültüründen İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarının Antimikrobiyal Ajanlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Ankem Derg*. 2017;31:1-6.
203. Zencir M, Arı A, Yılmaz N. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Ankem Derg*. 2016;30(1):18-23.
204. Peng H, Liu D, Ma Y, Gao W. Comparison of community-and healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012–2017. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-8.
205. Schaumburg F, Alabi A, Peters G, Becker K. New epidemiology of Staphylococcus aureus infection in Africa. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(7):589-96.

206. Song J-H, Hsueh P-R, Chung DR, Ko KS, Kang C-I, Peck KR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(5):1061-9.
207. Duman Y, Tekerekoğlu MS, Otlu B. Toplum ve hastane kökenli *Staphylococcus aureus* klinik izolatlarında Panton-Valentine lökositidin varlığının ve klonal ilişkisinin araştırılması. *Mikrobiyol Bül*. 2013;47(3):389-400.
208. van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(7):973-8.
209. Cunney R, McNamara E, AlAnsari N, Smyth E. Community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* septicaemia: 115 cases from a Dublin teaching hospital. *Journal of Infection*. 1996;33(1):11-3.
210. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1994;13(1):96-102.
211. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2005;26(2):166-74.
212. Selvey LA, Whitby M, Johnson B. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: is it any worse than nosocomial methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2000;21(10):645-8.
213. Harinstein L, Schafer J, D'Amico F. Risk factors associated with the conversion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation to healthcare-associated infection. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(3):194-7.
214. Gorwitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(1):1-7.
215. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(14):1436-44.

216. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*. 1988;16(3):128-40.
217. Painsil E. Pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and colonization: trends and management. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(1):75-82.
218. Weatherall SL, Chambers AB, Mermel LA. Do Bacteremic patients with end-stage renal disease have a fever when presenting to the emergency department? A paired, retrospective cohort study. *BMC Emergency Medicine*. 2020;20(1):1-8.
219. Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(2):166-74.
220. Wisplinghoff H, Seifert H, Coimbra M, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases*. 2001;33(5):733-6.
221. 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. *Journal of chemotherapy*. 2016;28(3):187-90.
222. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(2):182-9.
223. Cem Ç MZ, Mustafa GG, Aynur E, Havva K. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. *Genel Tıp Derg*. 2013;23:109-13.
224. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 4:S7-11.
225. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(1):53-9.

226. Nazik S, Cingöz E, Pahin AR, Güler S. Meticillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures change in over years. *Kocaeli Med J*. 2018;7(1):32-6.
227. Craven DE, Kollisch NR, Hsieh CR, Connolly Jr MG, McCabe WR. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with β -lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases*. 1983;147(1):137-43.
228. Gosbell IB, Duggan D, Breust M, Mulholland K, Gottlieb T, Bradbury R. Infection associated with central venous catheters: a prospective survey. *Medical journal of Australia*. 1995;162(4):210-3.
229. INDUE Y, Kohno S, Fujii T, Otsubo T, Mori N, ISHINO T, et al. Clinical evaluation of catheter-related fungemia and bacteremia. *Internal medicine*. 1995;34(6):485-90.
230. Vincent J. Acute Bacteraemia. *Textbook of Critical Care*. Eds: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Elsevier-Saunders, Philadelphia; 2005. p. 1275-83.
231. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006;12(4):345-52.
232. Cuijpers M, Vos F, Bleeker-Rovers C, Krabbe P, Pickkers P, Van Dijk A, et al. Complicating infectious foci in patients with *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus* species bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2007;26(2):105-13.
233. Venditti M, Falcone M, Micozzi A, Carfagna P, Taglietti F, Serra PF, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a retrospective case-control study. *haematologica*. 2003;88(8):923-30.
234. Sotman SB, Schimpff SC, Young VM. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with acute leukemia. *The American journal of medicine*. 1980;69(6):814-8.
235. Falcone M, Carfagna P, Cassone M, Pistella E, Pavoni G, Nofroni I, et al. *Staphylococcus aureus* sepsis in hospitalized non neutropenic patients: retrospective

clinical and microbiological analysis. *Annali italiani di medicina interna: organo ufficiale della Societa italiana di medicina interna*. 2002;17(3):166-72.

236. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clinical infectious diseases*. 1992;14(1):75-82.

237. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2005;52(2):113-22.

238. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Archives of internal medicine*. 2002;162(19):2229-35.

239. Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hemodiyaliz kateteri ile ilişkili bakteriyeminin daptomisin kilit yöntemiyle tedavisi. *Mikrobiyol Bül*. 2012;46(3):470-4.

240. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(11):996-1011.

241. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(6):e26-e46.

242. Khalif I, Quigley E, Konovitch E, Maximova I. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Digestive and Liver Disease*. 2005;37(11):838-49.

243. Chang K, Rattavong S, Mayxay M, Keoluangkhot V, Davong V, Vongsouvath M, et al. Bacteremia Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae in Vientiane, Lao PDR: A 5-Year Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;102(5):1137-43.

244. Mlknen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive value of C-reactive protein (CRP) in identifying fatal outcome and deep infections in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PloS one*. 2016;11(5).
245. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney international*. 2005;67(6):2508-19.
246. Jean G, Charra B, Chazot C, Vanel T, Terrat J, Hurot J, et al. Risk factor analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteremias. *Nephron*. 2002;91(3):399-405.
247. Kaysen GA. Serum albumin concentration in dialysis patients: Why does it remain resistant to therapy?: Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: Anemia and bone disease. *Kidney International*. 2003;64:S92-S8.
248. Gradel K, Vinholt P, Magnussen B, Pedersen C, Jensen T, Kolmos H, et al. Hypoalbuminaemia as a marker of trans-capillary leakage in community-acquired bacteraemia patients. *Epidemiology & Infection*. 2018;146(5):648-55.
249. McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for staphylococcal bacteremia. *Clinical infectious diseases*. 2013;57(12):1760-5.
250. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri M, Johnson L. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;25(3):181-5.
251. Lodise TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(10):3731-3.
252. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin Jr DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(2):190-6.
253. Conterno LdO, Wey SB, Castelo A. *Staphylococcus aureus* bacteremia: comparison of two periods and a predictive model of mortality. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2002;6(6):288-97.

254. Başaran S, Yavuz SŞ, Çopur BS, Asiye Y, Çağatay A, Öncül O, et al. Analysis of Risk Factors for Mortality in Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus Bacteraemia: Cefazolin is Associated With Better Outcome. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;82(3):131-8.
255. Kobayashi D, Yokota K, Takahashi O, Arioka H, Fukui T. A predictive rule for mortality of inpatients with Staphylococcus aureus bacteraemia: a classification and regression tree analysis. European journal of internal medicine. 2014;25(10):914-8.
256. Liao C-H, Chen S-Y, Chang S-C, Hsueh P-R, Hung C-C, Chen Y-C. Characteristics of community-acquired and health care-associated Staphylococcus aureus bacteremia in patients treated at the emergency department of a teaching hospital. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2005;53(2):85-92.
257. Robinson J, Pearson J, Christiansen K, Coombs G, Murray R. Community-associated versus healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a 10-year retrospective review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2009;28(4):353.
258. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestations of sepsis. Archives of Internal Medicine. 1987;147(11):1895-906.
259. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive care medicine. 2004;30(4):536-55.
260. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. New England Journal of Medicine. 2017;376(23):2235-44.
261. Yo C, Lee M, Hsein Y, Lee C. National Taiwan University Hospital Health Outcome and Economics Research Group: Risk factors and outcomes of afebrile bacteremia patients in an emergency department. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(4):455-9.
262. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. Critical care medicine. 2006;34(5):1297-310.

