



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SEPTİSEMİLİ ÇOCUKLARDA ERKEN TAYİN YÖNTEMİ OLARAK
MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

DR. GÜL ÜLKER KARA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ
2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



SEPTİSEMİLİ ÇOCUKLARDA ERKEN TAYİN YÖNTEMİ OLARAK
MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

DR. GÜL ÜLKER KARA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SELİM ÖNCEL

Etik kurul onayı:24/10/2024 Proje No:2024/430

KOCAELİ
2025



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dolaşım Sistemi Enfeksiyonları	3
2.1.1. Tanımlar.....	3
2.2. Bakteriyemi.....	4
2.2.1. Bakteriyemi Sınıflandırılması.....	4
2.2.1.1. Kaynaklandığı Yere Göre Sınıflandırma	4
2.2.1.2. Süreye Göre Sınıflandırma	4
2.2.1.3. Etkene Göre Sınıflandırma	5
2.2.1.4. Edinilme Yerine Göre Sınıflandırma.....	5
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Risk Faktörleri	8
2.2.4. Patogenez	10
2.2.5. Bakteriyemi Kaynakları ve Etyolojide Rol Oynayan Bakteriler	11
2.3. Çocuklarda Bakteriyeminin Klinik Prezantasyonu.....	13
2.3.1. Öykü	13
2.3.2. Fizik Muayene	17
2.3.3. Laboratuvar ve Biyobelirteçler	20
2.4. Kan Kültürü	22
2.4.1. Deri Antisepsisi ve Kan Kültür Örneği Alma Yöntemi	22
2.4.2. Kan Kültür Örneğinin Alınma Zamanı.....	23
2.4.3. Kan Kültür Örneği İçin Alınacak Kan Miktarı.....	23
2.4.4. Kateterden Kan Kültürü Alma Yöntemi.....	24
2.4.5. Kontaminasyon.....	25
2.5. Kan Kültüründe Üreyen Mikroorganizmaların Klinik Önemi	26
2.5.1. Gram-pozitif Bakteriler	26
2.5.2 Gram-negatif Bakteriler.....	28
2.5.3. Mantarlar	31
2.6. Çocuklarda Gram-pozitif Bakteri Enfeksiyonlarında Antibiyotik Seçimi	32
2.7. Çocuklarda Gram-negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Antibiyotik Seçimi	34

2.8. Septisemi Tanısında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	36
2.8.1. Gerçek Zamanlı PZR	37
2.8.2. Çokhedefli (Multipleks) PZR	37
2.8.3. Nested Multipleks PCR	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Araştırmanın Yöntemi	39
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	39
3.3. Araştırmanın Etik Boyutu	40
3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem	40
3.5. Veri Toplamada Uygulanan Yöntem	40
3.6. İstatiksel Veri Analizi	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	66
ÖZET	71
ABSTRACT	72
EKLER	73
KAYNAKLAR.....	76

TEŞEKKÜR

Tez çalışma süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana destek veren ve yol gösteren tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Selim ÖNCEL başta olmak üzere Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları yandal uzmanımız Dr. Hatice Ütkü ablama,

Tezime sundukları katkılardan dolayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan Sn. Prof. Dr. Ayla GÜNLEMEZ, Sn. Prof. Dr. Ayşen UNCUOĞLU, Sn. Doç. Dr. Mehmet Baha AYTAÇ hocalarıma,

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Metin AYDOĞAN'a ve asistanlık eğitimimden uzman doktorluğa uzanan bu süreçte bilgi, tecrübe ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan çocuk kliniğimizin tüm kıymetli öğretim üyerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kocaeli Çocuk Ailesi'nin tüm uzman, asistan, hemşire ve çocuk kliniği çalışanlarına,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, sevgisini hissettiren her koşulda yanımda olan canım annem ve babama,

Yoğun asistanlık süresince desteğini hep gösteren, sabrı ve sevgisi ile yanımda olan sevgili eşim Dz. Ütğm. Hasan Kara'ya,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Gül ÜLKER KARA, Kocaeli 2025



KISALTMALAR DİZİNİ

AIOS	Akut Hastalık Gözlem Skalası
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BCID2	Kan Kültür Tanımlama Paneli 2
BUN	Kan Üre Azotu
CoNS	Koagülaz-Negatif Stafilokok
CRE	Karbapenem Dirençli Enterobakteri
CRP	C-Reaktif Protein
DİK	Disemine İntravasküler Koagülasyon
dNTP	Deoksinükleosid Trifosfat
dsDNA	Çift Zincirli DNA
ESBL	Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GBS	Grup B (b-hemolitik) Streptokok
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
İYE	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KİKDE	Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KNS	Koagülaz-Negatif Stafilokok
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MBL	Metallo-Beta-Laktamaz
MDR	Çoklu İlaç Direnci
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
OPAT	Ayaktan Parenteral Antimikrobiyal Tedavi
PAMP	Patojenle İlişkili Moleküler Paternler
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT	Prokalsitonin
PCV	Pnömonokokal Konjuge Aşı
PRR	Patern Tanıyıcı Reseptörler
PRSP	Penisiline Dirençli <i>Streptococcus Pneumoniae</i>
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
rRNA	Ribozomal Ribonükleik Asit
SHİE	Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
ssDNA	Tek Zincirli DNA
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
VRE	Vankomisine Dirençli Enterokok
WBC	Beyaz Kan Hücresi
YOS	Yale Gözlem Skalası

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Aşılama Sonrası Dönemde, Yaşa Göre Pediatrik Bakteriyeminin Olağan Enfeksiyöz Nedenleri	13
Tablo 2. Yaşa Göre Normal Yaşamsal Bulgular	19
Tablo 3. Çocuklarda Yaşa Göre Anormal Lökosit Sayıları.....	20
Tablo 4. Yaşa Göre CRP ve ESH Değerleri	21
Tablo 5. Çocuk Hastada Hastanın Ağırlığına Ve Toplam Kan Hacmine Göre Kültür İçin Önerilen Kan Hacmi.....	24
Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 7. Hasta Grupları Arasında Vital Bulgu Ölçümlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 8. Hasta Grupları Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 9. Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Hasta Gruplarında Dağılımı	44
Tablo 10. Hasta Gruplarının Kültürlerinde Direnç Genlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 11. Hasta Gruplarının Tedavi Özelliklerinin Kıyaslanması	45
Tablo 12. BCID2 Panel ve Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı	46
Tablo 13. BCID2 Panel ve Kültürde Mikroorganizma Dağılımlarının Değerlendirilmesi	46
Tablo 14. BCID2 Panelinin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri	47
Tablo 15. Saptanan Antimikrobiyal Direnç Genlerinin BCID2 ve Kültür Dağılımları	48
Tablo 16. Çalışma Grubunda Tespit Edilen Mikroorganizmaların BCID2 Panel ve Kültürde Ortalama Raporlanma Süreleri.....	49
Tablo 17. Çalışma Grubundaki Hastalarda BCID2 Panel ve Kültür Sonuçlarına Göre Tedavide Yapılan Değişimlerin Dağılımı	50
Tablo 18. Hastaların BCID2 Panel Sonucunda Tespit Edilen Mikroorganizmaya Göre Ampirik Tedavide Değişiklik Yapılmasına Dair Durumun Karşılaştırılması	51

Tablo 19. Hastaların BCID2 Panelinde Saptanan Direnç Genine Göre Ampirik Tedavide Yapılan Değişiklik Durumunun Karşılaştırılması.....	52
Tablo 20. Hastaların Kültür Sonucuna Göre Ampirik Tedavi Değişiklik Durumu ile Kültürde Saptanan Etken Dağılımının Karşılaştırılması	53
Tablo 21. Hastaların Kültürde Saptanan Direnç Profiline Göre Ampirik Tedavide Değişiklik Yapılma Durumunun Karşılaştırılması	54
Tablo 22. Hastaların BCID2 Panel ve Kültür Antibiyogram Arasındaki Bakteri Direnç Genlerinde Saptanan Farklılığın BCID2 Panel'de Saptanan Direnç Genlerine Göre Karşılaştırılması	55
Tablo 23. Hastaların Kültürde Saptanan Direnç Profili İle Mortalite Durumunun Karşılaştırılması	54
Tablo 24. Hastaların BCID2 Panel ve Kültür Sonucuna Göre Ampirik Tedavide Yapılan Değişiklik Durumlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 25. Kan Kültürü ile BCID2 Panel Raporlama Sürelerinin Karşılaştırılması.....	57
Tablo 26. Çalışma ve Kontrol Grubunun Tedavi Sürelerinin Karşılaştırılması	57



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden bir organ disfonksiyonudur. Çocuklarda sepsis yüküne ilişkin küresel tahminler, yılda 1,2 milyon vaka görüldüğünü ve ölüm oranının %1-5, ağır sepsis için %9-20 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır.^{1,2} Sepsis, çocuklardaki tüm ölümlerin %10-20'sinden sorumludur.^{3,4} Çocuklarda sepsise bağlı ölümlerin %30-50'si sepsisin fark edilmesinden sonraki ilk birkaç gün içinde gerçekleşmektedir.^{5,6} Septik şok daha da yüksek mortalite ve erken ölümle ilişkilidir; bu da başlangıçtaki tedavi yönetiminin önemini ortaya koymaktadır.

Kan kültürü, bakteriyemi etkenini tespit etmede hâlâ altın standart yöntemdir ve uygun tedavi konusunda klinisyeni yönlendirmek açısından en önemli tanı yöntemidir. Kan kültürlerinde mikroorganizmaların üreme sıklığı, enfeksiyonun şiddeti ile doğru orantılıdır. Septik şok hastalarının kan kültürlerinin yaklaşık %40'ında üreme elde edilmektedir.⁷

Kan kültüründe etken tayininde gecikme ve varlığı saptanamayan mikroorganizmalar nedeniyle hastaların mortalite ve morbidite oranlarında artmaya neden olmaktadır. Sepsiste mortalite oranının %10; septik şokta ise %40'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir. Uygun olmayan ampirik antimikrobiyal tedavinin sepsis hastalarında mortalite oranında artışa neden olduğu ve mikrobiyolojik sonuçların hızlı elde edilmesinin hayati önem taşıdığı gösterilmiştir.⁸

Mikrobiyal etiolojinin erken tespiti ve patojene özgü antimikrobiyal tedavinin başlatılması, enfeksiyon kliniğinin başarılı bir şekilde yönetilmesinde çok önemlidir. Erken tanı, en uygun tedavinin seçilmesini sağlamaktadır. Bir çok çalışmada sepsisin en önemli nedenlerinden sepsisemi tanısını daha erken koyabilmek için tam kandan çalışılan multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yönteminin, etkeni belirlemede hızlı sonuç verdiği ve bu tip moleküler yöntemlerin bakterilerin üremesini engelleyen ve geciktiren antibiyotik tedavilerinden etkilenmediği gösterilmiştir;⁹ fakat, doğrudan pozitif sinyal veren kan kültürü örneğinden multipleks PZR yönteminin çocuk hastaların tedavi yönetim süreçlerine olan katkısı henüz tam olarak ortaya koyulabilmiş değildir.

Kan kültürlerinde mikroorganizmaların tanımlanması ve duyarlılık testi için konvansiyonel yöntemler iki günden fazla bir zamana ihtiyaç gösterir ve bu süre zarfında hastalar etkisiz veya gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerine maruz kalırlar. Panel tabanlı moleküler tanı yöntemleri artık pozitif kan kültürü şişelerinin doğrudan test edilmesi için mevcut olup, geleneksel alt kültür ve fenotipik duyarlılık testlerinden daha hızlı sonuç

vermektedir. Patojenlerin daha hızlı tanımlanması ve direnç özelliklerinin belirlenmesi, uygun antimikrobiyal tedavisine daha erken başlanmasını sağlayabilir, geniş spektrumlu ajanların daha erken kesilmesini teşvik edebilir, daha iyi sonuçlara, daha az yan etkiye ve daha az antimikrobiyal direnç gelişmesine olanak sağlayabilir. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, yeni tanı yöntemlerinin hastaları ve sağlık sistemlerini nasıl etkilediğini değerlendirmek ve yeni tanı testlerini klinik uygulamayla bütünleştirme yöntemlerini belirlemek için araştırma yapılması çağrısında bulunmuştur.¹⁰ Hızlı kan kültürü tanı testlerinin klinik etkisini değerlendiren çalışmalar, gözlemsel çalışma tasarımları ve tarihsel kontrollerin kullanımı ile sınırlı kalmıştır.¹¹

BioFire® Kan Kültürü Tanımlama (BCID) 2 Paneli (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yaklaşık bir saat içinde kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla ilişkili 43 nükleik asit hedefinin (26 bakteri cinsi/türü, 7 mantar türü ve 10 direnç belirteci) eşzamanlı olarak tanımlanmasına olanak tanıyan, doğrulanmış bir testtir. BCID panellerini karşılaştıran çalışmalarda tanısal doğruluğun yüksek, sonucun alınması (patojen ve direnç geni tanımlaması) ve en etkili antimikrobiyal tedavinin başlanmasına kadar geçen sürelerin önemli ölçüde daha kısa olduğu bildirilmiştir;¹²⁻¹⁷ ancak, bu raporlar esas olarak yetişkin hastalara odaklanmıştır ve çocuklardaki verilerle ilgili çalışmalar sınırlıdır.⁵⁻¹⁰

Tüm bunları göz önünde bulundurarak, sepsisemi tanısı alan çocuk hastaların kan örneklerinden çalışılan ve pozitif sinyal veren kan kültürlerinden bakteriyel tanımlama ve duyarlılık testi için BCID2 panelinin kullanıldığı bir araştırma planladık. Araştırmamızda pozitif kan kültürü şişelerinden BCID2 paneli kullanılarak elde edilen sonuçların ve bu sonuçlardan elde edilen kazanımların sepsisemi tanılı çocuk hastalarda tedavi yönetim süreçlerine katkısını geleneksel yöntemlerle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dolaşım Sistemi Enfeksiyonları

İlgili enfeksiyonun seyri sırasında birçok bakteri, virüs, mantar ve parazit dolaşımında bulunabilir. Mikroorganizmalar dolaşımında sürekli, aralıklı ya da geçici olarak bulunabilir ve vücuttaki tüm organlarda enfeksiyona neden olabilir. Dolaşım sisteminin mikroorganizmalarca invazyonu enfeksiyon hastalıklarında önemli bir yeri teşkil eder. Dolaşım sisteminin mikrobiyal invazyonu şok, çoklu organ yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve ölüm ile sonuçlanabilir.¹⁸

2.1.1. Tanımlar

Enfeksiyon: Patojen mikroorganizmaların, konak dokularında bulunması veya dokulara invazyonu sonucu gelişen yangısal cevaptır.

Septisemi: Kan dolaşımında patojen mikroorganizmaların (bakteriler, virüsler, mantarlar) bulunmasına bağlı olarak enfeksiyona ikincil ateş, titreme, kırıklık, taşikardi, hiperventilasyon, toksisite veya bitkinlik gibi semptomların görüldüğü durumu tanımlar.¹⁹

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Patolojik mikroorganizmaların kan dolaşımına girmesi, bağışıklık sistemini uyarır ve bu uyarı, inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tetikler. Bu mediyatörler, sistemik inflamasyonun başlamasında rol oynar. Söz konusu inflamatuvar yanıt, bazı durumlarda SIRS gelişimine zemin hazırlayabilir. Ayrıca her SIRS vakası enfeksiyonla ilişkili olmayabilir; travma, cerrahi müdahaleler veya başka stres faktörleri de bu durumu tetikleyebilir.²⁰

Özetle SIRS, vücudun enfeksiyon veya enfeksiyon dışı (cerrahi, yanık, çoklu travma, doku yaralanmaları, malignite, akut inflamasyon, iske mi, reperfüzyon vb.) nedenlere bağlı olarak gelişen stres kaynaklarına verdiği abartılı savunma yanıtıdır.²¹

SIRS tanısı için en az bir anormal vücut sıcaklığı ya da lökosit (BK) sayısı olmak üzere aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının varlığı gerekmektedir.

- Ateş ($>38,5^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$),
- Hastanın yaş kriterine uygun taşikardi veya bradikardi,
- Taşipne veya mekanik ventilatör ihtiyacı,

BK sayısının yaşa göre normal değerlerin üzerinde ya da altında olması veya olgunlaşmamış nötrofil oranının %10'un üzerinde olması.^{21,22}

Sepsis: Kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyon ile beraber SIRS bulunmasıdır.²³

Septik Şok: Sepsis ile birlikte kardiyovasküler disfonksiyonun olmasıdır.^{22,23}

Bakteriyemi, viremi, fungemi: Dolaşım sisteminde sırasıyla bakterilerin, virüslerin ve mantarların bulunmasıdır.^{19,24} Kardiyovasküler sistemde bu organizmaların dolaşması hastada semptom verebilir ya da vermeyebilir. Eğer hastada herhangi bir belirti yoksa bu “sessiz” ya da “subklinik” olarak nitelendirilir. Buna karşın septisemi denilen ateş, titreme, bitkinlik, taşikardi, hiperventilasyon ve toksisite ile kendini belli eden bir durum görülebilir. Semptomlar mikrobiyal toksin veya inflamatuvar hücrelerin ürettiği sitokinlerin salınımına bağlıdır.¹⁹

Bakteriyemi çoğu kez hastanede yatış, invaziv girişimler veya çeşitli müdahaleler ile ilişkilidir;²⁴ fakat bakteriyemilerin üçte birinde organizma kaynağı belirlenemez.¹⁹

Bakteriyemi genellikle sistemik fizyolojik cevap sonrası oluşan sepsis, ağır sepsis ve septik şok gibi durumlar ile sonuçlanır.²⁴

2.2. Bakteriyemi

2.2.1. Bakteriyemi Sınıflandırılması

2.2.1.1. Kaynaklandığı Yere Göre Sınıflandırma

Bakteriyemiler kaynaklandığı yere göre “primer” ve “sekonder” olarak sınıflandırılır. Primer bakteriyemi, enfekte kalp kapakları ya da intravenöz kateter gibi endovasküler bir kaynaktan ortaya çıkarken sekonder bakteriyemi, bakterinin ekstrasvasküler kaynaklı bir enfeksiyon odağından çıkarak kana dolaşımına geçmesi sonucu ortaya çıkar.^{24,25} Kaynak saptanamadığı durumda ortaya çıkan bakteriyemi ise, kaynağı bilinmeyen bakteriyemi olarak adlandırılır, bunların prognozu primer ve sekonder bakteriyemiye göre daha kötüdür.²⁴⁻²⁶

2.2.1.2. Süreye Göre Sınıflandırma

Bakteriyemi süresine göre geçici, intermittan veya devamlı olarak sınıflandırılabilir.^{18,19,24,27} Toplanan kan kültürleri, sıklığına, alım zamanına, sayısına ve hastanın bakteriyemi tipine bağlı olarak, pozitif sonuç verebilir ya da vermeyebilir.²⁴

Geçici bakteriyemi: Kendiliğinden oluşabileceği gibi, normal flora ile kolonize olan ağız, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem gibi bazı vücut bölgelerine müdahale sonucu da oluşabilir.^{18,19,27} En sık rastlanan bakteriyemi tipidir.²⁸

İntermittan bakteriyemi: Aynı hastada, aynı mikroorganizma ile bakteriyemi meydana gelmesi, bakteriyeminin temizlenmesi ve bir süre sonra tekrarlamasıdır. Karın içi enfeksiyonlar gibi kapalı alan enfeksiyonları ile ilişkilidir; ancak pnömoni veya osteomyelit gibi fokal enfeksiyonlar sırasında da meydana gelebilir.²⁸

Devamlı bakteriyemi: En çok enfektif endokardit ile karakterizedir; ancak süpüratif tromboflebit, enfekte mikotik anevrizmalar gibi endovasküler enfeksiyonların seyrinde, ayrıca tifo ve brücellozun erken dönemlerinde de görülebilir.²⁸

2.2.1.3. Etkene Göre Sınıflandırma

Bakteriyemi, kan dolaşımına invaze olan spesifik patojen ya da genel mikroorganizmalara göre, gram-pozitif bakteriyemi, gram-negatif bakteriyemi veya anaerobik bakteriyemi olarak sınıflanabilir. Bu şekilde sınıflandırılma, bakteriyeminin kökeni için ipucu sağlayabilir ve organizmalar çoğalmadan önce bile tedaviye yol gösterebilir.²⁴

2.2.1.4. Edinilme Yerine Göre Sınıflandırma

Toplumdan edinilmiş bakteriyemi, toplumda yaşayan bireylerde oluşurken, hastane kaynaklı bakteriyemi, hastanede yatan ya da devamlı olarak bakım merkezlerinde yaşayan hastalarda görülür.^{19,24,29} Hastane kaynaklı bakteriyemi, hastaneye girişten en az 72 saat sonra bakteriyeminin oluşması olarak tanımlanmaktadır.^{24,29}

Aynı hastadan alınan bir ya da daha fazla kan kültürünün en az birinden mikroorganizmanın izolasyonu, bakteriyemik epizot olarak tanımlanır. Bir önceki pozitif olan kan kültüründen 48 saat sonra elde edilen yeni pozitif kan kültürü, yeni bakteriyemik epizot olarak değerlendirilir.³⁰

Bir bakteriyemik epizotta kan kültüründe birden fazla mikroorganizmanın saptanması ise polimikrobiyal bakteriyemi olarak değerlendirilir. Hastadan alınan kan kültüründeki üreme klinik olarak da anlamlı ise bu gerçek bakteriyemi olarak tanımlanır. Gerçek bakteriyemi saptanan hastalarda genellikle sekiz saatten daha uzun süren ateş ve lökositoz gibi enfeksiyon lehine bulgular saptanır.³⁰

Eğer hastadan alınan kan kültürü örneğinde saptanan mikroorganizma ile hastanın kliniği uyumlu değilse ya da alınan çok sayıda kan kültürü örneklerinden sadece birinde üreme varsa, bu kontaminasyon ya da psödobakteriyemi olarak değerlendirilebilir.³¹

Yalancı pozitif kan kültürleri gereksiz antibiyotik tedavisine, hastanede kalış süresinin uzamasına ve yapılan laboratuvar tetkiklerinin artmasına neden olmaktadır.³¹

Kan kültürü uygun koşullarda alındığı halde kontaminasyon görülebilir. Bu nedenle pozitif kan kültürleri kontaminasyon açısından değerlendirilirken anamnez, fizik muayene, vücut sıcaklığı, lökosit sayısı ve enflamasyon belirteçlerinin dikkate alınması gereklidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Bacillus pyocyoneus (şimdiki adı *Pseudomonas aeruginosa*) ile oluşan ilk bakteriyemi vakası Brill tarafından 1899 yılında raporlanmıştır. On yıl sonra 40'tan daha az vaka ve takip eden beş yıl boyunca 30'dan daha az vaka bu sayıya ilave olmuştur. 1950-2003 yılları arasında sepsiseminin mortalite oranı yaklaşık 40 kat artarak ölüm nedenleri arasında 10. sıraya tırmanmıştır.²⁴

Bakteriyemi, çocuklarda mortalite ve morbidite ile önemli ölçüde ilişkilidir. Birleşik Krallık'ta pnömokok aşısının uygulanmasından hemen önce, çocukluk çağı ölümlerinin %20'si enfeksiyon kaynaklı olup, sepsisemi en sık belgelenen ölüm nedeni olarak kaydedilmiştir.³²

Akut ateşli hastalıkla başvuran küçük çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyon görülme oranı yaklaşık %7'dir. Beş yaşından küçük ateşli çocuklarda bakteriyemi, her 250 çocuktan 1'inde görülmekte olup tanınması zor olabilir.³³

Birleşik Krallık'ta çocuklarda bakteriyemi etiyolojisi, aşılama programının genişlemesiyle önemli ölçüde değişim göstermiştir. Aşı ile önlenabilir enfeksiyonların insidansı azalırken, gram-negatif enfeksiyonların insidansı artmıştır.³⁴

Pediyatrik popülasyonda bakteriyemi insidansı üzerindeki en önemli etkenlerden üçü hastanın yaşı, aşı kapsamı ve invaziv müdahalelerdir.³⁴

Bildirilen bakteriyemi oranları küçük çocuklarda daha yüksektir; bu da bağışıklık istemlerinin nispeten olgunlaşmamış olmasının yanı sıra kardeşlerle temas derecelerini ve buna bağlı olarak patojenlere maruz kalma durumlarını yansıtır olabilir.³⁵ Watson ve arkadaşları³⁶

bakteriyemi insidanslarında yaşa bağlı farklılıklar olduğunu ve en yüksek oranın, beş-dokuz yaş (22/100.000) ve 10-14 yaş (20/100.000 nüfus) ile karşılaştırıldığında 1-11 aylık bebeklerde (156/100.000) en yüksek oran ile insidans oranlarında yaşa bağlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur.

Martin ve ark.³⁷, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* (Hib) kaynaklı en yüksek septisemi ve menenjit yükünün (septisemi ve menenjit) bebeklerde (<1 yaş) olduğunu tespit etmişlerdir.

Aşı kapsamının artırılması, aşıyla önlenebilir bu üç etkene bağlı bakteriyemi oranlarında düşüşe neden olmuştur. Martin ve arkadaşları, Hib aşısının kullanılmaya başlanmasından sonraki iki yıl içinde Hib enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış sayısında %94'lük bir azalma olduğunu (yılda 100.000 çocuk başına 6,72'den 0,39'a) göstermişlerdir. *N. meningitidis* serogrup C septisemi insidansı, aşının uygulanmaya başlamasından sonra 34,54'ten 12,40'a düşerken, pnömokoksik septisemi 2006 yılında 100.000 çocuk başına 2,81 iken, konjuge pnömokok aşının (PCV7) uygulanmaya başlamasından sonra 2011 yılında 1,12'ye düşmüştür.³⁷ Bununla birlikte, diğer organizmalara bağlı nozokomiyal enfeksiyonlarda bir artış olmuştur. Bu durum, hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde invaziv prosedürlerin (örn. intravenöz kateterler ve entübasyon) kullanımının artmasının bir sonucu olabilir.^{38,39}

ABD'den gelen son bölgesel veriler, zamanında doğan bebeklerde bakteriyemi epidemiyolojisinin değişmekte olduğunu göstermektedir. *Escherichia coli*, 90 günden küçük ateşli bebeklerde bakteriyeminin en yaygın nedeni olarak Grup B streptokokların (GBS) yerini almıştır. GBS, ABD'de bu yaş grubundaki bakteriyemilerin yalnızca yaklaşık %16'sını oluşturmaktadır.⁴⁰

Son yıllarda çocuklarda *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) ve gram-negatif bakterilerin neden olduğu bakteriyemi vakalarında artış görülmüştür. Birleşik Krallık Antibiyotik Direnci Uzman Danışma Komitesi (SACAR) pediatrik verilerine göre, 1992-2005 yılları arasında *S. aureus* bakteriyemi vakalarında %56'lık bir artış yaşanmıştır. Ayrıca, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kaynaklı bakteriyemi oranlarında da değişiklikler olmuştur. 2002 yılında MRSA kaynaklı bakteriyemi oranı %11,5 olarak belirlenirken, bu oran 2007 yılında %7,8'e düşmüştür. KNS'ler, tüm yaş gruplarında en fazla izole edilen bakteriler arasında yer almakta olup, 1992 yılında 632 vaka görülürken, 2005 yılına gelindiğinde bu sayı 1339'a yükselmiştir. Bununla birlikte, *E. coli* bakteriyemi vakaları da 1998-2007 yılları

arasında %34 oranında artmıştır. Bu veriler, özellikle KNS ve gram-negatif bakterilerdeki artışın, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların yaygınlaştığına işaret etmektedir.⁴¹

Ekonomisi gelişmekte olan ülkelerde epidemiyoloji, aşı kapsamı, sağlık kurumlarına erişim ve antibiyotik kullanımındaki farklılıklar nedeniyle önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada 12 yaşından küçük çocuklarda bakteriyemi incelenmiştir. İzole edilen baskın organizma *Salmonella typhi* (%33) olmuş, bunu KNS (%20,8), *S. aureus* (%18,8) ve enterobacteriaceae (örn. *E. coli*) izlemiştir. Düşük gelirli gruplarda, yüksek gelirli gruplara göre daha yüksek bakteriyemi oranları görülmektedir.⁴²

Uslan ve ark.⁴³ yaptığı çalışmada insidans 100.000 kişide 154 olarak saptanmış olup bunun %80'inin nozokomiyal kaynaklı olduğu bulunmuştur. Bu araştırmada da en sık izole edilen iki patojen *E. coli* (%25,1) ve *S. aureus* (%16,6) olarak saptanmıştır. Türkiye'de Çiçek ve ark.⁴⁴ bir yıllık prospektif çalışmasında kan kültürü pozitifliği %19,4 olarak saptanmıştır. Bunların %79,1'inde gram pozitif, %16,7'sinde gram negatif ve %4,2'sinde mantar üremesi olmuştur.

Sonuç olarak bakteriyemi konusunda yapılan çalışmalarda epidemiyolojik verilerde popülasyonun özelliğine, konağın bağışıklık durumuna, hastane türüne, coğrafik dağılıma, nozokomiyal ya da toplumsal kökene, bağışıklık dizgesi baskılanmış hastalarla veya sağlıklı konakla çalışılmasına, çalışmanın yapıldığı ülke ve hastanenin koşullarına göre farklı oranlar ortaya çıkmaktadır.

2.2.3. Risk Etmenleri

Çocuklarda bakteriyemi insidansını etkileyen en önemli etmenlerden biri de hastanın yaşıdır. En yüksek bakteriyemi oranları, bağışıklık dizgesi henüz tam gelişmemiş olan küçük çocuklarda ve bebeklerde görülmektedir. Özellikle 1-11 aylık bebeklerde bakteriyemi insidansı, 5-9 yaş arasındaki çocuklara kıyasla çok daha yüksektir.³⁶

Yenidoğan döneminde bakteriyemi açısından risk etmenleri arasında maternal enfeksiyonlar, erken doğum (<37 hafta), düşük doğum ağırlığı (<2500 g), doğum sırasında maternal ateş (>38°C), uzamış membran rüptürü (18 saat ve üzeri), fetal distres ve maternal B grubu streptokok kolonizasyonu bulunmaktadır.^{46,47}

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde intravenöz kateter yerleştirilmesi, entübasyon gibi invaziv işlemlerin kullanımının artması sağlık hizmeti ile ilişkili bakteriyemi riskini arttırmış

ve bunun sonucu olarak *S. aureus* ve gram-negatif bakterilere bağı bakteriyemilerin sıklığı yükselmiştir.^{38,39}

Primer bağışıklık yetmezliği (B hücre defektleri, T hücre defektleri veya fagositik defektler) ve sekonder bağışıklık yetmezliği (örn. HIV enfeksiyonu, maligniteler, yanıklar, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, kemoterapi) olan çocuklarda bakteriyemi riski artmıştır. B hücre defekti olan çocuklarda özellikle kapsüllü bakterilere (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*); konjenital aspleni, dalak disfonksiyonu ve hemoglobinopatileri (örneğin, orak hücre anemisi) olan çocuklarda ise kapsüllü bakterilere ve *Salmonella* türlerine karşı ciddi enfeksiyon riski yüksektir.⁴⁸

Kemoterapi gören kanserli veya malign hastalığı olan çocuklarda enfeksiyonla ilişkili başlıca anormallik nötropenidir. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının <1000 hücre/mm³ olmasıyla tanımlanır.⁴⁹ Nötropenik yetişkinlerde ve çocuklarda, bakteriyemili hastaların oranı yaklaşık %20'dir (%8-36). Nötropenik bir çocuğu değerlendirirken, bakteriyemi ile önemli ölçüde bağlantılı faktörler arasında ateşli nötropeni süresi, ateşle birlikte malignitenin kemik iliği tutulumu, klinik odak yokluğu (örneğin, üst solunum yolu viral enfeksiyonu) ve daha önce ciddi bir bakteriyel enfeksiyon atağı geçirip geçirilmediği dikkate alınmalıdır. En yaygın enfeksiyon nedenleri gram-pozitif organizmalardır (viridans tipi streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve *S. pneumoniae*); ancak gram-negatif bakterilerin (örn. *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae ve *Acinetobacter spp.*) prevalansı artmaktadır.⁴⁹⁻⁵¹

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi normal florayı baskılar ve kolonizasyonu arttırır. Steroidler ve antikanser kemoterapitikler gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar hastalar için bakteriyemi açısından risklidir.^{19,24} Steroidler hücresel immüniteyi değiştirerek hücre içi mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskini arttırırken, sitotoksik ilaçlar granulositopeni yaparak piyojenik bakteri ve mantara bağlı sepsis riskini arttırmaktadır.⁴⁵

Üriner, gastrointestinal ve biliyer sistem ameliyatları yerleşik floranın yayılımını engellemekle görevli olan mukozal bariyerlerin bozulmasından dolayı bakteriyemi ile sonuçlanabilir.¹⁹

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hijyen koşullarının yetersiz olması, sağlık hizmetlerine erişim güçlükleri ve antibiyotik kullanımındaki uygunsuzluklar bakteriyemi riskini artıran önemli faktörlerdir.¹ Bunlara ek olarak, beslenme koşullarının yetersizliği, düzgün beslenememe de bakteriyemi riskini arttırmaktadır.⁵²

Sonuç olarak, çocuklarda bakteriyemi için belirlenen risk faktörleri arasında yaş, aşılanma durumu, sağlık hizmeti ile ilişkili etmenler, yenidoğan dönemi özellikleri, bağışıklık yetmezliği, altta yatan komorbiditeler, geçirilen cerrahi operasyonlar, kullanılan ilaç tedavileri, sosyoekonomik koşullar, yetersiz ve kötü beslenme gibi risk etmenleri bulunmaktadır. Bu risk etmenlerinin bilinmesi ve erken tanı koyulması, bakteriyemiye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

2.2.4. Patojenez

Konak savunma düzeneği, enfeksiyonlara karşı ilk koruyucu engeli oluşturan doğal bağışıklık ve sonrasında savunmaya daha yavaş ancak daha özgül ve etkili savunma sağlayan edinsel (adaptif) bağışıklıktan oluşmaktadır.⁵³ Doğal bağışıklığın ilk aşamasını oluşturan, epitelyal bariyerdir. Bunu geçen mikroorganizma, vücutta bir dizi konak savunma düzeneğinin tetiklenmesine neden olur. Mikroorganizmanın dolaşımına girmesiyle başlayan bağışıklık yanıtı, doğal ve edinsel immün dizgelerin beraber çalışması ile giden bir süreçtir. Bu süreç, mikroorganizmanın tanınması, yok edilmesi ve immünolojik hafızanın oluşturulması aşamalarını içerir.

Etken kan dolaşımına girdiğinde patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler), konakçı hücreler üzerindeki patojen tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından tanınır.⁵³ Özellikle Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) bu tanımada kritik rol oynar.⁵⁴ Tanıma, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder, bu da tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açar.⁵⁴ Dalak, dolaşımdaki kanı filtreleyerek ve burada bulunan makrofajlar aracılığıyla bakterileri tanıyarak bu süreci destekler. Karaciğer, Kupffer hücreleri ile bakteri ve toksinleri temizleyerek erken bağışıklık yanıtını güçlendirir.^{53,54}

Salgılanan sitokinler, vasküler endotelyumda adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak nötrofillerin ve monositlerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisini sağlar. Nötrofiller, fagositoz yoluyla bakterileri sitozölüne alır ve reaktif oksijen türleri (ROS) ile lizozomal enzimler kullanarak bakterileri öldürür. Dalak yapısında bulunan lenfositler aracılığıyla inflamatuvar yanıtı düzenlerken karaciğer C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz proteinlerinin sentezini artırarak inflamasyonu destekler.^{53,54}

Kompleman sistemi, karaciğer tarafından sentezlenen proteinler aracılığıyla klasik, alternatif ve lektin yolları üzerinden aktive olur. Bu sistem, bakterilerin opsonizasyonunu

artırarak fagositik hücrelerin bakterileri daha etkili bir şekilde tanınmasını sağlar. Ayrıca, kompleman kaskadı, bakteriyel hücre zarlarını lizise uğratarak doğrudan yok eder.^{55,56}

Makrofajlar ve dendritik hücreler, fagosit ettikleri bakteriyel antijenleri işleyerek majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri aracılığıyla T hücrelerine sunar. Dalak, bu süreçte önemli bir merkezdir; burada T ve B lenfositlerinin aktivasyonu ve klonal genişlemesi gerçekleşir. Yardımcı T hücreleri (CD4+ T hücreleri), B hücrelerini etkinleştirerek özgül antikor üretimini teşvik eder (57). Sitotoksik T hücreleri (CD8+ T hücreleri), enfekte hücreleri tanıyıp yok edebilir.⁵⁷

Bağışıklık sistemin tüm bu savunma mekanizmaları bakteriyemiye karşı başarısız olursa, SIRS ortaya çıkar ve bu durum, mikrovasküler anormalliklere ve endotel hasarına neden olur. SIRS kontrol altına alınmazsa septik şok, çoklu organ yetmezliği ve DİK ile sonuçlanır.⁵⁸

2.2.5. Bakteriyemi Kaynakları ve Etyolojide Rol Oynayan Bakteriler

Bakteriyemiye sebep olan enfeksiyon odakları intravasküler ve ekstrasvasküler olarak ikiye ayrılabilir.^{27,59} İntravasküler enfeksiyonlar enfektif endokardit, mikotik anevrizma, süpüratif tromboflebit ve intravasküler kateter ilişkili bakteriyemileri kapsar. Bu enfeksiyonlarda organizmalar, vasküler sistem içinde kan akımında sürekli olarak bulunurlar.^{18,27} Enfektif endokardit ile ilişkili organizmalar yaygın olarak viridans streptokok, *S. aureus* ve protez kalp kapaklarında KNS'dir.^{18,19,24}

Kateter ile ilişkili bakteriyemide en yaygın etiyolojik ajanlar ciltte bulunan organizmalardır.^{19,24} Kateter ile ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonları, tüm semptomatik bakteriyemilerin %19'unu oluşturur.^{24,60} İnfüzyon ile ilişkili bakteriyemiler *P. aeruginosa* ve *E. cloacae* gibi gram-negatif organizmalar ile oluşur.^{19,24} Klinik yönden önemli bakteriyemi vakalarının birçoğu, ekstrasvasküler odaktaki enfeksiyon sonucu oluşmaktadır.

Ekstrasvasküler kökenli bakteriyemi oluşma olasılığı enfeksiyonun yerine, şiddetine ve etken organizmaya bağlıdır. Çocuklarda bakteriyemi ile ilgili yaygın klinik sendromlar pnömoni, sepsis, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları ve akut osteoartiküler enfeksiyonlardır.⁴⁸

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında *S. pneumoniae* ya da *N. meningitidis*'in neden olduğu akut bakteriyel menenjit, genellikle geçici bakteriyemiye neden olur.²⁴ Bakteriyel menenjit ile sağlık kurumuna götürülen, bakteriyemik çocukların oranı %4-19 olarak bildirilmiştir.⁶²⁻⁶⁵ Menenjitli çocuklarda değişmez bir şekilde bakteriyemi görülür.⁶¹

Menenjitte, üç aydan küçük bebeklerde en yaygın bakteriyel patojen B grubu streptokok iken, daha büyük çocuklarda baskın patojen *S. pneumoniae*'dir.⁴⁸

Pnömoni çocuklarda bakteriyemi prevalansı düşüktür; sadece %1-3,2 olduğu bildirilmiştir.⁶⁶⁻⁶⁸ Myers & Shah'ın⁶⁸ çalışmalarında bakteriyemi ile başvuran pnömoni tanısı alan vakaların çoğunda, efüzyon veya ampiyemin radyografik kanıtına rastlanmıştır. Sağlık kurumuna pnömoni komplikasyonları (örn. efüzyon, ampiyem, nekrotizan pnömoni, akciğer apsesi) ile getirilen çocuklarda bakteriyemi prevalansı, komplike olmayan pnömoniye kıyasla daha yüksektir.^{67,68} *S. pneumoniae*, bakteriyemili çocuklarda en sık rastlanan etken organizmayken (%60-73,1), bunu metisiline duyarlı *S. aureus* (%7-30) ve MRSA (%7-11) izlemektedir.⁶⁸

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) term bebeklerin yaklaşık %1'inde, 2-24 aylık çocukların %7'sinde ve 2-19 yaş arası çocukların %8'inde meydana gelir.⁶⁹⁻⁷¹ İYE ile getirilen çocuklarda bakteriyemi prevalansı %4-17,3'dir.⁶⁹⁻⁷⁴ Üriner sistemde anatomik anormallik varlığı (örn. vezikoüreteral reflü, idrar yolu tıkanıklığı, çift toplayıcı sistem ve hidronefroz) daha yüksek bir kan kültürü pozitifliği oranı ile ilişkilidir.^{70,73,74} Bu nedenle, atipik bir İYE'yi takiben üriner sistem görüntülenmesi önerilmektedir.⁷⁴ Bakteriyemik epizodların çoğunun nedeni *E. coli*'dir.^{70,73,74}

Çocuklarda akut kemik enfeksiyonları sıklıkla bakteriyemi sonucu ortaya çıkar.^{75,76} Kemğin metafizi, zengin kanlanması nedeniyle en sık etkilenen bölgedir. Organizmalar ayrıca bir apse veya enfekte olmuş bir yaradan doğrudan sinoviyal membrana da ulaşabilir.^{75,76} Kemik ve eklem enfeksiyonlarında bakteriyemi oranı, yayımlanmış çalışmalarda değişiklik göstermekte olup %17 ila 35 arasında değişmektedir.⁷⁷⁻⁸² *S. aureus*, açık ara en sık görülen etken (%70-90) olup, bunu *S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* izlemektedir.⁴⁸

Cilt enfeksiyonlarında hastaların %2'sinde *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *Streptococcus agalactia* bakteriyemiye neden olur.²⁴

Enfeksiyonun en yaygın nedenleri gram-pozitif organizmalardır (viridans tipi streptokoklar, KNS, *S. aureus* ve *S. pneumoniae*), ancak gram-negatif bakterilerin (örn. *P. aeruginosa*, enterobacteriaceae ve *Acinetobacter* spp.) yaygınlığı artmaktadır.⁸³⁻⁸⁶

Tablo 1. Aşılama sonrası dönemde, yaşa göre pediatrik bakteriyeminin olağan enfeksiyöz nedenleri

< 1 ay	1-2 ay	>2 ay-5 yıl
Grup B streptokok	Grup B streptokok	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Escherchia coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>N. meningitides</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Salmonella spp.	<i>S. aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Koagülaz-negatif
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>S. aureus</i>	stafilokoklar
Enterococcus spp.	Diğer enterobacteriaceae	(nozokomiyal
Diğer enterobacteriaceae		enfeksiyonlarla
(örn.Enterobacter spp.,		ilişkili)
Serratia spp., Klebsiella spp.)		Enterobacteriaceae
<i>Listeria monocytogenes</i>		(<i>E. coli</i> , Klebsiella
		spp., Serratia spp.,
		Enterobacter spp.,
		Salmonella spp.)
		<i>Pseudomonas</i>
		<i>aeruginosa</i>
		(nozokomiyal
		enfeksiyonlarla
		ilişkili)
		<i>Haemophilus</i>
		<i>influenzae</i> (tip b
		olmayan)

2.3. Çocuklarda Bakteriyeminin Klinik Prezantasyonu

2.3.1. Öykü

Ateşli çocuklarda bakteriyel enfeksiyon riski yüksek olanları belirlemek amacıyla, geçmiş tıbbi öykü ve akut hastalık öyküsünün anlamlı olup olmadığını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.

Öykünün önemi, yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanlarda ateş varlığında, tıbbi öykünün ciddi bakteriyel enfeksiyon açısından belirleyici olmadığı gösterilmiştir.⁸⁷ Akut febril hastalık öyküsü de bu yaş grubunda anlamlı değildir, bu yaş grubunda ateşten ziyade,

beslenme intoleransı, vücut sıcaklığındaki düzensizlik, hafif solunum sıkıntısı veya huzursuzluk gibi nonspesifik semptomların varlığı ciddi bakteriyel enfeksiyona işaret edebilir.⁸⁸

Ateş Süresi:

Başvuru sırasında ateş süresinin, bakteriyemi için pozitif kan kültürü sonucu veren hastalarda (ortalama 18 saat), negatif kan kültürü sonucu veren hastalara göre (ortalama 25 saat) daha kısa olduğu belirlenmiştir;⁸⁹ ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve iki günden kısa süren ateş varlığında bakteriyemi taraması yapılması, bakteriyemi olan hastaların %80'ini ve bakteriyemisizlerin %74'ünü ortaya çıkaracaktır.⁹⁰ Ateş süresi, okült bakteriyemi klinik olarak belirlemek için yetersizdir.⁹¹

Spesifik Hastalıklara İşaret Eden Öykü:

Meningokok enfeksiyonları bakteriyeminin nadir nedenleri arasında yer alsa da meningokoksemi hastalarında morbidite ve mortalite riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.⁹¹ Lokal epidemiyolojiye bağlı olarak meningokok salgını varlığı ve bilinen meningokok hastasıyla temas öyküsü klinik şüpheyi artırabilir ve tanının kesinleşmesine yardımcı olabilir.

Bakteriyemi Riski Açısından Öykü:

Farklı çalışmalar, febril bebeklerde ve küçük çocuklarda bakteriyel enfeksiyon açısından yüksek riski belirleyebilecek öykü öğelerini saptamaya çalışmıştır.

Rochester Ölçütleri, 60 gün ve altındaki bebeklerde bakteriyemi riskinin düşük olduğunu gösteren ve yaygın kabul gören öykü unsurlarını içermektedir.^{92,93} Bu ölçütlere göre, bebeğin;

- Önceden sağlıklı olması
- En az 37. gebelik haftasında doğmuş olması
- Perinatal dönemde antibiyotik almamış olması
- Doğum sonrası annesinden daha uzun süre hastanede kalmamış olması
- Açıklanamayan hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi almamış olması
- Şu anda antibiyotik kullanmıyor olması
- Önceden hastaneye yatış öyküsünün olmaması
- Kronik veya altta yatan bir hastalığının bulunmaması

Önemlidir.