263. Synger M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
264. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine*. 2008;121(3):219-25.
265. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, et al. Prognostic utility of serum CRP levels in combination with CURB-65 in patients with clinically suspected sepsis: a decision curve analysis. *BMJ open*. 2015;5(4).
266. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study G. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care*. 2011;15(4):R169.
267. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1814-8.
268. Mölkänen T, Rostila A, Ruotsalainen E, Alanne M, Perola M, Järvinen A. Genetic polymorphism of the C-reactive protein (CRP) gene and a deep infection focus determine maximal serum CRP level in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010;29(9):1131-7.
269. Huttunen R, Hurme M, Aittoniemi J, Huhtala H, Vuento R, Laine J, et al. High plasma level of long pentraxin 3 (PTX3) is associated with fatal disease in bacteremic patients: a prospective cohort study. *PloS one*. 2011;6(3).
270. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(9):1220-5.
271. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Medicine*. 2009;35(5):909-13.

272. Big C, Malani PN. Staphylococcus aureus Bloodstream Infections in Older Adults: Clinical Outcomes and Risk Factors for In-Hospital Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(2):300-5.
273. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Daschner F, Rüden H. Mortality risk factors with nosocomial Staphylococcus aureus infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (KISS). *Infection*. 2005;33(2):50-5.
274. Malani PN, Rana MM, Banerjee M, Bradley SF. Staphylococcus aureus bloodstream infections: the association between age and mortality and functional status. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(8):1485-9.
275. Nickerson EK, Wuthiekanun V, Wongsuvan G, Limmathurosakul D, Srisamang P, Mahavanakul W, et al. Factors predicting and reducing mortality in patients with invasive Staphylococcus aureus disease in a developing country. *Plos one*. 2009;4(8).
276. Sy RW, Chawantanpipat C, Richmond DR, Kritharides L. Thrombocytopenia and mortality in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1824-5.
277. Wang J-L, Chen S-Y, Wang J-T, Wu GH-M, Chiang W-C, Hsueh P-R, et al. Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus and methicillin-susceptible S. aureus. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(6):799-806.
278. Willcox P, Rayner B, Whitelaw D. Community-acquired Staphylococcus aureus bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(1):41-7.
279. Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, Zemer-Wassercug N, Bishara J, Leibovici L, et al., editors. Thrombocytopenia in Staphylococcus aureus bacteremia: risk factors and prognostic importance. *Mayo Clinic Proceedings*; 2011: Elsevier.
280. Niemann S, Spehr N, Van Aken H, Morgenstern E, Peters G, Herrmann M, et al. Soluble fibrin is the main mediator of Staphylococcus aureus adhesion to platelets. *Circulation*. 2004;110(2):193-200.
281. Annane D, Bellissant E, Cavillon J-M. Septic shock. *The Lancet*. 2005;365(9453):63-78.

282. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.
283. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8.
284. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*. 1995;23(10):1638-52.
285. Kerrigan SW, Clarke N, Loughman A, Meade G, Foster TJ, Cox D. Molecular Basis for *Staphylococcus aureus*-Mediated Platelet Aggregate Formation Under Arterial Shear In Vitro. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(2):335-40.
286. Sullam PM, Bayer AS, Foss WM, Cheung AL. Diminished platelet binding in vitro by *Staphylococcus aureus* is associated with reduced virulence in a rabbit model of infective endocarditis. *Infection and immunity*. 1996;64(12):4915-21.
287. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation*. 1999;99(21):2791-7.
288. Sullam PM, Frank U, Yeaman MR, Tauber MG, Bayer AS, Chambers HF. Effect of thrombocytopenia on the early course of streptococcal endocarditis. *Journal of infectious diseases*. 1993;168(4):910-4.
289. Colak A, Aksit MZ, Toprak B, Yılmaz N. Diagnostic values of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and procalcitonin in early diagnosis of bacteremia. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2019;1(ahead-of-print).
290. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(4):2215-9.
291. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with

- rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(7):731-5.
292. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical care*. 2004;8(5):R291.
293. de Villota ED, Mosquera J, Rubio J, Galdos P, Balda VD, de la Serna J, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 1980;7(1):19-22.
294. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *Journal of Infection*. 2007;55(4):340-6.
295. Banada PP, Chakravorty S, Shah D, Burday M, Mazzella FM, Alland D. Highly sensitive detection of *Staphylococcus aureus* directly from patient blood. *PloS one*. 2012;7(2).