Neonatal dönem sonrası bebeklerde ve çocuklarda okült bakteriyemi riskinin arttığını gösteren öykü öğeleri ise şunlardır:^{93,94,95}

- Yaş: Ateş tanımlanırken kullanılan eşik değer yaşa göre değişir.
- Ateşin derecesi:
 - Üç aydan küçüklerde $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - 3-36 ay arası çocuklarda $\geq 39-39,5^{\circ}\text{C}$
- Güncel antibiyotik kullanımı
- Önceki hastane yatışları
- Kronik veya altta yatan hastalık varlığı
- Bağışıklık yetmezliği (hipogamaglobulinemi, orak hücre anemisi, HIV, malnütrisyon, aspleni gibi durumlar)

Prematürite Öyküsü:

Prematüre bebeklerin görünürde yaşamı tehdit eden bir durum ile getirildiklerinde invaziv bakteriyel enfeksiyon açısından daha yüksek risk taşıyabilecekleri düşünülmektedir. Bunun olası sebebi, anneden pasif olarak geçen antikorların düzeyinin düşük olmasıdır.⁹⁶

Ateş Artışına Yol Açabilecek Diğer Durumlar:

Öykü, ateşin akut enfeksiyona yanıt dışında başka nedenlerle de ortaya çıkabileceğini gösterebilir. Örneğin, son dönemde yapılan aşılama, aşırı giydirmeye veya sıcak ortam maruziyeti gibi etmenler, bebeklerde vücut sıcaklığı yükselmesine neden olabilir;⁹⁴ ancak, ateşli tüm çocuklarda hastalık veya enfeksiyon açısından kapsamlı bir değerlendirme yapılması şarttır.

Gastroenterit Öyküsü:

Gastroenterit öyküsü olan çocuklarda Salmonella bakteriyemisi açısından klinik şüphe yüksek tutulmalıdır. Salmonella gastroenteriti nadir görülmesine rağmen, bakteriyemik hastaların çoğunda gastroenterit mevcuttur ve bir yaşından küçük bebeklerde Salmonella gastroenteriti bulunanların %6,5'inde bakteriyemi geliştirmektedir.⁹⁷

Epidemiyoloji:

Aile üyeleri veya sık temas edilen kişilerde belirgin viral enfeksiyon varlığı, çocukta da virüs etkenli bir sendrom olabileceğini düşündürebilir;⁹⁴ ancak, klinik okült bakteriyemi çalışmalarında üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan çocuklar genellikle dışlanamamıştır. Sonuçlar, yaygın soğuk algınlığı semptomları olsa da febril çocuklarda bakteriyemi riskinin aynı kaldığını göstermiştir.⁹⁷

İnvaziv Pnömonokok Hastalığı İçin Risk Faktörleri:

Pnömonokok bakteriyemisi ile öykü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar, aşağıdaki öykü öğelerinin yüksek pnömonokok bakteriyemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir:

- Kreş veya gündüz bakım merkezi katılımı⁹⁷⁻⁹⁹
- Anne sütü ile beslenmeme^{98,99}
- Orak hücre hastalığı veya edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) gibi altta yatan hastalıkların varlığı^{98,99}

Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı, pnömonokok enfeksiyonu insidansını değiştirmese de antibiyotik tedavisi alan çocuklarda penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları daha sık görülmektedir.⁹⁹

Staphylococcus Aureus Bakteriyemisi Riski:

S. aureus bakteriyemisi nedeniyle hastaneye yatırılmış bireylerin birinci derece akrabalarında (özellikle kardeşlerinde) *S. aureus* bakteriyemisi oranının toplumun geri kalanına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰

Sonuç olarak, anamnezde ateşin nasıl belirlendiği, yani vücut sıcaklığının yüksek olduğuna elle dokunarak mı yoksa termometreyle ölçüm yaparak mı karar verildiği, ilaç öyküsü (asetaminofen, ibuprofen, aspirin vb.), çocuğun veya anne sütü almakta olan bir çocuğun annesinin aldığı antibiyotikler, hastanın daha önceki ateşli dönemleri, bağışıklama öyküsü, konvülsiyonlar, prematürite öyküsü, vücutta yerleşik tıbbi araç varlığı, çocukta ve ailede periyodik ateş ve otoenflamatuvar sendrom öyküsü, ailedeki herediter sendromlar, çocuğun temas ettiği kişilerdeki hastalık durumu, çocuğun gündüz bakımevine gidip gitmediği ve seyahat öyküsü önemlidir.

Anamnez alırken sistem sorgusunda ise aileye letarji, huzursuzluk, apne, taşipne, dispne, hışıltı, titreme, terleme, iştahsızlık veya beslenme güçlüğü, öksürük, gözlerde kızarıklık

veya akıntı, kulak çekiştirme, yutma güçlüğü, kusma, ishal, döküntü, siyanoz, sarılık, nöbet, eklem şişliği bulunup bulunmadığı uygun bir dille sorulmalıdır.

2.3.2. Fizik Muayene

Genel Görünüm

Fizik muayenenin ilk aşaması olan genel görünüm değerlendirmesinin bakteriyel hastalık varlığını belirlemedeki faydası, birçok araştırmada incelenmiştir. Yale Gözlem Skalası (YOS) / Akut Hastalık Gözlem Skalası (AIOS), bebeğin ağlama kalitesi, ebeveyne tepkisi, durum değişkenliği, cilt rengi/perfüzyon durumu, hidrasyon durumu ve çevresel sosyal uyaranlara yanıtını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmıştır.^{88,101} Diğer bazı araştırmacılar ise iritabilite, teselli edilebilme ve sosyal gülümsemeyi incelemiştir.^{89,102}

Çeşitli yazarlar tarafından yapılan kapsamlı çalışmalar klinik skorlama sistemlerinin, gözlem skorlarının, sosyal gülümsemenin ve genel görünüm değerlendirmelerinin özellikle küçük bebeklerde bakteriyemiği ayırt etmede klinik yönden yararlı olmadığını göstermiştir.^{89,92,103} Genel görünümün gözlem skorlarına dayalı olarak ciddi hastalığı saptamadaki duyarlılığı %74, özgüllüğü %75 olarak bildirilmiştir;^{92,94} ancak, iki aydan daha küçük infantlarda bakteriyel hastalığı belirleme duyarlılığı yalnızca %33 olarak saptanmıştır.¹⁰³

Bulguya Odaklı Fizik Muayene

Fizik muayene bulguya odaklı olarak yapılmalıdır: Bir hastalığa özgü döküntüler, büllü veya ülserli lezyonlar, peteşiler, siyanoz veya solukluk, kapiller geri dolum zamanının ≥ 3 s olması, deri turgoru azalması, fontanel bombeliği veya çöküklüğü, timpan zarda kızarıklık, burun kanatlarının solunuma katılması, burun akıntısı, boğazda veya dişetlerinde kızarıklık, ülserasyonlar, mukozalarda kuruluk, ense sertliği, kardiyak üfürümler, soluk alıp vermenin özellikleri, hışıltı, raller, abdominal duyarlılık, distansiyon ve kitleler bu bulgulara örneklerdir.

Fizik muayene sonucunda kesin bir tanıya varılamıyorsa bile ateşe neden olan hastalığın ciddi olup olmadığına karar vermek, hastanın hastanede ya da evde ve hangi ilaçlarla tedavi edileceğine karar vermek bakımından önemlidir.

Ciddi hastalık açısından yüksek risk ölçütleri şunlardır:

- Soluk, alacalı veya kül rengi deri

- Basmakla solmayan döküntü
- Uyaranlara yanıtsızlık, uyanmama ya da uyandığında uyanık kalamama
- Zayıf, tiz sesli veya sürekli ağlama
- Hırıltı, taşipne, orta veya şiddetli retraksiyon
- Deri turgorunda azalma
- Vücut sıcaklığının üç aydan küçük bebeklerde 38°C, üç-altı aylık bebeklerde 39°C'ın üzerinde olması
- Fontanel bombeliği, ense sertliği, status epileptikus, fokal nörolojik bulgular veya fokal konvülsiyon
- Safrayla karışık kusma
- Çocuğun hekime hasta görünmesi

Ciddi hastalık açısından orta risk ölçütleri şunlardır:

- Çocuğa bakan kişi tarafından çocuğun soluk olduğunun belirtilmesi
- Uyaranlara yanıtsızlık, gülümsememe, ancak uzun süreli uyaranla uyandırılabilme, etkinliğin azalması, zor beslenme
- Burun kanatlarının solunuma katılması, taşipne, raller, oksijen doygunluğunun oda havasında %95 veya daha düşük olması
- Mukozaların kuru, idrar çıkışının azalmış olması
- Kapiller geri dolum zamanının 3 s'den fazla olması
- Ateşin beş günden daha uzun bir süredir devam etmesi
- Ekstremitte veya eklem şişliği, ekstremitenin az kullanılması ve çapı 2 cm'yi geçen yeni şişlik

Ciddi hastalık açısından düşük risk ölçütleri şunlardır:

- Yüksek ve orta risk ölçütlerinin hiçbirinin saptanmaması
- Cilt, dudak ve dil renginin normal olması
- Uyarana yanıtın normal olması, uyanık kalma veya kolayca uyanma, güçlü bir sesle ağlama ya da hiç ağlamama
- Cildin ve gözlerin normal, mukozaların nemli olması

Yaşamsal Bulgular

Vücut sıcaklığı, nabız, solunum hızı ve kan basıncı bakteriyemi riskini belirlemede oldukça yararlıdır. Küçük bebeklerde sepsisin erken döneminde nabız veya kan basıncından daha duyarlı kardiyovasküler durum göstergesi, 3 s'den daha uzun kapiller dolum zamanıdır.

Çok küçük bebeklerde ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile nabız, solunum hızı ve kan basıncı değişiklikleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır;⁸⁷ ancak, ateşli veya hipotermik bir bebekte taşikardi, taşipne veya hipotansiyon, sepsis belirtileri olarak değerlendirilmeli ve kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.⁹³

Tablo 2. Yaşa Göre Normal Yaşamsal Bulgu Normalleri

Yaş Grubu	Bradikardi (nabız/dk)	Taşikardi (nabız/dk)	Solunum Hızı (solunum/dk)	Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)
0 gün ila 1 hafta	<100	<180	>50	<65
1 hafta ila 1 ay	<100	<180	>40	<75
1 ay ile 1 yıl arası	<90	<180	>34	<100
2-5 yıl	<80	<140	>22	<94
6-12 yıl	<70	<130	>18	<105
13-18 yıl	<60	<110	>14	<117

Ateşin Tanımlanması

Ateş, vücut sıcaklığının normal günlük değişim değerlerinin üzerinde seyretmesi olarak tanımlanabilir. En doğru vücut sıcaklığı arteria pulmonalis'ten ölçülen sıcaklıktır. A.pulmonalis'inkine en yakın sıcaklıklar, sırasıyla rektum ve oral mukoza sıcaklıklarıdır. Aksiller ve timpanik ölçümler, rektal ölçümü doğru olarak yansıtmaz.

Amerika Birleşik Devletleri'nde genel olarak üç yaşın altında rektal ölçüm önerilirken Birleşik Krallık'ta yenidoğanlarda aksilladan elektronik termometreyle, bir ay-beş yaş arasında aksilladan elektronik veya kimyasal nokta termometresiyle veya timpan zardan ölçüm kabul görmekte, beş yaşın altında oral veya rektal yolla ölçüm önerilmemektedir.

Türkiye'deki hastanelerde yaygın olarak kullanılmakta olan kızılötesi cilt termometreleriyle yapılan ölçümlerin yenidoğanlarda rektal, çocuklarda ise koltukaltı ölçümleriyle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Yalnızca ebeveynin "çocuğun ateşi varmış gibi hissettiğini" bildirmesi, bir bebeğin veya çocuğun değerlendirilmesinde esas alınmamalıdır; ancak, evde termometre ile ölçülen ateş genellikle güvenilir kabul edilmektedir.

- **3 aydan küçük bebeklerde:** Vücut sıcaklığının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması, klinik olarak ateş olarak kabul edilir.

- **3-36 ay arasındaki çocuklarda:** Vücut sıcaklığının $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması anlamlı ateş olarak değerlendirilir.
- **Hipotermi:** Vücut sıcaklığının $< 36^{\circ}\text{C}$ olması hipotermi olarak tanımlanır ve özellikle küçük bebeklerde hipotermi, sepsis veya ciddi bakteriyel enfeksiyonun erken belirtisi olabilir. Hipotermik bebeklerin acil tıbbi değerlendirmeye alınması gerekir.

Neden Farklı Yaş Grupları İçin Farklı Vücut Sıcaklığı Eşikleri Kullanılıyor?

- Küçük bebekler, termoregülasyon yetenekleri tam gelişmediği için enfeksiyonlara farklı yanıt verebilirler.
- 3 aydan daha küçük bebeklerde bağışıklık dizgesi daha zayıf olduğundan, 38°C 'ın üzerindeki vücut sıcaklıkları ciddi bir enfeksiyonun habercisi olabilir.
- 3-36 ay arasındaki çocuklarda ise hafif viral enfeksiyonlar da sık görüldüğünden ateş eşiği daha yüksek belirlenmiştir ($\geq 39^{\circ}\text{C}$).

2.3.3. Laboratuvar ve Biyobelirteçler

Sepsis şüphesi olan bir çocukta tam kan sayımı, uygun bir metabolik panel (elektrolitler, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri ve albümin), serum laktat, arteriyel kan gazları, koagülasyon çalışmaları, amilaz, lipaz ve tam idrar tahlili istenebilir.¹¹² Sepsisli çocuklarda lökositoz veya lökopeni görülebilir.¹¹³ Tablo 3'te çocuklarda lökosit sayısının anormal değerleri verilmiştir.

Tablo 3. Çocuklarda yaşa göre anormal lökosit sayıları

Yaş grubu	Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
0-7 gün	>34
1 hafta-1 ay	$>19,5$ veya <5
1 ay-1 yaş	$>17,5$ veya <5
2-5 yıl	$>15,5$ veya <6
6-12 yıl	$>13,5$ veya $<4,5$
12-18 yıl	>11 veya $<4,5$

Biyobelirteçler, ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanısında önemli bir yere sahiptir. Bu belirteçlerin varlığı veya yokluğu, enfeksiyonun şiddetini gösterebilir ve bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonların ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) uzun yıllardır kullanılmakta olup ancak etkinlikleri tartışmalıdır.¹⁰⁴ CRP ve ESH'nin normal referans aralıkları yaşa göre değişmektedir, bu değerler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Yaşa göre C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri

Yaş	CRP (mg/L)	ESH (mm/saat)
0-1 ay	0-10	0-2
1 ay-12 yıl	6-20	≤10-20
>12 yıl	<10-12	≤10-20

Yapılan çalışmalarda, ateşin başlangıcından itibaren ilk 12 saat içinde yapılan laboratuvar testlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyonları öngörmeye güvenilir olmadığı gösterilmiştir; ancak, ateş süresi 12 saatten fazla olan olgularda CRP'nin, lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısının tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

Prokalsitonini (PCT) ve CRP'yi karşılaştıran çalışmalarda, üç aydan küçük bebeklerde PCT'nin tanısal doğruluğunun CRP'ye kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, iki biyobelirtecin farklı kinetik özelliklerinden kaynaklanmaktadır: PCT, enfeksiyonun başlangıcında daha hızlı yükselmektedir. Bu nedenle, PCT'nin erken dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon riski taşıyan çocukları belirlemede değerli bir araç olabileceği düşünülmektedir.^{109,110}

ESH tek başına enfeksiyon göstergesi değildir; çünkü inflamatuvar hastalıklar gibi diğer faktörler de ESH'yi yükseltebilir. ESH'nin yükselmesi 24-48 saati alabilir; bu nedenle genellikle akut faz belirteci olarak CRP daha çok tercih edilmektedir. Bununla birlikte, klinik bulgularla birlikte yüksek ESH, hastalığın etkinliğini ve seyrini izlemek için kullanılabilir.¹¹¹

2.4. Kan Kültürü

Bakteriyemi tanımlamak için kullanılan altın standart, bilinen bakteriyel patojenler için pozitif olan bir kan kültürüdür. Gizli bakteriyemi riski taşıyan bebeklerde ve küçük çocuklarda mutlaka kan kültürü alınmalıdır.

Özellikle hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olan bakteriyemi/fungemilerin belirlenmesinde altın standart kan kültürüdür.

Laboratuvarda kaliteli kan kültürü sonuçlarının elde edilmesi preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerin doğru şekilde yönetilmesiyle mümkündür. Bunlar arasında en fazla hata kaynağı, kan örneğinin alınması ve laboratuvara gönderilmesini içeren preanalitik süreçtir.

2.4.1. Deri Antisepsisi ve Kan Kültür Örneği Alma Yöntemi

Kan kültürü kontaminasyonu en sık olarak normal cilt florası bakterilerinin hastanın cildinden veya kültür örneğini alan kişinin elleri yoluyla kültür şişesine geçmesi ile oluşur.¹¹⁴ Cilt hazırlığı kan kültürü kontaminasyonunu azaltmada önemli bir basamaktır. Cilt antisepsisi için alkol içeren solüsyonların kullanılması önerilmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Çocuklarda kan kültürü alınırken, kanın alınacağı damar belirlendikten sonra önce %70 izopropil alkol veya etil alkol ile cilt antisepsisi sağlanır. Pediatrik grupta bu işlem iki kez uygulanmalıdır. Kan kültür şişelerinin lastik tıpası da %70'lik alkol ile silinmelidir. Kan alma seti hazırlandıktan sonra ekim öncesi steril eldiven giyilmelidir.

Bir 'kan kültürü seti' ifadesi ile tek bir damar girişimiyle alınan kanın dağıtıldığı kültür şişelerinin tümü kastedilmektedir. Bir set, ideal olarak bir aerobik ve bir anaerobik şişeden oluşmalıdır. Çocuk hastalarda rutin anaerobik kültür önerilmemektedir. Sadece aerobik şişe içeren setlere göre, hem aerobik hem anaerobik şişe içeren setlerin kullanılması zorunlu anaerobik bakterilerin saptanması; Streptococcus türleri, Enterobacterales gibi fakültatif anaerobik bakteriler ile *Candida glabrata* üremesinin anaerobik şişelerde daha hızlı olması gibi avantajlar sağlar; ancak çocuklarda kültür için alınabilen kan miktarı genellikle az olduğu için, kan örneğinin aerobik ve anaerobik şişelere bölünmesi, şişe başına düşen kan miktarının yetersiz kalmasına yol açabilir. Ayrıca çocuklarda anaerobik bakteriyemi sıklığı, yetişkinlere kıyasla daha düşüktür ve anaerobik sepsis gelişimi açısından risk faktörü taşıyan hastalar (karın içi patolojisi olanlar, vb.) kolaylıkla ayırt edilebilir ve klinisyenin kararı ile anaerob kan kültürü örnekleri alınabilir.¹¹⁷

İlk olarak aerop sonra anaerop şişeye ekim yapılmalıdır. Pıhtılaşmayı önlemek için şişe hafifçe çalkalanmalıdır. Örnek alma ve şişelere inokülasyon işlemleri arasında enjektörün iğnesi değiştirilmemelidir. Özel bir gereklilik olmadığı sürece, kan alımı venöz damardan yapılmalıdır. Arteriyel kan kültürlerinin, venöz kan kültürlerine bir üstünlüğü yoktur. Kan kültürleri, kateter ve kanüllerden alınmamalıdır [kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (KİKDE) tanısı hariç]. İntravenöz kateter ve portlardan alınan kan kültürleri, venöz damardan alınan kan kültürlerine göre daha fazla kontamine olmaktadır. KİKDE düşünülüyorsa, kateterden alınan kültürler mutlaka periferik bir venden alınan kan kültürü ile eşleştirilmelidir.¹¹⁷

2.4.2. Kan Kültür Örneğinin Alınma Zamanı

Kan kültürü, pediatrik yaş grubunda kan dolaşımı enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında temel noktadır. Neden olan patojenin elde edilmesinde kan alma zamanlaması, set sayısı ve kan hacmi önemlidir. Otomatize kan kültürü sistemlerinde, kan kültürünün alınma zamanından ziyade, alınan kan miktarı, etken mikroorganizmanın saptanmasında çok daha önemlidir.¹¹⁸ Kanda mikroorganizma derişiminin en yüksek olduğu dönem, ateşin çıkmasından önceki 30-60 dakikalık dönemdir. Bununla birlikte, birçok hastada bu dönemin öngörülmesi her zaman mümkün olamayacağından, ateş yükselmeye başladıktan sonra en kısa sürede kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürleri, mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır.^{118,119} Hasta antibiyotik kullanıyorsa en uygun zaman, bir sonraki dozdan hemen öncesidir.¹¹⁸

2.4.3. Kan Kültür Örneği İçin Alınacak Kan Miktarı

Pediatrik popülasyonda hastanın ağırlığına bağlı olarak bir veya iki şişe içeren kültür seti gönderilmesi önerilir. Eğer hastanın vücut ağırlığı <1 kg ise sadece bir set, >1 kg ise ek bir set daha gönderilmesi önerilir.¹¹⁸ Aerop set gönderilmeli, anaerop set klinik gereklilik halinde gönderilmelidir.¹²⁰

Çocuklarda düşük düzey bakteriyemi (≤ 10 cfu/mL) sıklığı, tahmin edilenden çok daha yüksektir (%38-68). Düşük mikroorganizma yükünün saptanabilmesi için en az 2 mL kan alınmalıdır. Bu nedenle, çocuk hastalarda hastanın kilosu ve toplam kan hacmi göz önünde bulundurularak, çocuğun ağırlığına ve toplam kan hacmine göre örnek alınması önemlidir (Tablo 5).¹¹⁷

Tablo 5. Çocuk hastada hastalarda vücut ağırlığına ve toplam kan hacmine göre kültür için önerilen kan hacmi

Hastanın Ağırlığı (kg)	Hastanın Toplam Kan Hacmi (mL)*	Her Kültür için Önerilen Kan Hacmi (mL)
≤ 1	50-99	2 mL/1 PED Şişe
1.1-2	100-200	2 mL/1 PED Şişe
2.1-12.7	200-800	3 mL/1 PED Şişe
12.8-36.3	800-2200	10 mL/1 STD Şişe

2.4.4. Kateterden Kan Kültürü Alma Yöntemi

KİKDE şüphesinde antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce hem periferden hem de kateterin tüm lümenlerinden kan kültürü örneği alınmalıdır.^{121,122} Kan örneği alınmadan önce kateter göbeği alkol, povidon-iyot çözeltisi veya alkollü klorheksidin (>%0,5) ile temizlenmeli ve kontaminasyonunu azaltmak için yeterli kuruma süresine izin verilmelidir.¹²¹

KİKDE tanısında laboratuvar yaklaşımı:

Santral venöz kateter ile ilişkili bakteriyemiler, günümüzde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların (SHİE) en önemli nedenlerindendir. KİKDE tanısında kesin ölçütler bulunmamakla birlikte kateter giriş yerinde pürülan akıntı veya belirgin selülit bulgularının varlığı tanıya yardımcıdır.¹¹⁷

KİKDE'nin mikrobiyolojik tanısı için "altın standart" olarak tanımlanmış bir yöntem yoktur, birçok yöntem bu amaçla kullanılmaktadır. KİKDE'nin değerlendirilmesinde seçilecek olan yöntemin belirlenmesi, kateterin çıkarılıp çıkarılmaması kararına bağlıdır; ancak her durumda da hem kateterden hem de farklı bir periferik venden olmak üzere iki set kan kültürü alınmalıdır.¹¹⁷

Kateterin çıkarılması yönünde karar verildiyse kateter çıkarılmadan önce kateterden ve periferden birer set kan kültürü alınmalıdır. Çıkarılan kateter de kültür için laboratuvara gönderilmelidir.¹¹⁷

Bir veya daha fazla kan kültüründe üreme olması ve aynı etkenin hem periferik kan hem de kateter ucu kültüründen izole edilmesi halinde KİKDE düşünülmelidir. Kan kültüründe üreme olmayıp yalnızca kateter ucu kültüründe anlamlı üreme saptanması halinde kateter kolonizasyonu düşünülmelidir. Hem kan kültürleri hem de kateter ucu kültürleri negatif ise KİKDE düşünülmaz.¹¹⁷

2.4.5. Kontaminasyon

Kontaminasyon, numune alma veya kültür şişesine ekim esnasında kültüre geçen ve hasta için patojen olmayan mikroorganizmalar olarak tanımlanır (115). Kan kültürü, bakteriyemi tanısı için altın standarttır;^{123,125} ancak kültür kontaminasyonu, hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağlık maliyetlerinin artmasına yol açabilmektedir. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), genel kan kültürü kontaminasyon oranının %3'ün altında tutulmasını önermektedir (126, 127).

Kontamine kan kültürlerinin %75 ile %80'inde KNS'ler saptanmış olup ardından *Corynebacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., saptanmıştır.^{124,125,128} Bu organizmalar, birbiri ardına alınan çoklu kan kültürlerinden elde edilmedikçe kontaminant olarak kabul edilmektedir ve bu durumda hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine ve ek laboratuvar bulgularına ihtiyaç vardır. Kan kültürlerinden Enterokoklar, viridans grubu streptokoklar ve *Clostridium* türleri izole edildiğinde ise bu izolat kontaminan veya gerçek patojen olabilir. *S. aureus*, *S. pneumoniae*, beta-hemolitik streptokoklar, *L. monocytogenes*, *E. coli* ve Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, anaerop gram-negatif çomaklar (*Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. gibi) ise nadiren kontaminan olarak kabul edilmektedir.^{127,128}

Kontaminasyona neden olan mikroorganizmaların bazıları, özellikle protez cihazı veya kateteri olan hastalarda gerçek bakteriyemi nedeni olabilmektedirler.^{124,126}

Çoğu zaman bakteriyemi tek bir mikroorganizmayı içermektedir. Birden fazla mikroorganizmanın ürediği kan kültürü şişesi, klinisyene kontaminasyonu düşündürür; ancak yüksek riskli hastalarda bakteriyeminin %6 ile %21 arasında polimikrobiyal olduğunu gösteren

alışmalar da vardır. Bu nedenle bir kan kültürü şişesinde birden fazla mikroorganizmanın varlığı her zaman kontaminasyona işaret etmemektedir.¹²⁵

Kontaminasyonu gerçek enfeksiyondan ayırt etmeye yardımcı olabilecek bir yöntem de kan kültür setlerinin sayısıdır. Dört kan kültürü şişesinden sadece biri pozitif ise kontaminasyon olasılığı daha yüksek iken dört kan kültürü şişesinden birden fazlası pozitif ise reyenin gerçek bir patojen olma olasılığı daha yüksektir.¹²⁸

Bakteriyemili bir hastadan alınan kan kültürü örneğinde kontamine örneğe göre bakteri yükü daha fazla olduğundan inkübasyon süresi daha kısadır. Bu teoriyi desteklemek için yapılan birkaç çalışmada inkübasyondan üç-beş gün sonra pozitif hale gelen kültürlerde kontaminasyon olma olasılığı yüksek olarak bulunmuştur.¹²⁸

CRP ve PCT değerleri kontaminasyon ve gerçek bakteriyemiye ayırmada kullanılabilmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda artan PCT değerleri, gerçek bakteriyemi durumunda daha yüksek saptanmaktadır.¹²⁹

Özetle, kontaminasyonu ayırt etmek için klinik ile uyum, kaç kan kültürü şişesinde üreme olduğu, deri florasına ait mikroorganizma varlığı, mikroorganizmanın cinsi, üreme zamanı ve laboratuvar bulguları değerlendirilmelidir.^{124,125,128-130}

2.5. Kan Kültüründe reyen Mikroorganizmaların Klinik nemi

2.5.1. Gram-pozitif Bakteriler

Gram-pozitif koklar, bakterilerin heterojen bir grubudur. Ortak zellikleri küresel şekilleri, Gram boyanma özellikleri ve endospor bulundurmamalarıdır. Hidrojen peroksiti suya ve oksijene dönüştüren bir enzim olan katalazın varlığı veya yokluğu, çeşitli türleri ayırmak için kullanılmaktadır.

En önemli katalaz-pozitif cins *Staphylococcus*'tur. *Streptococcus* ve *Enterococcus* cinsleri ise katalaz-negatiftir.¹³¹

Stafilokok türleri:

Stafilokoklar, dizilimleri bir zm salkımına benzeyen gram-pozitif koklardır. İnsanda en sık hastalık yapan yeleri *S. aureus* (en virlan ve en iyi bilinen yesi), *S. epidermidis*, *S.*

haemolyticus, *S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus*'tur. MRSA hastanede yatan hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açması ve hastane dışında sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde enfeksiyon oluşturmaları açısından önemlidir.

S. aureus koagülaz enzimi üretir. Cinsin diğer üyeleri, birkaç istisna hariç, koagülaz üretmemeleri nedeniyle koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) olarak adlandırılır. KNS'ler daha az virülandır ve genelde fırsatçı enfeksiyonlara neden olur.

S. aureus, bakteriyemisinin yaygın bir nedenidir. Diğer etkenlerle olan bakteriyemilerde enfeksiyon odağı (örneğin, akciğer, idrar yolu, gastrointestinal sistem) çoğunlukla belli iken, *S. aureus* bakteriyemisinde hastalarının yaklaşık üçte birinde odak bulunamaz.¹³¹ *S. aureus* bakteriyemisi vakalarının %50'den fazlası cerrahi işlem sonrası veya kontamine olmuş bir intravasküler kateter kullanımından dolayı, hastaneyle ilişkili olarak meydana gelir.¹³¹ *S. aureus* bakteriyemisi, uzun süre devam eder kalp ve kemik gibi diğer vücut bölgelerine yayılım gösterir.

Streptokok ve Enterokok Türleri:

Streptokok ve enterokok türleri, zincir şeklinde dizilim gösterir. Türlerin çoğu, fakültatif anaeroptur. Bazıları karbondioksit ile zenginleştirilmiş bir atmosferde üreyebilir (kapnofilik büyüme).

S. pyogenes, toksik şok sendromu veya nekrotizan fasiit sırasında kana geçebilir. Viridans grubu streptokoklar endokardit etkeni olabilir. Pnömonili hastaların %25-30'unda, menenjitli hastaların %80'inde *S. pneumoniae* kanda tespit edilebilir.¹³¹

Enterokoklar, özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda önemli patojenlerdir. En sık görülen enfeksiyon yeri idrar yoludur ve genelde kateterizasyon veya enstrümantasyon ile ilişkilidir. Kanda enterokok tespit edilmesi, idrar yolu veya peritonda olan enfeksiyonun yayılımı veya endokardit sebebiyle olabilir.¹³¹

2.5.2 Gram-negatif Bakteriler

Gram-negatif bakteriler hastanede ve toplumdan edinilmiş enfeksiyonların en önemli nedenlerindendir. Çocuklarda sıklıkla karşılaşılan gram-negatif nozokomiyal etkenler *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Enterobacter* türleri), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* 'dır.

Enterobacterales:

Enterobacterales takımının üyeleri orta büyüklükte, spor oluşturmeyen, gram-negatif basillerdir. Bu takımın üyeleri basit beslenme gereksinimlerine sahip olup glikozu fermante, nitratı redükte eden; katalaz pozitif, oksidaz negatif (*Plesiomonas* spp. hariç), fermanter, gram-negatif basillerdir. Sitokrom oksidaz aktivitesinin yokluğu, çok önemli bir özelliktir; takım üyelerinin diğer fermenter ve nonfermenter birçok bakteriden ayrımını sağlar.¹³¹

Escherichia coli:

Çocukluk çağında üriner sistem enfeksiyonlarının, bakteriyeminin ve yenidoğan menenjitin en sık etkenlerdendir. *E. coli* gibi gram-negatif basillerle meydana gelen bakteriyemiler genelde gastrointestinal enfeksiyon veya üriner sistem enfeksiyonu kaynaklıdır. *E. coli* bakteriyemisinin mortalitesi, bağışıklık yetmezlikli hastalarda ve primer enfeksiyon yerinin batin içi veya santral sinir sistemi olduğu vakalarda çok yüksektir.¹³¹

E. coli enfeksiyonlarının tedavisi, giderek büyüyen antimikrobiyal direnç sorunu nedeniyle giderek zorlaşmaktadır. *E. coli*'nin hem insan hem hayvan bağırsak florasında bulunması, türler arası bulaşmayı kolaylaştırmaktadır. *E. coli* direnç genleri için önemli bir rezervuardır; kolaylıkla diğer bakterilerden direnç genleri edinebilir ve kendi direnç genlerini de diğer bakterilere aktarabilir.¹³²

E. coli suşları genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), karbapenemaz çeşitleri ve AmpC beta-laktamazlar da dahil olmak üzere, çok çeşitli beta-laktamaz üretme yeteneğine sahiptir. GSBL'ler, penisilinlerin çoğunu, sefalosporinleri ve aztreonamı etkisiz hale getiren enzimlerdir. GSBL taşıyan bakteri genellikle karbapenemlere duyarlıdır fakat GSBL genlerini taşıyan organizmalarda aynı zamanda başka antibiyotiklere direnç sağlayan ek genlere veya mutasyonlar bulunabilir.¹³³

Günümüzde en sık izole edilen GSBL geni CTX-M enzimini kodlayan *bla*CTX-M15'tir.¹³⁴

GSBL ve AmpC üreten suşların yaygınlaşmasına bağlı olarak *E. coli* enfeksiyonlarında, sefalosporinler istenilen etkiyi göstermemiş ve karbapenemlerin kullanımında artışa yol açmıştır. Bu ise kaçınılmaz olarak karbapenem dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Karbapeneme dirençli *E. coli* enfeksiyonlarının mortalitesi günden güne artmaktadır; Avrupa'da 2007'de karbapeneme dirençli *E. coli*'ye bağlı 29 hasta kaybedilmişken, 2015'te 141 hasta kaybedilmiştir (mortalitede beş kat artış).¹³⁵ Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae'yı; Enterobacterales takımının en az bir karbapeneme (meropenem veya imipenem) dirençli veya karbapenemaz enzim üreten üyeleri olarak tanımlamaktadır. Karbapenem direnci karbapenemez üretilmesi veya karbapenemaz olmayan beta-laktamaz (GSBL gibi) genlerinin amplifikasyonu ve eşzamanlı olarak dış membrandaki porin bozulması sonucu oluşabilir^{133,136}. Karbapenemazlar, karbapenemleri hidrolize eden özel beta-laktamazlardır. Ambler sınıf A veya D serin beta-laktamazlar veya sınıf B metallo-beta-laktamazlar (MBL) sınıfına dahil olabilirler. Enterobacteriaceae ailesi içinde en yaygın olan çeşitleri arasında KPC (Sınıf A), NDM (Sınıf B), OXA-48 (Sınıf D), VIM (Sınıf B) ve IMP (Sınıf B) bulunmaktadır. Dünya genelinde *E. coli* bakterilerinde en yaygın karbapenemazlar NDM ve OXA-48'dir. Yeterli laboratuvar imkanı varsa, bir izolatının karbapenemaz üretilip üretilmediği ve ürettiyorsa hangi tür karbapenemazı ürettiğinin bilinmesi, tedavi kararlarını vermede önemli bir avantajdır.¹³⁶

***Klebsiella* türleri:**

Klebsiella pneumoniae gram-negatif, laktozu fermente eden, hareketsiz, aerobik çomak şeklinde bir bakteridir. *Klebsiella spp*'nin ayırt edici özellikleri arasında hareketsiz olması ve katı besiyerinde büyük, mukoid kolonilere yol açan bir polisakkarit kapsülün varlığı yer almaktadır.¹³⁷

Klebsiella'nın dört türü bulunmaktadır: *K. pneumoniae* (en yaygın insan patojeni), *K. oxytoca*, *K. terrigena* ve *Raoultella planticola*.¹³⁸

KPF-28 adı verilen spesifik bir fimbria, ESBL üreten *K. pneumoniae*'nin yapışmasını ve bağırsakta kolonizasyonunu artırarak yayılma ve hastane kaynaklı salgın olasılığını yükseltir.¹³⁹

Genellikle nozokomiyal bir patojen olup idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, santral venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olur. Toplum kaynaklı enfeksiyonların daha nadir bir nedenidir.¹⁴⁰ *K. pneumoniae* bakteriyemisi gastrointestinal sistem lezyonları, kalıcı santral venöz kateter varlığı ve nötropeni ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴¹

K. pneumoniae enfeksiyonlarında mortalite oranları %5-20 arasında değişmektedir. Altta yatan malignitesi olan çocuklarda pnömoni, şok ve yaygın intravasküler koagülasyon kötü prognostik faktörlerdir.¹³⁸

Nonfermenter gram-negatif basiller:

Nonfermanter gram-negatif basiller, karbonhidratları enerji kaynağı olarak kullanmayan ve onları fermentasyon dışı metabolik yollarla yıkan, aerop ve spor oluşturmeyen basillerdir.¹⁴²

***Pseudomonas* türleri:**

Gram-negatif, non-fermantatif özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. *P.aeruginosa* en önemli üyesidir.

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların (SHİE) en önemli nedenlerinden biri olup, kan dolaşım enfeksiyonu, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu ve keratit gibi enfeksiyonların etkeni olarak karşımıza çıkar. Yüzeylerde ve suda canlı kalır.¹⁴³

Tüm dünyada ve Türkiye’de artan antibiyotik direnci oranları nedeniyle tedavide güçlükler yaşanmakta ve buna bağlı olarak enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmektedir.¹⁴³

P. aeruginosa’da AMP C beta-laktamaz, geniş spektrumlu beta-laktamaz, dış membran proteini OprD’nin ekspresyonunun azaltılması (karbapeneme özel membran porini), eflüks pompaları, biyofilm oluşumu, *Actinomyces* türlerinden 16S rRNA transferi gibi çeşitli direnç düzenekleri tanımlanmıştır.¹⁴⁴

Pseudomonas türlerinde edinilmiş direnç bir mutasyon, ekzojen direnç genlerinin transferi ve enzimlerin degrade edilmesi, membran permeabilitesinin azaltılması veya eflüks pompaları gibi düzenekler sonucu gelişir.¹⁴⁵

Plazmidle ilişkili ESBL direnç genleri daha nadir ve belli coğrafik bölgelerde bildirilmiştir, TEM, SHV ve CTX-M ESBL *Pseudomonas* türlerinde nadir olarak bildirilmiştir, PER tipleri Türkiye’den de bildirilmiştir.¹⁴⁴

Karbapenemlere özellikle imipeneme karşı direnç, karbapenem spesifik proteinindeki mutasyon sonucu gelişir. Daha nadir olarak metallo-beta-laktamazlar VIM, IMP *Pseudomonas* türlerinde karbapenem direncine neden olmaktadır. SENTRY çalışmasının 45 ülkeden 200’ün üzerindeki merkezin dahil edildiği 20 yıllık verilerinde, kan dolaşım enfeksiyonlarının gram-negatif etkenleri içinde *E. coli* (%20,5) en sık etken olurken, ikinci sıklıkta *K. pneumoniae* (%7,7), üçüncü sıklıkta ise *P. aeruginosa* (%5,3) saptanmıştır.¹⁴⁶

Acinetobacter türleri:

Acinetobacter türleri, *Moraxellaceae* ailesinin üyesi olan hareketsiz, oksidaz-negatif, gram-negatif kokobasillerdir. *A. baumannii* klinik olarak ailenin en önemli üyesidir ve çoklu ilaç dirençli veya tüm ilaçlara dirençli suşlarla nozokomiyal salgınlar yapar.

Acinetobacter bakteriyemisi izole olarak ortaya çıkabilir veya pnömoni, idrar yolu veya yara gibi enfeksiyonlara sekonder olarak da gelişebilir. Birincil bakteriyemi, bağışıklık dizgesi baskılanmış yenidoğanlarda daha sık ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Klinik bulgular hafiften fulminan septik şok ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya kadar değişebilir. Trombositopeninin Acinetobacter bakteriyemili yenidoğanlarda belirgin bir özellik olduğu rapor edilmiştir.¹⁴⁷

37 pediatrik *A. baumannii* bakteriyemisi olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada özellikle hematolojik ve onkolojik hastalığı olan hastalarda yüksek mortalite saptanmıştır. Bu çalışmada yüksek CRP ve nötropeni, laboratuvar tarafından doğrulanmış *A. baumannii* bakteriyemisi olan çocukların 30 günlük mortalitesinin bağımsız belirleyicileriydi. *A. baumannii* bakteriyemili çocuklarda mortalite %48,65 idi.¹⁴⁸

2.5.3. Mantarlar

Mantarlar morfolojik olarak basitçe sınıflanacak olursa küfler ve mayalar olmak üzere ikiye ayrılır. *Candida* spp. maya grubunda olup fırsatçı fungal patojenlerin en önemlisidir. Santral kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık üçüncü etkindir. *Candida albicans* klinik örneklerden en sık izole edilen mayadır.¹³¹

2.6. Çocuklarda Gram-pozitif Bakteri Enfeksiyonlarında Antibiyotik Seçimi

Çocuklarda gram-pozitif bakteriler, ciddi enfeksiyonlara yol açabilen önemli patojenlerdir. Özellikle bağışıklık dizgesi tam olarak gelişmemiş çocuklarda, bu bakteriler hayatı tehdit edebilir. Gram-pozitif bakteriler, kalın hücre duvarları ve antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları (hedef bölge değişikliği, enzimatik inaktivasyon, eflüks pompaları, biyofilm oluşumu ve yatay gen transferi vb.) nedeniyle antibiyotiklerin etkinliğini azaltarak tedaviyi zorlaştırır.

Beta-Laktam Antibiyotikler: Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olur. Bu gruptaki ilaçlar şunlardır:

- **Penisilinler:** Streptokok enfeksiyonlarında etkili ilk tercih antibiyotiktir.
- **Sefalosporinler:** Üçüncü kuşak sefalosporinler (örneğin seftriakson), ciddi enfeksiyonlarda kullanılır.
- **Karbapenemler:** Genellikle diğer beta-laktam antibiyotiklere dirençli olan bakterilere karşı kullanılır ve ciddi enfeksiyonların tedavisinde tercih edilir. Bu gruptaki antibiyotikler arasında **imipenem**, **meropenem**, **ertapenem** ve **doripenem** bulunur. Özellikle gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik bakterilere karşı etkili olmaları nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotikler olarak bilinirler.

Glikopeptid Antibiyotikler

- **Vankomisin:** Özellikle MRSA ve vankomisine duyarlı Enterococcus (VRE) türlerinde kullanılır.
- **Teikoplanin:** Vankomisine benzer bir etki mekanizmasına sahiptir ve alternatif olarak tercih edilir.

Linezolid

Linezolid, protein sentezini inhibe ederek çalışan bir oksazolidinon antibiyotiktir. MRSA, VRE, enterokok ve penisiline dirençli pnömokok (PRSP) enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Daptomisin

Daptomisin, hücre zarını hedef alan bir lipopeptid antibiyotiktir. Kan dolaşımı enfeksiyonları ve endokardit gibi ciddi durumlarda kullanılır; ancak, akciğer enfeksiyonlarında etkili değildir.

Klindamisin

Klindamisin, protein sentezini inhibe ederek etkili olur. Hafif deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, özellikle anaerobik bakterilerle birlikte gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda tercih edilir.

Tetrasiklinler

- **Doksisiklin** ve **Minosiklin**: Hafif enfeksiyonlarda, özellikle topluluk kaynaklı MRSA enfeksiyonlarında etkili olabilir.
- **Tigesiklin**: Hem gram-pozitif hem gram-negatiflere karşı geniş spektrumlu bir etkinliğe sahiptir. Özellikle MRSA, VRE, ESBL üreten Enterobacteriaceae ve PRSP gibi dirençli bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca, karbapenemlere dirençli çoklu ilaç dirençli (MDR) bakteriler için son basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Hamileliğin son dönemlerinde veya sekiz yaş altı çocuklarda kullanımı, diş renginde kalıcı değişiklik riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Ayaktan parenteral tedavi (OPAT) için uygun bir seçenek olarak kabul edilir ve günlük bir doz rejimi ile uygulanabilir.

Makrolidler

Eritromisin, Azitromisin, ve Klaritromisin: Streptokok enfeksiyonlarında ve hafif toplum kaynaklı enfeksiyonlarda kullanılır, birçok toplum kökenli Streptococcus türleri ve MRSA suşunda saptanan yüksek direnç oranı, bakteriyostatik etki düzenekleri ve düşük kan dolaşımı seviyeleri nedeniyle bakteriyemiler için birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir.

Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMX)

Bu kombinasyon, hafif MRSA enfeksiyonlarında etkili bir oral tedavi seçeneğidir.

Rifampin

Rifampin, genellikle diğer antibiyotiklerle kombine halde kullanılır ve özellikle *S. aureus* enfeksiyonlarında tercih edilir.

2.7. Çocuklarda Gram-negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Antibiyotik Seçimi

Gram-negatif bakteriler, özellikle çocukluk çağında ciddi enfeksiyonlara yol açabilen ve tedavi süreçlerini karmaşıklaştıran önemli patojenler arasında yer almaktadır. Bu bakteriler, dış membranlarında bulunan lipopolisakkarit tabakası sayesinde birçok antibiyotiğe karşı doğal direnç gösterirken, aynı zamanda genetik adaptasyon yetenekleriyle ek direnç mekanizmaları geliştirebilmektedir. Çocukluk dönemi, bağışıklık sisteminin henüz tam olarak gelişmemiş olması nedeniyle bu tür enfeksiyonlara karşı daha hassas bir dönemdir ve bu durum, tedavi stratejilerini daha da önemli hale getirmektedir.

Gram-negatif bakteriler arasında *E. coli*, *K.pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Salmonella* türleri, çocukluk çağında sık görülen enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. *E. coli*, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olarak öne çıkmakta ve ESBL üreten suşlar, bu enfeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklara yol açmaktadır. *K. pneumoniae* ise, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda karbapenemaz üreten suşlarıyla dikkat çekmekte ve bu durum, tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* ise, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda ciddi enfeksiyonlara neden olmakta ve MDR suşlarıyla tedaviye direnç göstermektedir. *Salmonella* türleri ise, özellikle enterik ateş ve sepsis gibi sistemik enfeksiyonlarla çocuklarda klinik olarak önemli bir rol oynamaktadır.

Gram-negatif bakterilere karşı etkili antibiyotik tedavisi bakterinin türüne, enfeksiyonun lokalizasyonuna ve direnç profiline göre değişkenlik göstermektedir. Beta-laktam antibiyotikler, gram-negatif bakterilere karşı en yaygın kullanılan ilaç grubu olup, özellikle sefalosporinler ve karbapenemler, çocukluk çağındaki ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftriakson ve sefotaksim, menenjit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte, ESBL üreten suşlara karşı karbapenemler, özellikle meropenem ve imipenem, genellikle ilk

tercih edilen ajanlar arasında yer almaktadır;¹³⁸ ancak, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* gibi suşların artışı, bu ilaçların etkililiğini tehdit etmekte ve tedavi stratejilerinde daha yeni kombinasyon tedavilerinin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Piperasilin-tazobaktam ve sefazidim-avibaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları, dirençli suşlara karşı etkili bir seçenek sunmaktadır.¹³⁸

P. aeruginosa enfeksiyonlarında tüm dünyada ve Türkiye’de artan antibiyotik direnci oranları nedeniyle tedavi güçlükleri yaşanmakta ve buna bağlı olarak enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmektedir.¹⁴³ Türkiye’den yapılmış bir metaanalizde *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler olan piperasilin-tazobaktam, karbapenemler ve aminoglikozidlere karşı gelişen direnç oranlarında 2007-2011 ve 2011-2016 dönemleri karşılaştırıldığında önemli bir artış olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁹ Tüm çalışma süresinde meropenem direnci %30,1 ve imipenem direnci %28 olarak saptanmıştır. Antimikrobiyal direnç açısından risk etmenleri yoğun bakım yatışı, invaziv girişim, geniş spektrumlu sefalosporin, aminoglikozid, karbapenem ve florokinolon gibi antibiyotiklerin kullanımı, diabetes mellitus ve cerrahi öyküsü olarak bildirilmiştir.¹⁴⁴

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre tek bir antibiyotik kullanılabilir. Tedavide kullanılabilecek antibiyotikler içinde beta-laktam-laktamaz inhibitörü olan piperasilin-tazobaktam, antipseudomonal özelliği olan seftazidim, sefaperazon, sefepim, monobaktam grubundan aztreonam, kinolonlardan siprofloksasin ve karbapenemlerden meropenem ve imipenemin tercih edilir.¹⁵⁰ Piperasiline duyarlılık varsa piperasilin-tazobaktam, etken piperasiline dirençli ve seftazidime duyarlı ise seftazidim, seftazidime ve piperasilin-tazobaktama dirençli ise meropenem kullanılmalıdır. Karbapeneme dirençli suşların tedavisinde ise seftalozan- tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-relabaktam ve beşinci kuşak sefalosporin olan sefidierokol önerilmektedir.^{151,152}

Florokinolonlar, gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu etki gösteren bir diğer antibiyotik grubu olup, özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak florokinolonlara karşı gelişen direnç, bu ilaçların kullanımını sınırlamakta ve dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir. Aminoglikozitler ise genellikle ciddi gram-negatif enfeksiyonlarda kombine tedavi rejimlerinde tercih edilmekte, gentamisin, amikasin ve tobramisin gibi ajanlar bu grupta öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, aminoglikozitlerin nefrotoksisite ve ototoksisite gibi ciddi yan etkileri, bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. Polimiksinler, özellikle çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilere karşı

son çare olarak kullanılan bir antibiyotik grubu olup, kolistin ve polimiksin B bu grupta yer almaktadır; ancak polimiksinlerin nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.

Gram-negatif bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç geliştirme konusunda oldukça başarılıdır ve bu durum, tedavi süreçlerini daha da zorlaştırmaktadır. Beta-laktamaz enzimleri, porin mutasyonları, efüzyon pompalarının aşırı ekspresyonu ve hedef bölge modifikasyonları, gram-negatif bakterilerin direnç mekanizmaları arasında yer almaktadır. Özellikle ESBL ve karbapenemaz üreten suşlar, tedavi seçeneklerini sınırlamakta, enfeksiyon yönetimini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle, antibiyotik tedavisinin kültür ve antibiyogram sonuçlarına dayalı olarak hedefe yönelik bir şekilde planlanması, tedavi başarısını artırmak ve direnç gelişimini önlemek açısından kritik öneme sahiptir.

2.8. Septisemi Tanısında Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Enfeksiyon şüphesi olan hastalarda klinik bulgular, enfeksiyöz olmayan sistemik inflamasyon bulgularıyla karışabileceği için kandan etken izolasyonu ile septisemiye yol açan etkenin kesin tanısı konulmaktadır. Septisemiye neden olan etkenin izolasyonu için kullanılan tanı yöntemleri; kan kültürü, PZR'ye dayalı yöntemler ve proteomik temelli yöntemlerdir.

Kary Mullis tarafından 1980 yılında tasarlanmış olan PZR tekniği, moleküler araştırmalarda büyük kolaylıklar sağlamış ve günümüzdeki PZR çalışmalarının temelini atmıştır.¹⁵⁴

PZR, hedeflenen gen bölgesinin çoğaltılıp görüntülenmesine dayanmaktadır ve nükleik asit saptanmasında en çok kullanılan yöntemdir.¹⁵³

Bir DNA parçasının özgül primerler aracılığı ile çoğaltılmasına dayanan PZR, in vitro bir yöntemdir. Temel olarak bu reaksiyonda çoğaltılması planlanan hedef bölgenin iki ucundaki DNA dizilerini özgül olarak tanıyıp, karşı iplikçiklerini hibridize eden iki oligonükleotid primer, primerlere bağlanıp bunlara 3' ucundan nükleotidleri ekleyerek sentez yapacak olan DNA polimeraz, sentez için gerekli olan deoksinükleosid trifosfatlar (dNTP), polimerazın çalışması için gerekli olan tampon maddeler ve kofaktör olan magnezyum iyonları kullanılmaktadır.¹⁵⁵

Küçük miktarda hedef DNA içeren örnek, PZR'de reaksiyonun oluşması için çalışma solüsyonu içerisine eklenir. Sonrasında yüksek ısı ile örnekteki hedef çift sarmal DNA'nın tek sarmal DNA'ya dönüşmesi sağlanır. Bu basamak denatürasyon adını alır. DNA/RNA heterodubleksini oluşturmak üzere tek DNA iplikçiklerinin karşıtı, 20-30 baz çifti uzunluğundaki sentetik oligonükleotid diziler primer gibi kullanılır. Spesifik bir bölgenin amplifikasyonu için ikinci bir primer, hedefi sınırlamak amacı ile kullanılır. Primerlerden biri, ssDNA zincirinde başlatıcı bölgeyi oluştururken, ikincisi de diğer zincir üzerindeki sonlandırıcı bölgeye bağlanır. Bu aşama ise bağlanma (annealing) aşamasıdır. Primerlerin bağlandığı bölgeden itibaren her ssDNA zincirinin komplementleri Taq DNA polimeraz enziminin yardımı ile oluşturulur. Bu aşama da uzama (elongasyon) aşamasıdır. Bu aşamaların sonunda iki adet dsDNA oluşur. Oluşan dsDNA'lar, yeni amplifikasyon için kalıp görevini üstlenir. Bu işlem 30 siklus tekrarlandığı zaman, birkaç saat içerisinde hedefin milyarlarca kopyası elde edilebilir.¹⁵⁵

2.8.1. Gerçek Zamanlı PZR

Gerçek zamanlı PZR'de reaksiyon boyunca veri toplanması ve analiz aynı anda devam etmektedir. Analiz için gerekli olan DNA boyaları ya da floresan problemleri gibi reaktifler, PZR karışımına amplifikasyondan önce eklenmektedir. Amplifikasyon süresince veriler aynı tüp içinden ve aynı cihaz ile toplanmaktadır. Örnek transferi, reaktif eklenmesi ve jel ayırımı yoktur. Bu reaksiyon ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde diziye özgü olmayan floresan boyalardan ya da diziye özgü problemlerden yararlanıldığı için sonuçlar anında alınmakta, kontaminasyon riski azaltılmaktadır.¹⁵⁶ Reaksiyonun kinetiklerini PZR'nin erken fazlarında ölçebilmek, geleneksel PZR'ye kıyasla kesin bir avantaj sağlamaktadır.¹⁵⁶

Gerçek zamanlı PZR yöntemi ile sıcaklık döngüleri ve floresan tespiti aynı cihaz içinde ve aynı tüp içinde gerçekleştiğinden, kontaminasyon riski çok düşüktür. Çoğaltılan DNA'nın kantitasyonu ile bakteri yükünün belirlenmesi, kan kültürlerinde KNS'ler ve viridans streptokoklar gibi olası kontaminantların değerlendirilmesinde avantaj olarak bildirilmektedir.⁷²

2.8.2. Çokhedefli (Multipleks) PZR

Çokhedefli PZR, tek bir reaksiyonda çoklu primer setlerini kullanarak çoklu patojenlerin genlerini ve her patojenin birden fazla spesifik DNA sekansını amplifiye etmeye izin vererek çok sayıda mikroorganizmayı aynı tüpte saptayan PZR yöntemidir. Kan

kültürlerinde üreyen bakterilerin hızlı etken tespitinde rutin laboratuvarların tercih ettiği tek yaklaşım multipleks PZR yöntemidir.⁷³

Sepsiste tanının hızla koyulabilmesi amacıyla yapılan multipleks PZR yöntemi ile ya kan kültür şişesinde üreme olan örnekten veya direkt tam kandan sonuç alınabilir.⁶²

Son yıllarda ise tüm bu yöntemler baz alınarak nested multipleks PZR yöntemleri geliştirilmiş olup hastanelerin enfeksiyon ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yerini almaya başlamıştır.

2.8.3. Nested Multipleks PCR

Nested multiplex PZR, klinik araştırmalarda ve tanısal testlerde sıklıkla başvuru alan, iki aşamalı bir DNA amplifikasyon tekniğidir. Bu yöntemde, ilk aşamada geniş kapsamlı bir hedef dizinin kopyalanması sağlanırken, ikinci aşamada spesifik, daraltılmış alt dizilerin amplifikasyonu gerçekleştirilir. İlk turda, çoklu primer setleri kullanılarak geniş bir bölge çoğaltılır; daha sonra, elde edilen ürün içinden, daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip alt bölgeler, iç (nested) primerlerle yeniden amplifiye edilir. Bu iki aşamalı yaklaşım, özellikle düşük yoğunluklu veya karmaşık örneklerde, non-spesifik amplifikasyon riskini önemli ölçüde azaltarak, sonuçların güvenilirliğini artırır. Uygulamada, doğru primer tasarımı, termal döngü optimizasyonu ve katı kontaminasyon kontrolü, elde edilen bulguların tekrarlanabilirliğini ve doğruluğunu destekleyen unsurlar olarak öne çıkar. Böylece nested multipleks PZR, klinik tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar.

BioFire FilmArray BCID2 paneli, ticari bir nested multipleks PZR tabanlı, in vitro tanı sistemine örnektir ve çalışmamızın temelini oluşturan yöntemdir. Bu panel yaklaşık bir saat içinde kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla ilişkili 43 nükleik asit hedefinin (26 bakteri cinsi/türü, 7 mantar türü ve 10 direnç belirteci) eşzamanlı olarak tanımlanmasına olanak tanıyan iyi doğrulanmış bir testtir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde yatan, sepsisemi öntanısı ile kan ve kateter kültür örnekleri alınan, bu örneklerden kan kültüründe pozitif sinyal alınması üzerine Biofire Blood Culture Identification (BCID) 2 paneli kullanılarak kan örnekleri çalışılan 38 çocuk hasta ile sepsisemi öntanısı ile kan ve kateter örnekleri alınan, sadece standart kan kültüründen konvansiyonel yöntemlerle çalışılarak etkenin saptandığı 38 çocuk hastanın verileri iki retrospektif kohort olarak incelenmiştir.

Sepsisemi öntanısı alan hastalardan alınan kan kültürü örnekleri, BACT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) cihazına yüklendi. Pozitif sinyal veren kültür şişeleri eşzamanlı olarak hem BCID2 paneli hem de konvansiyonel yöntemle çalışıldı. Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden, konvansiyonel yöntemlerle sırasıyla Gram boyası, uygun besiyerlerine ekim ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Etken tanımlama ve raporlama süreleri kaydedildi.

Kan kültürü şişelerinden elde edilen üremeler, KLİMUD Kan Dolaşımı Örnekleri Rehberi'nde belirtilen kriterlere göre etken veya kontaminant olarak tanımlandı.

Kan kültürü şişesi örneklerine uygulanan BCID2 paneli ve konvansiyonel yöntemlerle elde edilen etken tanımlamaları ve her iki yöntemin raporlama süreleri karşılaştırıldı.

Konvansiyonel yöntemler esas alınarak BCID2 panel kullanımının sepsisemide etkenin erken tanınmasına katkısı ve tedavi sürecine etkisi değerlendirildi.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışma, 01 Eylül 2023 ile 30 Eylül 2024 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde yatan ve sepsisemi öntanısı alan çocuk hastaların kan ve kateter kültür örneklerinin incelenmesi Kocaeli Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (2024/430) (Bkz. EK 2) alındı. (Onay tarihi: 24.10.2024)

3.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklem

Çalışmada 01 Eylül 2023 ile 30 Eylül 2024 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde yatan ve septisemi öntanısı ile kan veya kateter kültür örnekleri alınan, bu örneklerden kan kültürü pozitif sinyal verdiğinde Biofire Blood Culture Identification 2 paneli kullanılarak kan örnekleri çalışılan ve kanda etken organizma saptanan 38 çocuk hasta çalışma grubuna dahil edildi. Yine aynı tarihlerde septisemi öntanısı ile kan veya kateter kültür örnekleri alınan, sadece standart kan kültüründen konvansiyonel yöntemlerle çalışılarak etkenin saptandığı 38 çocuk hasta ise kontrol grubuna dahil edildi.

- 0-18 yaş grubu dışında kalan hastalar
- Septisemi düşünülen, venöz kan veya kateter kan kültürü örnekleri gönderilen fakat kültür örneklerinde üreme saptanmayan hastalar
- Kan kültürlerinde etken tespit edilen fakat kontaminant olarak kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.5. Veri Toplamada Uygulanan Yöntem

01 Eylül 2023 ile 30 Eylül 2024 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde yatan ve belirtilen tarih aralığında kan kültür örnekleri alınmış ve üremesi tespit edilmiş hastaların kayıtlı bilgileri Kocaeli Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın kayıtlarından, Bölümü kayıt altına aldığı arşiv bilgilerinden, Kocaeli Üniversitesine ait hastane otomasyon sisteminden ve Kocaeli Üniversitesi arşiv dosyalarına ulaşılarak derlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların septisemi tanısı ile ilgili klinik ve laboratuvar verilerinin kayıt edilmesi için olgu takip formu kullanıldı (Bkz. EK 3). Formda; araştırma sıra numarası, septisemi tanısı aldığı ve aynı gün alınan kültür örneklerinin tarihi, hastanın yattığı servisler, hastanın bilinen hastalıkları, enfeksiyon odağı (akciğer enfeksiyonu, üriner sistem

enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, beyin enfeksiyonu, kulak enfeksiyonu, batin içi enfeksiyonu), vasküler kateter varlığı, vital bulgular (vücut sıcaklığı, kalp hızı, solunum hızı, tansiyon), laboratuvar bulguları (hemoglobin, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, sedimantasyon, C-reaktif protein, prokalsitonin, aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz, kreatinin, kan üre nitrojeni, ürik asit, laktat dehidrojenaz, kan şekeri, laktat), başlanan ampirik antibiyotik tedavisi, kan kültürü raporlanma tarihi, kan kültüründe saptanan etkenin antibiyotik direnç profili , polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile saptanan mikroorganizma, PZR yöntemi ile saptanan etkenin rapor tarihi, PZR yöntemi ile saptanan etken sonrası mevcut antibiyotik tedavisinde değişiklik yapıp yapılmadığı, mevcut antibiyotik tedavide değişiklik yapıldı ise kaçınıcı günde yapıldığı, antibiyotik alma süresi, hastanın morbitide/mortalite durumu kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Veri Analizi

Veri analizinde SPSS 26 programı kullanılmıştır. Öncelikle tüm gruptaki hastaların demografik özellikleri, kan kültürlerinde saptanan üreme, değişkenlerinin tümü için frekans ve yüzde dağılımı verilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların değişkenlerine ilişkin oranlar arasında ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca hastaların grupları haricindeki diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişkide de ki-kare analiz yöntemi kullanılmıştır. Anlamlı ki-kare sonuçlarında ise farkın kaynağı Bonferroni düzeltmesi kullanılarak saptanmıştır. Ayrıca BCID2 panel ile saptanan mikroorganizmalar için BCID2 panelinin bu değişkenler için özgüllüğü ve duyarlılığı elde edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi incelenmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 6. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Çalışma f(%)	Kontrol f(%)	p ¹
Cinsiyet	Kadın	16(42,1)	19(50)	0,49
	Erkek	22(57,9)	19(50)	
Enfeksiyon odağı	Odağı belirlenemeyen	9(23,7)	14(37,8)	0,086
	Kateter ilişkili	17(44,7)	11(29,7)	
	Alt solunum yolu	4(10,5)	4(10,8)	
	Üriner sistem	1(2,6)	3(8,1)	
	İntraabdominal	5(13,2)	0(0)	
	Yumuşak doku	2(5,3)	5(13,5)	
Yatış servisi	Çocuk acil	0(0)	2(5,3)	0,539
	ÇYBÜ	6(15,8)	6(15,8)	
	YDYBÜ	15(39,5)	10(26,3)	
	Çocuk onkoloji	5(13,2)	4(10,5)	
	Çocuk hematoloji	4(10,5)	6(15,8)	
	Çocuk servis	7(18,4)	10(26,3)	
	Diğer	1(2,6)	0(0)	
Santral venöz kateter varlığı	Yok	6(15,8)a	15(39,5)b	0,040
	Var	31(81,6)a	23(60,5)b	
Mortalite	Yok	32(84,2)	31(86,1)	0,818
	Var	6(15,8)	5(13,9)	
Değişken		Çalışma	Kontrol	p ²
Yaş (gün), (Ort±ss)		940,53±617,29	1560,16±718,49	0,11
Kültür (dk), (Ort±ss)		6139±2652,74	5873,68±1511,46	0,593
Tedavi süresi, (Ort±ss)		13,21±4,85	10,95±8,45	0,175

P¹:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamli çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir.p2: bağımsız gruplar t testi anlamlılık değeri.

Çalışma grubundaki hastaların %81,6'sında santral venöz kateter varken, %18,4'ünde yoktur. Kontrol grubundaki hastaların ise %60,5'inde santral venöz kateter varken, %39,5'inde yoktur. Hastaların santral venöz kateter varlığı ile grup durumu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,040, p<.05). Farkın kaynağı için yapılan Bonferroni düzetlemesine göre santral venöz kateteri olan hastalar için çalışma grubundaki hastaların oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 7. Hasta Grupları Arasında Vital Bulgu Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçek Skor	Çalışma	Kontrol	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Ateş	38,12±1,02	38,35±0,63	0,251
Nabız	142,54±36	139,91±28,51	0,733
Sistolik Kan Basıncı	82,3±15,15	87,6±15,27	0,144
Diastolik Kan Basıncı	48,24±11,74	53,46±12,45	0,072
Ortalama Arteriyel Basınç	59,59±12,52	64,84±13,13	0,087
Dakika solunum sayısı	45,09±15,31	38,06±12,68	0,041
SpO ₂	93,49±10,46	95,3±11,97	0,5

**Değişkenler için Mann-Whitney u analiz yöntemi kullanıldı. Diğer değişkenler ise bağımsız gruplar t testi yöntemi ile karşılaştırıldı.*

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların dakika solunum sayısı (p=0,041) ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır (p<.05). Çalışma grubundaki hastaların dakika solunum sayısı ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 8. Hasta Grupları Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametre	Çalışma	Kontrol	p
	Ort±ss	Ort±ss	
Hemoglobin	10,23±2,57	9,81±2,38	0,485
Lökosit	11430±10244,65	8236,97±9204,2	0,185
Nötrofil	7361,47±7106,9	5288,79±6938,07	0,232
Lenfosit	2207,65±1937,48	2055,15±2064,02	0,756
Trombosit	184235,29±173495,1	231424,24±214628,17	0,325
Crp	59,77±60,23	47,36±57,09	0,436
Sedimentasyon	13,8±12,32	17,8±20,88	0,536
Prokalsitonin*	20,64±36,06	3,88±4,84	0,778
Ast	91,12±188,66	61,65±87,89	0,437
Alt	59,03±115,73	65,24±77,01	0,805
Kreatinin	0,53±1,05	0,3±0,19	0,222
BUN	18,73±22,72	12,65±8,83	0,166
Ürik asit	2,21±1,21	2,82±1,46	0,077
Ldh	401±204,43	334,59±164,69	0,185
Açlık Kan Şekeri	110,14±75,43	121,24±73,84	0,546
Laktat*	17,44±11,5	21,22±12,04	0,409

**Değişkenler için Mann-Whitney u analiz yöntemi kullanıldı. Diğer değişkenler ise bağımsız gruplar t testi yöntemi ile karşılaştırıldı.*

Tablo 9. Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Hasta Gruplarında Dağılımı

Değişken	Grup	Çalışma f(%)	Kontrol f(%)	p
<i>A.baumannii complex</i>	Yok	33(86,8)	33(86,8)	1
	Var	5(13,2)	5(13,2)	
<i>Esherichia coli</i>	Yok	34(89,5)	35(92,1)	0,692
	Var	4(10,5)	3(7,9)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Yok	37(97,4)	38(100)	0,314
	Var	1(2,6)	0(0)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yok	31(81,6)	33(86,8)	0,529
	Var	7(18,4)	5(13,2)	
<i>Proteus spp.</i>	Yok	37(97,4)	38(100)	0,314
	Var	1(2,6)	0(0)	
<i>Serratia marcessens</i>	Yok	37(97,4)	37(97,4)	1
	Var	1(2,6)	1(2,6)	
<i>P.aeruginosa</i>	Yok	35(92,1)	36(94,7)	0,644
	Var	3(7,9)	2(5,3)	
<i>Enterococcus faecium</i>	Yok	36(94,7)	37(97,4)	0,556
	Var	2(5,3)	1(2,6)	
<i>Staphylococcus spp.</i>	Yok	31(80)	34(89,5)	0,328
	Var	7(20)	4(10,5)	
<i>S. aureus</i>	Yok	38(100)	35(92,1)	0,077
	Var	0(0)	3(7,9)	
<i>S. epidermidis</i>	Yok	32(84,2)	32(84,2)	0,761
	Var	6(15,8)	6(15,8)	
<i>Streptococcus spp.</i>	Yok	36(94,7)	34(89,5)	0,395
	Var	2(5,3)	4(10,5)	
<i>Candida albicans</i>	Yok	37(97,4)	37(97,4)	1
	Var	1(2,6)	1(2,6)	
<i>Candida parapsilosis</i>	Yok	36(94,7)	35(92,1)	0,644
	Var	2(5,3)	3(7,9)	
<i>Candida tropicalis</i>	Yok	37(97,4)	34(89,5)	0,165
	Var	1(2,6)	4(10,5)	

p1:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamlı çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait kültürde üreyen mikroorganizma dağılımları Tablo 9 da gösterilmiştir, gruplar arasında kültürdeki mikroorganizma dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ($p>.05$).

Tablo 10. Hasta Gruplarının Kültürlerinde Direnç Genlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Çalışma f(%)	Kontrol f(%)	P
IMP	Yok	35(92,1)	37(97,4)	0,304
	Var	3(7,9)	1(2,6)	
KPC	Yok	34(89,5)	33(86,8)	0,723
	Var	4(10,5)	5(13,2)	
CTX-M	Yok	32(84,2)a	37(97,4)b	0,047
	Var	6(15,8)a	1(2,6)b	
mec A/C	Yok	31(81,6)	32(84,2)	0,761
	Var	7(18,4)	6(15,8)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamlı çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir

Çalışma grubundaki hastaların kültür antibiyogram sonuçlarının %15,8’inde CTX-M varken, %84,2’sinde yoktur. Kontrol grubundaki hastaların kültür antibiyogram sonuçlarının %2,6’sında CTX-M varken, %97,4’ünde yoktur. Hastaların kültür antibiyogram sonuçlarında CTX-M direnç geninin saptanması ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047, p<.05). Farkın kaynağı için yapılan Bonferroni düzetlemesine göre CTX-M varlığı çalışma grubundaki hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir.

Tablo 11. Hasta Gruplarının Tedavi Özelliklerinin Kıyaslanması

Değişken	Grup	Çalışma f(%)	Kontrol f(%)	P
Kültür alındığı sırada mevcut antibiyotik tedavi	Yok	19(50)	21(58,3)	0,472
	Var	19(50)	15(41,7)	
Kültür sonrası ampirik tedavi başlama	Hayır	4(10,5)	8(21,1)	0,208
	Evet	34(89,5)	30(78,9)	
Kültür sonucu ile tedavide değişiklik	Değişiklik yapılmadı	20(52,6)	20(52,6)	0,3
	Ek antibiyotik eklendi	7(18,4)	7(18,4)	
	Tamamen değiştirildi	6(15,8)	10(26,3)	
	Sadece bir antibiyotik değişti	5(13,2)	1(2,6)	

Hastaların kültür alındığı sırada antibiyotik tedavi alma durumu (p=0,472), kültür sonrası ampirik tedavi başlama (p=0,208) ve kültür sonucuna göre ampirik tedavi değişikliği (p=0,3) durumları ile gruplarına ilişkin oranları arasında anlamlı fark yoktur (p>.05).

Tablo 12. Çalışma Grubunda BCID2 Panel ve Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

Etken İsimleri	PCR Yok f, (%)	PCR Var f, (%)	Kültür Yok f, (%)	Kültür Var f, (%)
<i>A.baumannii complex</i>	33 (86,8)	5 (13,2)	33 (86,8)	5 (13,2)
<i>Escherichia coli</i>	35 (92,1)	3 (7,9)	34 (89,5)	4 (10,5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	37 (97,4)	1 (2,6)	37 (97,4)	1 (2,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31 (81,6)	7 (18,4)	31 (81,6)	7 (18,4)
<i>Proteus spp.</i>	37 (97,4)	1 (2,6)	37 (97,4)	1 (2,6)
<i>Serratia marcescens</i>	37 (97,4)	1 (2,6)	37 (97,4)	1 (2,6)
<i>P. aeruginosa</i>	35 (92,1)	3 (7,9)	35 (92,1)	3 (7,9)
<i>Enterococcus faecium</i>	36 (94,7)	2 (5,3)	36 (94,7)	2 (5,3)
<i>Staphylococcus spp.</i>	29 (76,3)	9 (23,7)	31 (81,6)	7 (18,4)
<i>S. aureus</i>	38 (100)	0 (0)	38 (100)	0 (0)
<i>S. epidermidis</i>	29 (76,3)	9 (23,7)	31 (81,6)	7 (18,4)
<i>Streptococcus spp.</i>	36 (94,7)	2 (5,3)	36 (94,7)	2 (5,3)
<i>Candida albicans</i>	37 (97,4)	1 (2,6)	37 (97,4)	1 (2,6)
<i>Candida parapsilosis</i>	36 (94,7)	2 (5,3)	36 (94,7)	2 (5,3)
<i>Candida tropicalis</i>	31 (81,6)	7 (18,4)	37 (97,4)	1 (2,6)

Tablo 13. BCID2 Panel ve Kültürde Mikroorganizma Dağılımlarının Değerlendirilmesi

Etken Adı	PZR (-) & Kültür PZR (+) & Kültür Kültür (-) / Kültür (+) /	(-) (f, %) (+) (f, %) PZR (+) PZR (-)
<i>A.baumannii complex</i>	33 (86.8)	5 (13.2) 0 0
<i>Escherichia coli</i>	35 (92.1)	3 (7.9) 0 1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	37 (97.4)	1 (2.6) 0 0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31 (81.6)	7 (18.4) 0 0
<i>Proteus spp.</i>	37 (97.4)	1 (2.6) 0 0
<i>Serratia marcescens</i>	37 (97.4)	1 (2.6) 0 0
<i>P. aeruginosa</i>	35 (92.1)	3 (7.9) 0 0

Etken Adı	PZR (-) & Kültür PZR (-) (f, %)	PZR (+) & Kültür PZR (+) (f, %)	Kültür PZR (+)	Kültür PZR (-) / Kültür (+) / Kültür (-)
<i>Enterococcus faecium</i>	36 (94.7)	2 (5.3)	0	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	29 (76.3)	7 (18.4)	2	0
<i>S. aureus</i>	38 (100)	0 (0)	0	0
<i>S. epidermidis</i>	29 (76.3)	7 (18.4)	2	0
<i>Streptococcus spp.</i>	36 (94.7)	2 (5.3)	0	0
<i>Candida albicans</i>	37 (97.4)	1 (2.6)	0	0
<i>Candida parapsilosis</i>	36 (94.7)	2 (5.3)	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	31 (81.6)	1 (2.6)	6	0

2 hastada BCID2 panelinde *Staphylococcus spp.* saptanmış olup cins adını vermiş ancak mikroorganizmanın türünü vermemiştir ve bunlar kan kültüründe saptanmamıştır. 2 hastada BCID2 panelinde *S. Epidermidis* tespit edilmiş olup aynı hastanın kan kültüründe saptanmamıştır. 6 hastanın BCID2 panelinde *Candida tropicalis* saptanmış olup aynı hastaların kan kültüründe saptanmamıştır.

Tablo 14. BCID2 Panelinin Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

Etken Adı	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
<i>A. baumannii complex</i>	100	100
<i>Escherichia coli</i>	75	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	100
<i>Proteus spp.</i>	100	100
<i>Serratia marcescens</i>	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	100	100
<i>Enterococcus faecium</i>	100	100

Etken Adı	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Staphylococcus spp.	100	93.5
<i>S. epidermidis</i>	100	93.5
Streptococcus spp.	100	100
<i>Candida albicans</i>	100	100
<i>Candida parapsilosis</i>	100	100
<i>Candida tropicalis</i>	100	83.82

A. baumannii complex, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus* spp., *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* için duyarlılık ve özgüllük değerleri %100 olarak tespit edilmiştir. *Escherichia coli* için ise duyarlılık %75, özgüllük %100 saptanmıştır.

Ancak, *Staphylococcus* spp. için özgüllük %93,5, *S. epidermidis* için özgüllük %93,5 bulunmuştur. *Candida tropicalis* için ise özgüllük %83,82 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, bu etkenler için yanlış pozitif sonuçların diğer etkenlere göre daha olası olduğunu göstermektedir. *S. aureus* için duyarlılık verisi mevcut değildir.

Çalışmamızda saptanan tüm etkenler göz önüne alındığında BCID2 paneli için duyarlılık %98, özgüllük %98 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, BCID2 panel çoğu etken için yüksek performans gösterirken, *Staphylococcus* spp., *S. epidermidis* ve *Candida tropicalis* gibi bazı etkenler için özgüllük değerleri daha düşüktür. Bu nedenle, bu etkenler için test sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalı ve gerekirse ek testlerle doğrulanmalıdır.

Çalışma grubundaki hastalardan BCID2 panelinde *C. tropicalis* üremesi saptanıp kültürde ise bu mikroorganizmanın saptanmadığı 6 hastadan 4'ünün yenidoğan ybü'de yatmakta olduğu ve flukonazol profilaksisi aldığı görüldü. Bu duruma bağlı olarak da bu etkenin kan kültüründe saptanmamış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 15. Çalışma Grubunda Saptanan Direnç Genlerinin Kültür-PCR ve Kültür Dağılımları

Direnç Geni	PCR Pozitif (f, %)	Kültür Pozitif (f, %)	Hem PCR & Hem Kültür Pozitif (f, %)
IMP	1, (2,63)	3, (7,89)	1, (2,63)
KPC	2, (5,26)	4, (10,52)	2, (5,26)
OXA48like	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)
NDM	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)
VIM	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)
mcr-1	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)
CTX-M	2, (5,26)	6, (15,79)	2, (5,26)
mec A/C	9, (23,68)	7, (18,42)	7, (18,42)
vanA/B	1, (2,63)	1, (2,63)	1, (2,63)

Not: f = Frekans, % = Yüzde

Çalışma grubundaki hastaların kan kültürü ve BCID2 panelinin sonucunda saptanan direnç genlerinin dağılımı Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 16. Çalışma Grubunda Tespit Edilen Mikroorganizmaların Ortalama Raporlanma Süreleri

Etken	Kültür örneği alınmasından BCID2 Panel raporlamasına kadar geçen süre (Saat/Dakika)	Kültür örneği alınmasından kültür antibiyogram raporlanmasına kadar geçen süre (Saat/Dakika)	Zaman Farkı (Saat/Dakika)
<i>A.baumannii complex</i>	30 saat 5 dk	94 saat 48 dk	64 saat 43 dk
Enterobacterales*	38 saat 44 dk	101 saat 56 dk	63 saat 12 dk
<i>E. Coli</i>	53 saat 0 dk	92 saat 36 dk	39 saat 36 dk
<i>Klebsiella oxytoca</i>	47 saat 1 dk	73 saat 28 dk	26 saat 27 dk
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40 saat 49 dk	94 saat 58 dk	54 saat 9 dk
<i>Proteus spp.</i>	45 saat 52 dk	79 saat 11 dk	33 saat 19 dk

Etken	Kültür örneği alınmasından BCID2 Panel raporlamasına kadar geçen süre (Saat/Dakika)	Kültür örneği alınmasından kültür antibiyogram raporlanmasına kadar geçen süre (Saat/Dakika)	Zaman Farkı (Saat/Dakika)
<i>Serratia marcescens</i>	49 saat 56 dk	116 saat 4 dk	66 saat 8 dk
<i>P. aeruginosa</i>	46 saat 42 dk	105 saat 53 dk	59 saat 11 dk
<i>Staphylococcus spp.</i>	50 saat 56 dk	103 saat 59 dk	53 saat 3 dk

*Kültürde 3 hastada *Citrobacter freundii*, 1 hastada *Enterobacter cloacae* olarak isimlendirilen etkenler panelde “Enterobacterales” olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 16’da ortak etkenlere göre gruplandırılmış hastaların ortalama PCR ve kültür süreleri ile bu süreler arasındaki farklar sunulmuştur. Bulgular, farklı etkenlerin PCR ve kültür süreleri üzerinde anlamlı farklılıklar oluşturduğunu ve kültür yönteminin genellikle PCR yöntemine kıyasla daha uzun süre gerektirdiğini göstermektedir.

Etkenler arasında en uzun ortalama PCR süresi **53 saat** ile *Escherichia coli* (EC) etkeninde gözlemlenirken, en kısa ortalama PCR süresi **30 saat 5 dakika** ile *Acinetobacter baumannii complex* etkeninde tespit edilmiştir. Kültür süreleri açısından, en uzun ortalama süre **116 saat 4 dakika** ile *Stenotrophomonas maltophilia* etkeninde belirlenmiştir. Buna karşılık, en kısa ortalama kültür süresi **73 saat 28 dakika** ile *Klebsiella oxytoca* etkeninde saptanmıştır.

PCR ve kültür süreleri arasındaki zaman farkı incelendiğinde, en büyük farkın **66 saat 8 dakika** ile *Stenotrophomonas maltophilia* etkeninde olduğu görülmektedir. En düşük zaman farkı ise **26 saat 27 dakika** ile *Klebsiella oxytoca* etkeninde tespit edilmiştir. Bu durum, farklı etkenlerin hem PCR hem de kültür yöntemleri üzerindeki etkilerini açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bulgular, kültür yönteminin PCR’a kıyasla daha uzun bir süre gerektirdiğini ve PCR yönteminin hızlı sonuç verme açısından üstün bir yöntem olduğunu göstermektedir. Çalışma, tanısal süreçlerde etken türlerinin süreler üzerindeki etkisinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Tablo 17. Çalışma Grubundaki Hastalarda BCID2 Panel ve Kültür Sonuçlarına Göre Tedavide Yapılan Değişimlerin Dağılımı

Değişken	Grup	f(%)
PZR üreme (+);	Yok	27(73)
kültür üreme (-)	Var	10(27)

PZR üreme (-); Yok	37(97,4)
kültür üreme (+) Var	1(2,6)
PZR sonucu ile Yapılmadı	17(44,7)
ampirik tedavide Yapıldı	21(55,3)
Değişiklik türü	
Mevcut tedavi kesildi, tedavi başlanmadı	0(0)
Ek antibiyotik eklendi	10(27)
Mevcut antibiyotik kesildi, tamamen değiştirildi	3(7,8)
Antibiyotiklerden sadece biri değişti	5(13,2)
PZR ile antifungal Yok	31(83,8)
tedavi başlanması Var	6(16,2)
Değişiklik yapılmadı	20(52,6)
Kültür sonucu ile Ek antibiyotik eklendi	7(18,4)
ampirik tedavide Mevcut antibiyotik kesildi, tamamen değiştirildi	6(15,8)
Değişiklik Antibiyotiklerden sadece biri değişti	5(13,2)

Çalışma grubundaki hastalarda BCID2 panel sonucu ile ampirik tedavide yapılan değişiklik durumları ile aynı gruptaki hastaların kültür sonucu ile yapılan değişiklik durumlarının dağılımı Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 18. Çalışma Grubundaki Hastaların BCID2 Panel Sonucunda Tespit Edilen Mikroorganizmaya Göre Ampirik Tedavide Değişiklik Yapılmasına Dair Durumun Karşılaştırılması

Değişken	Grup	PZR sonuç ile amp tedavi değişiklik		p
		Yok f(%)	Var f(%)	
<i>A. baumannii complex</i>	Yok	17(100)a	16(76,2)b	0,031
	Var	0(0)a	5(23,8)b	
Enterobacterales*	Yok	8(47,1)	13(61,9)	0,36
	Var	9(52,9)	8(38,1)	
<i>Eschericia Coli</i>	Yok	15(88,2)	20(95,2)	0,426
	Var	2(11,8)	1(4,8)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Yok	17(100)	20(95,2)	0,362
	Var	0(0)	1(4,8)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yok	15(88,2)	16(76,2)	0,341
	Var	2(11,8)	5(23,8)	
<i>Proteus</i>	Yok	16(94,1)	21(100)	0,26
	Var	1(5,9)	0(0)	
<i>Serratia marcescens</i>	Yok	16(94,1)	21(100)	0,26
	Var	1(5,9)	0(0)	
<i>P.aeruginosa</i>	Yok	16(94,1)	19(90,5)	0,679

	Var	1(5,9)	2(9,5)	
<i>E.faecium</i>	Yok	15(88,2)	21(100)	0,106
	Var	2(11,8)	0(0)	
<i>Staphylococcus spp.</i>	Yok	12(70,6)	17(81)	0,455
	Var	5(29,4)	4(19)	
<i>S. epidermidis</i>	Yok	13(76,5)	16(76,2)	0,984
	Var	4(23,5)	5(23,8)	
<i>Streptococcus</i>	Yok	17(100)	19(90,5)	0,191
	Var	0(0)	2(9,5)	
<i>C. albicans</i>	Yok	16(94,1)	21(100)	0,26
	Var	1(5,9)	0(0)	
<i>C. parapsilosis</i>	Yok	17(100)	19(90,5)	0,171
	Var	0(0)	2(9,5)	
<i>C. tropicalis</i>	Yok	15(88,2)	16(76,2)	0,341
	Var	2(11,8)	5(23,8)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamlı çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir

BCID2 panel sonucunda tespit edilen mikroorganizmlar ve elde edilen sonuca göre başlanan ampirik antimikrobiyal tedavide yapılan değişiklik durumu Tablo 18’de gösterilmiştir.

BCID2 panel sonucu ile ampirik tedavi değişikliği yapılan çalışma grubundaki hastaların %23,8’inde panelde A. baumannii mevcuttur. Çalışma grubundaki hastalar için BCID2 panelde A. baumannii üreme durumu ile panel sonucuna göre ampirik tedavi değişikliği durumu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,031, p<.05). Farkın kaynağı için yapılan bonferroni düzeltmesi sonucuna göre çalışma grubundaki hastalar için BCID2 Panelde A. baumannii üremesi olan hastalar için PCR sonucu ile ampirik tedavi değişikliği yapılan hastaların oranı bu gruptaki tedavi değişikliği yapılmayan hastalardan daha yüksektir.

Tablo 19. Çalışma Grubundaki Hastaların BCID2 Panelinde Saptanan Direnç Genine Göre Ampirik Tedavide Yapılan Değişiklik Durumunun Karşılaştırılması

Değişken	Grup	PCR sonuç ile amp tedavi değişiklik		p
		Yok	Var	
		f(%)	f(%)	
IMP	Yok	17(100)	20(95,2)	0,362
	Var	0(0)	1(4,8)	
KPC	Yok	17(100)	19(90,5)	0,191
	Var	0(0)	2(9,5)	
CTX-M	Yok	16(94,1)	20(95,2)	0,878
	Var	1(5,9)	1(4,8)	
mec A/C	Yok	13(76,5)	16(76,2)	0,984
	Var	4(23,5)	5(23,8)	

vanA/B	Yok	16(94,1)	21(100)	0,26
	Var	1(5,9)	0(0)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamlı çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir.

Çalışma grubundaki hastalar için BCID2 Panelinde IMP (p=0,362), KPC (p=0,191), CTX-M (p=0,878), mec A/C (p=0,984), vanA/B (p=0,26) direnç genlerinin saptanması ile panel sonucuna göre ampirik tedavi değişikliği durumu arasında anlamlı fark yoktur (p>.05).

Tablo 20. Çalışma Grubundaki Hastaların Kültür Sonucuna Göre Ampirik Tedavi Değişiklik Durumu ile Kültürde Saptanan Etken Dağılımının Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Kültür sonuç ile amp tedavi değişiklik				p
		Değişiklik yok	Ek ant. Eklendi	Mevcut ant stop ve değ.	Sadece biri değişti	
		f(%)	f(%)	f(%)	f(%)	
<i>A.baumannii complex</i>	Yok	19(95)a	6(85,7)a,b	3(50)b	5(100)a,b	0,029
	Var	1(5)a	1(14,3)a,b	3(50)b	0(0)a,b	
Enterobacterales*	Yok	13(65)	3(42,9)	4(66,7)	1(20)	0,258
	Var	7(35)	4(57,1)	2(33,3)	4(80)	
<i>Eschericia Coli</i>	Yok	19(95)	7(100)	4(66,7)	4(80)	0,154
	Var	1(5)	0(0)	2(33,3)	1(20)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Yok	20(100)	7(100)	6(100)	4(80)	0,079
	Var	0(0)	0(0)	0(0)	1(20)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yok	18(90)	5(71,4)	6(100)	2(40)	0,056
	Var	2(10)	2(28,6)	0(0)	3(60)	
Proteus	Yok	20(100)	6(85,7)	6(100)	5(100)	0,208
	Var	0(0)	1(14,3)	0(0)	0(0)	
<i>Serratia marcescens</i>	Yok	19(95)	7(100)	6(100)	5(100)	0,82
	Var	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	
<i>P.aeruginosa</i>	Yok	18(90)	7(100)	6(100)	4(80)	0,523
	Var	2(10)	0(0)	0(0)	1(20)	
<i>E.faecium</i>	Yok	19(95)	7(100)	5(83,3)	5(100)	0,525
	Var	1(5)	0(0)	1(16,7)	0(0)	
Staphylococcus spp.	Yok	15(75)	6(85,7)	6(100)	5(100)	0,341
	Var	5(25)	1(14,3)	0(0)	0(0)	
<i>S. epidermidis</i>	Yok	14(70)	7(100)	6(100)	5(100)	0,093
	Var	6(30)	0(0)	0(0)	0(0)	
Streptococcus	Yok	18(90)	7(100)	6(100)	5(100)	0,593
	Var	2(10)	0(0)	0(0)	0(0)	
<i>C. albicans</i>	Yok	19(95)	7(100)	6(100)	5(100)	0,82
	Var	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	
<i>C. parapsilosis</i>	Yok	18(90)	7(100)	6(100)	5(100)	0,593
	Var	2(10)	0(0)	0(0)	0(0)	
<i>C. tropicalis</i>	Yok	20(100)	6(85,7)	6(100)	5(100)	0,208
	Var	0(0)	1(14,3)	0(0)	0(0)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; . a,b: Anlamlı çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir.

Kültür sonucunda tespit edilen mikroorganizma durumu ile ampirik tedavi değişikliği ve tedavide yapılan değişiklik durumunun dağılımı Tablo 20’de verilmiştir.

Hastaların kültürde A. baumannii saptanması sonucu doğrultusunda ampirik tedavide değişiklik yapılması arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,029$, $p<.05$). Farkın kaynağı için yapılan Bonferroni düzeltmesi sonucuna göre kültürde A. baumannii üremesi görülen çalışma grubundaki hastalar için mevcut antibiyotik tedavisi tamamen değiştirilen hastaların oranı en yüksektir.

Tablo 21. Çalışma Grubundaki Hastaların Kültürde Saptanan Direnç Profiline Göre Ampirik Tedavide Değişiklik Yapılma Durumunun Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Kültür sonuç ile amp tedavi değişiklik				P
		Değişiklik yok	Ek ant. Eklendi	Mevcut ant stop ve değ.	Sadece biri değişti	
		f(%)	f(%)	f(%)	f(%)	
IMP	Yok	19(95)	7(100)	4(66,7)	5(100)	0,086
	Var	1(5)	0(0)	2(33,3)	0(0)	
KPC	Yok	19(95)	6(85,7)	4(66,7)	5(100)	0,199
	Var	1(5)	1(14,3)	2(33,3)	0(0)	
CTX-M	Yok	18(90)	5(71,4)	4(66,7)	5(100)	0,297
	Var	2(10)	2(28,6)	2(33,3)	0(0)	
mec A/C	Yok	14(70)	6(85,7)	6(100)	5(100)	0,226
	Var	6(30)	1(14,3)	0(0)	0(0)	
vanA/B	Yok	20(100)	7(100)	5(83,3)	5(100)	0,14
	Var	0(0)	0(0)	1(16,7)	0(0)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri

Çalışma grubundaki hastaların kültürde saptanan direnç genlerine göre ampirik tedavide yapılan değişiklik durumlarının karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalar için kültürde saptanana IMP ($p=0,086$), KPC ($p=0,199$), CTX-M ($p=0,297$), mec A/C ($p=0,226$) ve vanA/B ($p=0,14$) değişkenleri ile kültür sonucu ile yapılan ampirik tedavi değişikliği türleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>.05$).

Tablo 22. Çalışma Grubundaki Hastaların BCID2 Panel ve Kültür Antibiyogram Arasındaki Bakteri Direnç Genlerinde Saptanan Farkın Kültürde Saptanan Direnç Genlerine Göre Karşılaştırılması

Değişken	Grup	PCR ve kültür arasında bakteri direnç genlerinde fark		p
		Yok	Var	
		f(%)	f(%)	
IMP	Yok	30(100)	7(87,5)	0,05
	Var	0(0)	1(12,5)	
KPC	Yok	30(100)	6(75)	0,005
	Var	0(0)	2(25)	
CTX-M	Yok	28(93,3)	8(100)	0,453
	Var	2(6,7)	0(0)	
mec A/C	Yok	21(70)	8(100)	0,076
	Var	9(30)	0(0)	
vanA/B	Yok	29(96,7)	8(100)	0,601
	Var	1(3,3)	0(0)	
Duyarlılık türü	pcr (+) / kx (-)	1(3,3)a	0(0)a	,000
	pcr (-) / kx (+)	0(0)a	7(87,5)b	
	pcr (+) / kx (+)	29(96,7)a	1(12,5)b	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; a,b: Anlamli çıkan ki-kare sonuçları için farkın hangi sütuna ilişkin gruplar arasında olduğunu gösteren Bonferroni düzeltmesi sonuç olup farklı küçük harfler o gruplar arasında anlamlı farkı gösterir

Çalışma grubundaki hastaların BCID2 panel ve kültür antibiyogram arasında saptanan bakteri direnç genlerinde fark olup olmadığı ve fark olan durumun direnç genlerine göre dağılımı Tablo 22’de verilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalar için PCR’da IMP (p=0,472), CTX-M (p=0,453), mec A/C (p=0,076), vanA/B (p=0,601) direnç genlerinin saptanma durumları ile PCR ve kültür arasında bakteri direnç genleri arasında fark olması durumu arasında anlamlı fark yokken (p>0.05), KPC için anlamlı fark saptanmıştır (<0.01).

PCR ve kültürde bakteri direnç genleri arasında fark olan çalışma grubundaki hastaların %87,5’i pcr(-)/kx(+), %12,5’i pcr(+)/kx(-) durumundadır. Çalışma grubundaki hastaların duyarlılık türleri ile PCR ve kültür arasında antibiyotik duyarlılığı farkı arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000, p<.05). Farkın kaynağı için yapılan Bonferroni düzeltmesine göre duyarlılık türü (pcr(-)/kx(+)) olan çalışma grubundaki hastalar için PCR ve kültür arasında antibiyotik duyarlılığı farkı olanların oranı bu grupta farkı olmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 23. Çalışma Grubundaki Hastaların Kültür Antibiyogramda Saptanan Direnç Profili İle Mortalite Durumunun Karşılaştırılması

Değişken	Grup	Mortalite Durumu		p
		Yok	Var	
		f	f	
IMP	Yok	30	5	0,385
	Var	2	1	
KPC	Yok	30	4	0,047
	Var	2	2	
CTX-M	Yok	27	5	0,949
	Var	5	1	
mec A/C	Yok	25	6	0,205
	Var	7	0	
vanA/B	Yok	32	5	0,019
	Var	0	1	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; p<0,05

Kültürde KPC direnci saptanma ve vanA/B direnç geninin saptanma durumu ile hastaların mortalite durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (p<0.05)

Tablo 24. Çalışma Grubundaki Hastaların BCID2 Panel ve Kültür Sonucuna Göre Ampirik Tedavide Yapılan Değişiklik Durumlarının Karşılaştırılması

Değişken	Grup	PCR sonuç ile ampirik tedavi değişikliği		p
		Yok	Var	
		f(%)	f(%)	
Kültür sonuç ile ampirik tedavi değişikliği	Değişiklik yapılmadı	9(52,9)	11(52,4)	0,312
	Ek ant. eklendi	5(29,4)	2(9,5)	
	Mevcut ant stoplandı, tamamen değiştirildi	2(11,8)	4(19)	
	Mevcut ant sadece biri değişti	1(5,9)	4(19)	

p:Ki-kare anlamlılık değeri; p<0,05

Hastaların PCR sonucuna göre yapılan ampirik antimikrobiyal tedavi değişikliğinin aynı hastanın kültür sonucu sonrası yapılan ampirik tedavi değişikliği ile arasındaki ilişki Tablo 25'te gösterilmiştir.

PCR sonucu ile ampirik tedavi değişikliği yapılan hastaların kültür sonuçları da çıktığında mevcut antibiyoterapisinden sadece bir antibiyotikte değişim yapılan toplam 4 (%19) hasta olmuştur. Bu hastalardan birinde meropenem antibiyoterapisi altında ve aslında meropeneme direnç yokken de üremenin devam etmesi üzerine tedaviden meropenem çıkarılmış, kültür antibiyogramda amikasin de duyarlılık saptandığı için amikasin eklenmiştir. Bu hastalar içerisindeki diğer bir hastada PCR sonucu ile ampirik tedavi olarak sefepim

başlanmış kültür sonucu sonrası sefepim durdurulup, meropeneme geçilmiş fakat bu değişimin sebebin hasta kliniğinin kötüye gitmesi olmuş, antibiyogramda saptanan duyarlılıkta fark görülmemiş. Bu gruptaki bir diğer hasta ise amikasin alırken kültür antibiyogram sonucunda amikasinine direç tespit edilince amikasin kesilmiş ve meropeneme geçilmiş. Bu gruptaki son hasta ise meropenem alırken kültür antibiyogram sonucu çıkınca ve seftriyaksone da duyarlılık görülünce spektrumu daraltmak açısından meropenem kesilmiş ve seftriyaksone geçilmiştir.

Tablo 25. Kan kültürü ile BCID2 Panel Raporlama Sürelerinin Karşılaştırılması

Raporlama Süresi	Ortalama	Minimum- Maksimum Süre	P değeri
Kan Kültürü	102:32	48:21-212:37	
BCID2 Panel	45:03	14:00-87:52	0,241

BCID2 Panel ve konvansiyonel kültür yöntemlerinin raporlanma süreleri arasındaki ortalama fark 57,5 saat $\pm$ 34,1 saati (Bu fark, 34,2 ila 124,6 saat arasında değişmektedir). Fakat bu süre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 26. Çalışma ve Kontrol Grubunun Tedavi Sürelerinin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma	Kontrol	p2
Tedavi süresi, (Ort $\pm$ ss)	13,21 $\pm$ 4,85	10,95 $\pm$ 8,45	0,175

p2: bağımsız gruplar t testi anlamlılık değeri.

Çalışma grubundaki hastalarda BCID2 Panel çalışıldı, kontrol grubunda ise sadece kültür çalışıldı buna rağmen tedavi sürelerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0,175).

5. TARTIŞMA

Bakteriyemi ve fungemi sepsisin başlıca nedenleridir ve dünya çapında yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Pediatrik hastalarda bakteriyemi insidansı %0,4 ile %7,3 arasında değişmektedir; bu nedenle bu durumun dikkate alınması önemlidir.¹⁶¹

Çeşitli yayınlar, sepsis veya septik şok hastalarında mortaliteyi azaltmak için uygun antibiyotik tedavisinin erken başlatılmasının önemini göstermiştir; yetersiz tedavinin her saatinde mortalite %7,6 oranında artmaktadır.¹⁶²⁻¹⁶³ Ayrıca, ampirik tedavilerin etkinliği, edinilmiş antimikrobiyal direnç genlerini taşıyan gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin küresel yayılımından önemli ölçüde etkilenmektedir.¹⁶⁴

Kritik çocuk hastalarda bakteriyemiye neden olan mikroorganizmaların erken teşhisi, anti-mikrobiyal tedavileri optimize edebilir ve morbidite ve mortalite sonuçlarını iyileştirebilir,¹⁶⁵ büyük çoğunluğu geniş spektrumlu olan ve bakteriyel direncin artmasına ve ilaç ilişkili istenmeyen etkilere katkıda bulunabilecek çoklu ampirik antibiyotiklere gereksiz maruziyeti de azaltabilir.^{166,167}

Pozitif kan kültürlerinden elde edilen hızlı sonuçlar, antibiyotik tedavisinin verimliliğini arttırmak için kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların yanı sıra direnç genlerinin erken tanımlanmasını kolaylaştırır.^{168,169}

Çoklu tanı panellerinin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygınlaşması, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları gibi kritik durumlarda hızlı ve doğru tanıların önemini artırmıştır. Bu bağlamda, BCID 2 paneli, kısa sürede çok sayıda patojen mikroorganizma ve antimikrobiyal direnç genini tespit edebilme yeteneği ile dikkat çekmiştir.¹⁷⁰

Biz de çalışmamızda BioFire® BCID2® kullanarak pediatrik popülasyonda septisemi tanısı konulan hastalardaki kullanımının klinik pratiğimize olan katkılarını araştırdık.

Tek merkezli çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla, Türkiye’de doğrulanmış bir kan dolaşım enfeksiyonuna sahip pediatrik hasta popülasyonunun yönetimi için BCID2 panelinin uygulanmasının potansiyel klinik faydasını değerlendiren ikinci ve daha kapsamlı bir çalışmadır.

BCID2 paneli, pozitif olarak tanımlanan kan kültürlerinden mikroorganizmaların ve direnç genlerinin kalitatif olarak tespiti için hızlı, otomatik, multipkles PZR tabanlı bir testtir.

Sonuçlar yaklaşık bir saat içinde elde edilir.¹⁷¹ 11 gram-pozitif bakteri, 15 gram-negatif bakteri, 7 maya ve 10 antimikrobiyal direnç geni dahil olmak üzere 43 hedef içerir.¹⁷¹ Bu panel, mikroorganizmaların cins ve tür düzeyinde tespitini içerir. Tespit edebildiği gram-pozitif koklar arasında *Staphylococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus lugdunensis* yer alır.¹⁷¹

Mantar hedeflerine gelince, BCID2 kan dolaşımı hastalıklarıyla ilişkili en yaygın beş *Candida* türünü (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis*, *Candida auris*) ve panelin mevcut sürümüne eklenen iki *Cryptococcus* türünü (*Cryptococcus neoformans/gattii*) tespit eder.¹⁷¹

Gram-negatif bakteriler söz konusu olduğunda ise panel aşağıdaki türleri tespit eder: *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter cloacae* complex, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* group, *Morganella morganii*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve *Stenotrophomonas maltophilia*.¹⁷¹

Mikroorganizmalar ayrıca kompleks, grup veya cins sonuçları olarak da tespit edilmektedir: *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* kompleksi, *Enterobacter cloacae* kompleksi, *K. pneumoniae* grubu, *Proteus* spp. ve *Salmonella* spp. (panelin güncel versiyonunda eklenmiştir). Ayrıca, Enterobacteriaceae olarak tanımlanan çok sayıda gram-negatif türü de tespit etmektedir.¹⁷¹

BCID2 paneli, çeşitli antibiyotik sınıflarıyla ilgili genetik determinantların saptanmasına yönelik testleri içerir. Genetik determinant yalnızca genetik determinanti taşıyabilecek bir bakteri tespit edildiğinde rapor edilir. Gram-pozitif bakteriler için *mecA/C* ve *vanA/B*'yi tespit eder. Gram-negatif bakteriler için panel, genişlemiş spektrumlu β -laktamazları (CTX-M) ve karbapenemaz direnç genlerini (KPC, VIM, IMP, NDM ve *OXA-48 benzeri* agregatlar) ve kolistine karşı plazmid direncini (*mcr-1*) tespit etmektedir.¹⁷¹

BCID2 paneli, kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan çok çeşitli bakteri, mantar ve antibiyotik direnç genlerini hızlı bir şekilde tanımlamak için kullanılan moleküler bir tanı aracıdır (172). BCID2 panelinin en önemli avantajlarından biri, geleneksel yöntemlere kıyasla etkeni saptama süresini önemli ölçüde kısaltmasıdır.^{166,173-175} Geleneksel kültür yöntemleri,

mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması için genellikle 24-72 saat veya daha uzun sürerken, BCID2 paneli sonuçları yaklaşık bir saat içinde sağlayabilir.¹⁷⁶ Bu hızlandırılmış tanı süreci, özellikle kritik hastalarda ve kan dolaşımı enfeksiyonu şüphesi olanlarda uygun antimikrobiyal tedaviye daha erken başlanmasını olanak sunarak hasta sonuçlarını iyileştirmek ve hastanede kalış süresini kısaltmak için çok önemli olabilir.¹⁷²

Çalışmamızda kan kültürü ve BCID2 panel sonuç raporlama süreleri karşılaştırıldığında, BCID2 panelinin ortalama raporlama süresi 45 saat 3 dakika iken, kan kültürü ortalama sonuç raporlama süresi 102 saat 32 dakikadır. Bu durumda, BCID2 panelinin raporlama süresi, kan kültürüne göre yaklaşık 57 saat 29 dakika daha kısadır. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,241$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber kritik pediatrik hasta popülasyonunda tedavi yaklaşımında yaklaşık 57 saat 29 dakika bir zaman kazancı klinisyenin tedavi başarısını arttırması için önemlidir. Benzer şekilde Devrim ve ark.¹⁷ çalışmasında pediatrik hasta popülasyonunda yaptığı bir çalışmada klinisyenlerin kararlarına yönelik sonuçlara ulaşma açısından, iki panel arasındaki ortalama süre farkı BCID2 paneli ve geleneksel kan kültürü artı antimikrobiyal raporlama $82,2 \pm 45,4$ saat olarak saptanmıştı.¹⁷ Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki 3 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir başka çok merkezli gözlemsel çalışmada BCID2 paneli (konvansiyonel yöntemlere ek olarak) kullanılarak elde edilen ortalama sonuç alma süresi, yalnızca konvansiyonel yöntemlerin kullanıldığı döneme kıyasla ortalama sonuç alma süresinde 73,3 saat fark tespit etmiştir ve bu sonuç istatistiksel anlamlılık elde etmiştir (%95 Güven Aralığı; 59,8-88,6; $p < 0,0001$).¹⁷⁸ Chen ve ark.¹⁷⁴ yaptıkları çalışmada ise, BCID2 panelinin geleneksel kültür yöntemlerine göre yaklaşık 40 saat daha hızlı sonuç verdiği belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada, BCID paneli kullanıldığında optimal antimikrobiyal tedaviye kadar geçen sürenin kısaldığı gösterilmiştir ve yine aynı çalışmada, BCID2 panelinin uygulanmasıyla antimikrobiyal tanımlama için MALDI-TOF'a göre 9,69 saat ve direnç genleri için VITEK 2 sistemine göre 27,8 saat daha erken sonuç alınabileceği belirtilmiştir.¹⁷³ BCID2 panelinin geleneksel kültür yöntemlerine kıyasla önemli ölçüde daha kısa sürede sonuç verdiği daha önce Kuzey Amerika, Avrupa, Güney Afrika, Avustralya'da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{16,17,176,178,179} Bu nedenle çalışmamız, kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda hızlı mikrobiyal tanımlama için BCID2 panelinin tanısal süre açısından olan yararına ilişkin önceki raporları doğrulamaktadır.

Genel olarak, BioFire BCID2 paneli, standart kültürdeki organizmaların %90'ından fazlasını tespit edebilen doğru bir paneldir.^{16,175,178}

Çalışmamızda, BCID2 panelde etken saptanıp kültürde saptanmayan 10 (%27) tane mikrobiyal etken olduğu görülmüştür. Kültürde saptanıp BCID2 panelde saptanmayan etken olmamıştır.

Çalışmamızda BCID2 panelinin etkenlere özgü duyarlılık ve özgüllüğü hakkında şu bulgular elde edilmiştir :

- *A. baumannii complex*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus spp.* ve *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* için %100 duyarlılık ve özgüllük saptanmıştır.
- *Staphylococcus spp.* ve *S. Epidermidis* için %100 duyarlılık, %93,5 özgüllük saptanmıştır. Bu durum, bu etkenler için yanlış pozitif sonuçların diğer etkenlere göre daha olası olduğunu göstermektedir.
- 6 (%5,3) hastanın BCID2 panelinde *Candida tropicalis* saptanmış olup aynı hastaların kan kültüründe saptanmamıştır. *Candida tropicalis* için ise BCID2 panel özgüllüğü %83,82 olarak belirlenmiştir.

BCID2 panelinin *Candida tropicalis* için özgüllük değeri %83,82 olarak belirlenmiştir. Bu, *Candida tropicalis* için yanlış pozitif sonuçların diğer etkenlere göre daha olası olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle, *Candida tropicalis* için BCID2 panel sonuçları yorumlanırken dikkatli olunmalı ve gerekirse ek testlerle doğrulanmalıdır.

Çalışma grubundaki hastalardan BCID2 panelinde *C. tropicalis* üremesi saptanıp kültürde ise bu mikroorganizmanın saptanmadığı 6 hastadan 4'ünün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olduğu ve flukonazol profilaksisi aldığı görüldü. Bu duruma bağlı olarak da bu etkenin kan kültüründe saptanmamış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda saptanan tüm etkenler göz önüne alındığında BCID2 panelinin duyarlılığı %97,73; özgüllüğü %98,08; kültür ile uyumunu %98 olarak saptadık. Devrim ve ark. ise yaptıkları çalışmada BCID2 paneli tür düzeyinde %88 uyum göstermiştir ve geri kalan izolatlarda BCID2 paneli kan kültürüyle de uyumlu olan genel bakteri adlarını vermiştir. Senok ve ark.¹⁷⁸ çalışmasında ise BCID2 uygulama aşamasında geleneksel yöntemler ile BCID2 paneli arasındaki patojen tanımlama uyumuna bakıldığında tespit edilen 98 patojenden 78'i (%79,6) tam veya kısmi uyum göstermiş, 6'sı (%6,1) uyumsuzluk göstermiş, 5'i (%5,1) BCID2

tarafından kültürde saptanmayan ek tespitler olmuş (*Candida auris*, *S. epidermidis*, *A. baumannii* kompleksi, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*), 5'i (%5,1) BCID2 tarafından tespit edilememiştir (panelde tespit edilemeyen patojenler) ve 4'ü (%4,1) panel dışı patojen olup ve yalnızca geleneksel yöntemlerle tespit edilmiştir (*Corynebacterium* spp., *Kytococcus* spp., *Aeromonas sobria*, *Enterococcus Avium Grup D*). BCID2 tarafından tespit edilemeyen beş organizmadan dördü polimikrobiyal örneklerden alınmıştır. Donnars ve ark.¹⁷⁵ yaptıkları çalışmada, panelin hedefleri saptama duyarlılığı %98,8 ve özgüllüğü %99,6 olarak belirtilmiştir. Özellikle monomikrobiyal kültürlerde yüksek uyum gösterdiği belirtilmiştir.¹⁷³

Polimikrobiyal üremelerde sık sık uyumsuz organizma tanımlanmasının nedeni belirsizdir, ancak daha önce birkaç çalışmada bildirilmiştir.¹⁸¹⁻¹⁸³

Çalışmamızda ise BCID2 Panelinde polimikrobiyal üreme tespit edilen 8 hastadan 5'inin örneklerinde BCID2 panelde etken saptanırken aynı etken kan kültüründe tespit edilmemiştir. Bu 5 hastanın 3'ünde *C. Tropicalis*, 2'sinde ise *Staphylococcus* spp. sadece BCID2 panelde tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, BCID2 panelin uygulanmasından sonra polideteksiyonların muhtemelen daha sık tespit edildiği bildirilmiştir.^{17,170,177} Senok ve ark.¹⁷⁷ çalışmasında da BCID2'nin uygulanmasının ardından polideteksiyonlar daha sık görülmüştür. Çalışmamızda BCID2'nin uygulanmasının ardından polideteksiyonların sıklığı Holma ve ark.¹⁷⁰ tarafından bildirilen %10-20 polimikrobiyal kan dolaşımı enfeksiyonu sıklığı ile uyumludur.

Çalışmamızdaki 38 hastanın 11'inde BCID2 panel sonucu ile değişiklik yapılmış ve kültür sonuçları ile değişiklik yapılmaya gerek duyulmamıştır. 10 hastanın BCID2 panel sonucu ile tedavide değişiklik yapılmasına rağmen kültür sonuçları ile de değişiklik yapılma gereği ortaya çıkmıştır, 8 hastanın ise BCID2 panel sonucu ile değişiklik yapılmazken kültür sonuçları sonrası değişiklik yapılmıştır. BCID2 panel sonrası değişiklik yapılmayıp kültürde sonucu ile değişiklik yapılmasını sebebi de BCID2 panel ile tespit edilemeyen antimikrobiyal direnç genleridir. 9 hastada ise hem BCID2 hem kültür sonuçları ile başlangıçtaki ampirik tedavide değişime gidilmemiştir.

Çalışmamızda, BCID2 Panel sonucuna göre ampirik tedavide değişiklik hastaların %55,3'ünde yapılmıştır. BCID2 Panel sonucuna göre ampirik tedavide yapılan değişiklik dağılımı; değişiklik yapılmayan 17 (%44,7), ek antibiyotik eklenen 10 (%27), mevcut antibiyotiklerin kesildiği ve tamamen değiştirildiği 4 (%10,8), mevcut antibiyotiklerden sadece

birinin değiştirildiği ise 6 (%16,2) hasta olarak saptanmıştır. BCID2 Panel sonucu ile antifungal tedavi ise hastaların 6 (%16,2)'sına başlanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca BCID2 panelde *A. baumannii* üreme durumu ile panel sonucuna göre antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılması arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Devrim ve ark.¹⁷ yaptığı çalışmada, BCID2 panelinin sistemik inflamatuvar yanıt sendromu veya sepsis şüphesi olan çocuklarda antimikrobiyal tedavi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve sepsis ataklarının yaklaşık %69,4'ünde, BioFire BCID2 paneli, hastaların antimikrobiyal tedavi yaklaşımı üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olmuştur. Özellikle, glikopeptidler 6 hastada, piperasilin/tazobaktam 6 hastada ve sefotaksim 1 hastada kesilmiş ve vakaların %36,1'inde de-eskalasyon sağlanmıştır. Bu etki oranının önceki çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir.^{167,179,184}

Verroken ve ark.¹⁸⁴ çalışması, BCID panelinin antimikrobiyal tedavideki etkilerini incelemiştir. Çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan ve bakteriyemi tespit edilen kritik hastalarda hızlı moleküler tanımlama testinin etkileri değerlendirilmiştir. BCID testinin yapılmasının ardından tedavide yapılan değişiklikler 110 hastanın 35'inde (%31,8) tedavi değişikliği yapılmıştır. Bu değişikliklerin 26'sında (%23,6) optimal antimikrobiyal tedaviye geçilmiştir. Kalan 9 vakada (%8,2) ise sonraki tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre ek tedavi düzenlemeleri yapılmıştır. 21 vakada (%19,1) antimikrobiyal tedaviye başlanmıştır. 7 vakada (%6,4) tedavi de-eskalasyonu (daraltma) yapılmıştır. 7 vakada (%6,4) antimikrobiyal tedavinin spektrumu genişletilmiştir. Çalışmada, optimal antimikrobiyal tedaviye başlama süresindeki kısalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.05$). Ancak, diğer tedavi değişikliklerinin anlamlılık düzeyleri belirtilmemiştir.

Pardo ve ark.¹⁶⁷ çalışmasına göre, BCID testi uygulanan hastalarda kontamine koagülaz negatif stafilokokların belirlenmesi, kültür sonrası hastanede kalış süresini kısaltmış ve yaklaşık olarak her 100 hasta için 30.000\$ tasarruf sağlamıştır. Ayrıca, BCID testi kontamine kan kültürleri olan hastalarda ampirik vankomisin kullanım süresini kısaltmıştır ($P = 0.005$)¹⁶⁷. Vankomisine dirençli enterokok bakteriyemisi olan hastalar, BCID sayesinde daha erken aktif tedavi almışlardır ($P = 0.047$). Çalışma, BCID'nin antimikrobiyal yönetim programı ile birlikte kullanılmasının, hasta bakımını iyileştirmek için maliyet etkin bir araç olduğunu göstermektedir.¹⁶⁷

Çalışmamızda BCID2 panel ve kültür sonuçları arasında antimikrobiyal direnç mekanizmaları farklılığı açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$, $p<0,05$). Çalışma grubundaki hastalar için kültürde IMP ($p<0,01$), KPC ($p<0,01$) ve CTX-M ($p=0,012$) ile BCID2 Panel arasında bu antimikrobiyal direnç mekanizmaları için anlamlı fark görülmüştür ($p=0,000$, $p<0,05$). Bu sonuçlar, BCID2 panelinin ve kültür yönteminin antibiyotik direnç profillerini belirlemede farklı sonuçlar verebileceğini ve kültür olmadan sadece BCID2 panel ile sonuç almanın özellikle kritik hasta yaklaşımında yeterli olmayacağını göstermiştir.

Çalışmamızın kontrol grubu BCID2 panel kullanılmayan sadece geleneksel kan kültürünün kullanıldığı dönemdeki sepsisemi tanısı alan çocuk hastalardan oluşurken, çalışma grubu ise BCID2 panel ve geleneksel kan kültürünün olduğu dönemde sepsisemi tanısı alan çocuk hastalardan oluşmuştur. Hastaların cinsiyet, enfeksiyon odağı, yatış servisi ve 30 günlük mortalite durumları ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, 30 günlük mortalite BCID2 panelinin kullanıldığı dönemde %15,8; BCID2 paneli kullanımı öncesi ise %13,9 olarak saptanmıştır. Birçok çalışma hızlı mikrobiyal tanımlamanın hasta mortalitesi üzerindeki etkisini araştırmıştır.^{17,169,177,185-188} Bazı çalışmalar hızlı mikrobiyal tanımlama ile ilişkili olarak mortalitede anlamlı bir azalma tespit ederken^{169,170,177,187} diğerleri ise tespit etmemiştir.^{11,185,186} Yapılan bir çalışma hızlı moleküler tanısal yöntemlerin kullanılmasının mortalite üzerinde anlamlı bir değişiklik göstermediğini saptasa da bunun nedeni olarak, sonuçların elde edilmesinden önceki ve sonraki süreçlerdeki yavaşlığa, kan alma zamanlamasının optimize edilmeden yapılmasına ve hızlı tanısal yöntemlerin iyi bir antimikrobiyal yönetimle birlikte kullanılmamasına bağlı olabileceğini gözlemlenmiştir.¹⁸⁵ Bu nedenle, kan dolaşımı enfeksiyonlarında patojenin tanısındaki gelişmeler, pre-analitik parametrelerin optimizasyonu, hızlı inkübasyon başlangıcı, pozitif sinyal veren şişelerin hızlı işlenmesi, hızlı yöntemlerin kullanımı, yeniden organizasyon ve antimikrobiyal yönetim ekiplerinin yakın katılımını içeren bir yaklaşıma dayanmalıdır.¹⁸⁵ Yapılan bir meta-analiz de, mortalitenin yalnızca hızlı teste bir antimikrobiyal yönetim programı (ASP) eşlik ettiğinde azaldığını göstermiştir.¹⁸⁹

Bazı çalışmalar, BCID2 paneli kullanımı ile antimikrobiyal direnç genlerinin daha erken saptanması sonucu optimal hedefe yönelik tedavi için klinik kararı olumlu yönde etkileyebileceğini varsaymışlardır. Senok ve ark.¹⁷⁷ yaptığı geniş çaplı çalışmada ise optimal hedefe yönelik tedavi için klinik kararı etkilemesi beklense de ampirik antibiyotik kullanım süresi ve antibiyotik de- eskalasyon oranı BCID2 öncesi ve BCID2 sonrası çalışma

popölasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmemiştir. Logan ve ark.¹⁹⁰ yaptıkları çalışmada, BCID2 panelinin kullanımının ilk antibiyotik değışikliğıne kadar geçen sürede fark yaratmadığı belirtilmiştir. Bu durum, hızlı tanı sonuçlarına yanıt verecek aktif bir antimikrobiyal yönetim ekibinin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da BCID2 öncesi kontrol grubunun antimikrobiyal tedavi süresi $10,95 \pm 8,45$ ve BCID2 paneli sonrası dönem için çalışma grubunun ise $13,21 \pm 4,85$ gündü. Çalışmamızdaki iki grup arasında antibiyotik kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,175$) görölmemiştir. Çalışmamızda gözlenen antibiyotik tedavi süresi üzerindeki etkinin yokluğunun örneklem büyüklüğünden mi, çalışma tasarımından mı, yoksa zaten klinisyenlerin etkili ve seçici antibiyotik kullanım kararlarından mı kaynaklandığı bilinmemektedir.

6. SONUÇ

Bu sonuçlar, BCID2 panelinin antimikrobiyal direncin azaltılması ve antimikrobiyal yönetimi ilkelerine uygun olarak tedavi optimizasyonu sağlanmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

BCID2 panelinin mikrobiyolojik sonuçları yaklaşık 57 saat daha erken sağlamış ve bazı hasta gruplarında ampirik tedavide daha hızlı ve doğru kararlar alınmasına olanak tanımıştır. Bu durum, özellikle sepsis gibi kritik durumlarda, hastaların prognozu üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir.

FilmArray yöntemi® BCID2 paneli, monomikrobiyal bakteriyel enfeksiyonlardan alınan kan kültürlerinde mikroorganizmaların tanımlanmasında geleneksel kültür ile mükemmel uyum göstermiştir. Polimikrobiyal kan kültürlerinde BCID2, kültüre kıyasla daha fazla mikroorganizma tespit etmiştir. Bu hızlı aracın kullanıma girmesi, pozitif bir kan kültürü için sonuçların yayınlanması için geçen süreyi önemli ölçüde azaltmıştır.

BCID2 paneli yöntemi kan dolaşım enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında hızlı olmakla birlikte, yöntemin günümüzde test içeriğinde antimikrobiyal duyarlılığı gösteren fenotipik bilgiye ulaşılmasındaki yetersizliği nedeniyle PZR'nin kan kültürünün yerini alamayacağını düşünmekteyiz. Ciddi ve potansiyel dirençli patojenlerin erken saptanıp, klasik yöntemlerle duyarlılık sonucu raporlanıncaya kadar preemtif tedavi için PZR yöntemlerinin kültür ile birlikte kullanımının en iyisi olacağını düşünmekteyiz.

Çalışma bulgularımız, BCID2 panelinin çocuklarda ampirik tedavinin etkinliğini artırma potansiyelini desteklemektedir. Bu yöntemin özellikli olgularda kan kültürlerine ilave olarak kullanılmasının yararlı olabileceğini; erken sonuç alma şansı ile mortalite oranlarını, gereksiz antibiyotik kullanımını ve sağlık bakımı ile ilişkili maliyeti azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Ancak, BCID2 sonuçlarının klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmesi ve sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması önemlidir. Bununla birlikte, özellikle antimikrobiyal direnç mekanizmalarının kapsamlı bir şekilde belirlenmesi gerektiğinde, kan kültürü gibi geleneksel yöntemler hala vazgeçilmez bir rol oynamaktadır.

SEPTİSEMİLİ ÇOCUKLARDA ERKEN TAYİN YÖNTEMİ OLARAK MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

ÖZET

Bu çalışmada, septisemi tanısı alan çocuklarda septisemiye neden olan etkenlerin belirlenmesi ve antimikrobiyal tedavi süreçlerinin yönetiminde multipleks polimeraz zincir reaksiyonu prensibiyle çalışan BioFire® Kan Kültürü Tanımlama 2 (BCID2) Panelinin (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) terapötik etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Retrospektif kesitsel olarak planlanan çalışmaya, pozitif kan kültürlerinden BCID2 Paneli çalışılmış 0-18 yaş arası çocuklar çalışma grubuna, pozitif kan kültürü tespit edilen ancak BCID2 Paneli çalışılmayan çocuklar ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. BCID2 Panel ve kültür sonuçları, antimikrobiyal direnç profilleri, raporlama süreleri, antimikrobiyal tedavi süreleri ve tedavi değişiklikleri (örneğin, tedavi eklenmesi, kesilmesi) kaydedilmiştir. Ayrıca otuz günlük mortalite oranları değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunda BCID2 Panel sonuçları pozitif olan 38 hasta, kontrol grubunda ise pozitif kültür sonucu bulunan 38 hasta yer almıştır. Çalışma grubunda ortalama yaş 2 yıl 7 ay, kontrol grubunda ise 4 yıl 3 ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ($p=0,11$), kültür sonuçlarının raporlama süresi ($p=0,593$) ve tedavi süresi ($p=0,175$) açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

BCID2 Panel ve konvansiyonel kültür yöntemlerinin raporlanma süreleri arasındaki ortalama fark $57,5 \pm 34,1$ saattir. Çalışmamızda, BCID2 Panel sonucuna göre ampirik tedavide değişiklik hastaların %55,3'ünde yapılmıştır. BCID2 Panel sonucu ile antifungal tedavi ise hastaların 6 (%16,2)'sına başlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca BCID2 panelde *A. baumannii* üreme durumu ile panel sonucuna göre antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılması arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,029$, $p<0,05$). Çalışma grubundaki hastaların BCID2 Panel ve konvansiyonel kültürde saptanan antimikrobiyal direnç genlerinin dağılımında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$, $p<0,05$).

Bulgularımız, BCID2 Panelinin ampirik tedaviyi iyileştirme, gereksiz antibiyotik kullanımını azaltma ve mortalite oranlarını düşürme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ancak fenotipik duyarlılık bilgisi sağlamadaki sınırlılıklar nedeniyle tek başına kan kültürünün yerini alması beklenmemektedir. Bu yöntemin seçilmiş hasta gruplarında kan kültürü ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Septisemi, Kan kültürü, Moleküler tanı teknikleri

MULTIPLEX POLYMERASE CHAIN REACTION AS AN EARLY DETECTION METHOD IN CHILDREN WITH SEPTICEMIA

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the therapeutic effects of the BioFire® Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), which operates on the principle of multiplex polymerase chain reaction (PCR), in identifying causative agents in children with septicemia and managing their antimicrobial therapy processes. In this retrospective cross-sectional study, children aged 0–18 years with positive blood cultures tested using the BCID2 Panel were included in the study group, while children with positive blood cultures but without BCID2 Panel testing were included in the control group. BCID2 Panel and culture results, antimicrobial resistance profiles, reporting times, durations of antimicrobial therapy, and therapy modifications (e.g., initiation or discontinuation of therapy) were recorded. Additionally, 30-day mortality rates were evaluated.

The study group consisted of 38 patients with positive BCID2 Panel results, while the control group also included 38 patients with positive culture results. The median age in the study group was 2 years and 7 months, compared to 4 years and 3 months in the control group. No significant differences were observed between groups in terms of age ($p=0.11$), reporting times of culture results ($p=0.593$), or duration of therapy ($p=0.175$).

The mean difference in reporting times between the BCID2 Panel and conventional culture methods was 57.5 ± 34.1 hours. Empirical therapy modification based on BCID2 results was performed in 55.3% of patients, while antifungal therapy was initiated in 6 patients (16.2%). Additionally, a significant association was observed between *A. baumannii** detection via the BCID2 Panel and modifications in antimicrobial therapy ($p=0.029$, $p<0.05$). A significant difference in the distribution of antimicrobial resistance genes was also noted between the BCID2 Panel and conventional culture methods ($p=0.000$, $p<0.05$).

Our findings suggest that the BCID2 Panel has the potential to improve empirical therapy, reduce unnecessary antibiotic use, and lower mortality rates. However, due to its limitations in providing phenotypic susceptibility data, it is not expected to replace blood cultures entirely. The use of the BCID2 Panel alongside blood cultures is recommended, particularly in selected patient groups.

Keywords: Child, Septicemia, Blood Culture, Molecular Diagnostic Techniques

EKLER

EK-1



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umutepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Septisemili Çocuklarda Erken Tayin Yöntemi Olarak Multipleks Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Selim Öncel	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Karar ve Dayanak	Tarih : 24.10.2024	Karar No: KÜ GOKAEK-2024/17.13	Proje No: 2024/430
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi; İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma	İmza
Prof. Dr. Bülent KARA Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Doç. Dr. Fatma Ceyla ERALDEMİR Üye	Tıbbi Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Diğdem GÖVERTİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Hayır	Katılmadı
Doç. Dr. Banu İSKENDER İZGİ Üye	Tıbbi Biyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk YÖRÜKOĞLU Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Seda DUMAN ÖZTÜRK Üye	Tıbbi Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	Evet	
Dr. Öğr. Üyesi Burcu KANAT ERTÜRK	Protetik Diş Tedavisi	Kocaeli Üni. Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	Evet	

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	01.02.2024/KOGOEK00.1	1/1



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu



Sayı : E-80418770-020-774417
Konu : 2024/430

Sayın Prof.Dr. Selim ÖNCEL

GOKAEK-2025/10/01 GOKAEK 24.10.2024 tarihli toplantısında onaylanan, **Prof. Dr. Selim Öncel** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2024/430** proje numaralı Septisemili çocuklarda erken tayin yöntemi olarak multipleks real time polimeraz zincir reaksiyonu testi başlıklı proje ile ilgili olarak sorumlu araştırmacı tarafından 2023 tarihli E-767218 sayılı dilekçe ile başlık ve örneklem sayısında değişiklik talebi iletilmiştir. Söz konusu değişiklik talepleri değerlendirilmiş ve çalışmanın yeni başlığının

"Septisemili Çocuklarda Erken Tayin Yöntemi Olarak Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu" olarak değiştirilmesi ve örneklem büyüklüğü değişikliği uygun bulunmuştur. **!**

KARAR: BAŞLIK VE ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ DEĞİŞİKLİĞİ
UYGUNDUR

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

Mevcut Elektronik İmzalar

BÜLENT KARA (Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu - Kurul Başkanı) 20.05.2025 16:30

Belge Doğrulama Kodu :BSPM4A01P3

Belge Doğrulama Adresi :<https://turkiye.gov.tr/kocaeli-universitesi-ebys>

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kocaeli Üniversitesi Tıp

Bilgi için: Yasemin Karaarslan

Fakültesi 41380 Umuttepe / KOCAELİ

Tel:90 262 303 70 04 Faks:90 262 303 70 03

Memur

E-Posta :tipdek@kocaeli.edu.tr Elektronik Ağ :http://tip.kocaeli.edu.tr/

Telefon No: 303 70 15

Kep Adresi: kocaeliuniversitesi@hs01.kep.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-3

SEPTİSEMİLİ ÇOCUKLARDA ERKEN TAYİN YÖNTEMİ OLARAK MULTİPLEKS POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU – OLGU RAPOR FORMU

1. Hasta kodu:
2. Septisemi tanısı aldığı tarih:
3. Yatış servisi:
4. Bilinen hastalığı:
5. Enfeksiyon odağı:

☐ Akciğer enfeksiyonu odağı (pnömoni...)	☐ Beyin dokusu enfeksiyon odağı (menenjit, apse)
☐ Üriner sistem enfeksiyon odağı	☐ Kulak enfeksiyon odağı (otitismedia)
☐ Cilt ve yumuşak doku enfeksiyon odağı	☐ Batın içi enfeksiyon odağı (apandisit, peritonit)

6. Vasküler kateter varlığı (santral venöz kateter, port kateteri, umbilikal kateter, periferik santral kateter...)
7. Vital bulgular

☐ Vücut sıcaklığı:	☐ Dakika solunum hızı:
☐ Nabız:	☐ Tansiyon:

8. Laboratuvar bulguları

Hb:	AST:
WBC:	ALT:
NEU:	Kreatinin:
LYM:	BUN:
PLT:	Ürik asit:
Sedimentasyon:	LDH:
CRP:	Glukoz:
Prokalsitonin:	Laktat:

9. Başlanan ampirik antibiyotik tedavi varsa nedir?
10. Kan kültürü kesin sonucu kaçınıcı günde raporlandı?
11. Kan kültüründe saptanan etken nedir?
12. Kan kültüründe saptanan etkenin antibiyotik direnç profili nedir?
13. PZR yöntemi ile saptanan etken nedir?
14. PZR yöntemi ile saptanan etken kaç günde raporlandı?
15. PZR yöntemi ile saptanan etken sonrası mevcut antibiyotik tedavide değişiklik yapıldı mı?
16. Mevcut antibiyotik tedavide değişiklik yapıldı ise nedir?
17. Antibiyotik alma süresi?
18. Hastanın morbitide/mortalite durumu?

KAYNAKLAR

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–230.
2. de Souza DC, Gonçalves Martin J, Soares Lanziotti V, de Oliveira CF, Tonial C, de Carvalho WB, et al. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence assessment database in pediatric population, SPREAD PED): An observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):873–881.
3. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–2013: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):46–54.
4. Born S, Dame C, Schlapbach LJ, et al. Epidemiology of sepsis among children and neonates in Germany: Results from an observational study based on nationwide diagnosis-related groups data between 2010 and 2016. *Crit Care Med*. 2021;14635:1–9.
5. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, et al. The epidemiology of hospital death following pediatric severe sepsis: When, why, and how children with sepsis die. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(9):823–830.
6. Johnson KT, Görges M, Murthy S. Characteristics and timing of mortality in children dying with infections in North American PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(4):365–379.
7. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580–588.
8. Ratzinger F, Eichbichler K, Schuardt M, Tsirkinidou I, Mitteregger D, Haslacher H, et al. Sepsis in standard care: Patients' characteristics, effectiveness of antimicrobial therapy, and patient outcome—A cohort study. *Infection*. 2015;43(3):345–352.
9. van de Groep K, Bos MP, Savelkoul PHM, Rubenjan A, Gazenbeek C, Melchers WJG, et al. Development and first evaluation of a novel multiplex real-time PCR on whole blood samples for rapid pathogen identification in critically ill patients with sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(7):1333–1344.
10. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, et al. Better tests, better care: Improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2013;57(Suppl 3):S139–S170.

11. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction–based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(7):1071-1080.
12. Spaulding AB, Watson D, Dreyfus J, et al. Epidemiology of bloodstream infections in hospitalized children in the United States, 2009–2016. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):995-1002.
13. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
14. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-e77.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial stewardship. Published 2022. Accessed November 22, 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/prudent-use-antibiotics/antimicrobial>
16. Peri AM, Bauer MJ, Bergh H, et al. Performance of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel for the diagnosis of bloodstream infections. *Heliyon*. 2022;8(7):e09983.
17. Devrim İ, Ayhan FY, Kaçar P, et al. The impact of the BIOFIRE® Blood Culture Identification 2 Panel on antimicrobial treatment of children with suspected systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Eur J Pediatr*. 2023;183(3):1353.
18. Mancini N, Corletti S, Ghidoli N, et al. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:235-251.
19. Koneman EW, Schreckenberger PC, Winn WC, et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
20. Vincent JL, Opal SM. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2012;381(9868):774-775.
21. Chakraborty RK, Burns B. Systemic inflammatory response syndrome. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019.
22. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(5):981-993.

23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
24. Trevino S, Ross D. Bacteremia and sepsis. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G, eds. *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases: Textbook of Diagnostic Microbiology*. 3rd ed. Saunders Elsevier; 2007:995-1008.
25. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(suppl 1):S6-S16.
26. Erbay A, Sayılır K, Çolpan A, Akıncı E, Balaban N, Bodur H. Kan kültürlerinde üreme saptanan 380 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2003;16:25-30.
27. Forbes BA, Sohm DF, Weissfeld AS. Bloodstream infections. In: Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, eds. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed. Mosby; 2007:778-797.
28. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):444-465.
29. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D. Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1431-1439.
30. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis*. 1991;13:34-46.
31. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization: The true consequences of false-positive results. *JAMA*. 1991;265:365-369.
32. Ladhani S, Pebody RG, Ramsay ME, Lamagni TL, Johnson AP, Sharland M. Continuing impact of infectious diseases on childhood deaths in England and Wales, 2003–2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):310-313.
33. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: Prospective cohort study of 15,781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594.
34. Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998–2007. *J Med Microbiol*. 2010;59(pt 2):213-219.
35. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D. Infection control in pediatrics. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:19-31.

36. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:695-701.
37. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: A population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):397-405.
38. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: A 2-year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:553-560.
39. Becerra MR, Tantalean JA, Suarez VJ, et al. Epidemiological surveillance of nosocomial infections in a paediatric intensive care unit in a developing country. *BMC Pediatr*. 2010;10:66.
40. Biondi E, Evans R, Mischler M, et al. Epidemiology of bacteraemia in febrile children in the United States. *Pediatrics*. 2013;132:990-996.
41. Sharland M. The use of antibacterials in children: A report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) paediatric subgroup. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(1):i15-i26.
42. Babita SS, Mukherjee K, Saroj G, et al. Bacteriological study of bacteremia in children below 12 years. *J Res Adv Dent*. 2013;3:1-5.
43. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):834-839.
44. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R, Yoloğlu S. Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik epidemiyolojik yönden prospektif analizi. *Flora*. 2006;11(1):37-44.
45. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):444-465.
46. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Pediatr Drugs*. 2014;16:67-81.
47. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311-316.
48. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: Epidemiology, clinical diagnosis, and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(6):1-16.

49. Naik JD, Sathiyaseelan SRK, Vasudev NS. Febrile neutropenia. *BMJ*. 2010;341:c6981.
50. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres: Leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015;174:675-686.
51. Downes KJ, Zaoutis TE, Shah SS. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2013;2(3):281-285.
52. Johnson L, et al. Nutritional influences on immune function in pediatric populations. *J Nutr*. 2019;149(7):1204-1210.
53. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801.
54. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-384.
55. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058-1066.
56. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010;20(1):34-50.
57. Romberg N, Orange JS, Feldweg AM. The adaptive humoral immune response. UpToDate. Published 2024. Accessed March 17, 2025.
<https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-humoral-immune-response>
58. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
59. Akalın H. Sepsis: Tanımlar, tanı, etyoloji ve epidemiyolojide yeni gelişmeler. III. Ulusal Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumu. 2007.
60. Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2009;48:238-245.
61. Sullivan TD, Scolea LJ, Neter E. Relationship between the magnitude of bacteremia in children and the clinical disease. *Pediatrics*. 1982;69:699-700.
62. Sadarangani M, Willis L, Kadambari S, et al. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: A prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2014;0:1-3.
63. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: A population-based observational study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:397-405.

64. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child*. 2010;95:963-967.
65. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA*. 2007;297:52-60.
66. Bonadio WA, McElroy K, Jacopy PL, et al. Relationship of fever magnitude to rate of serious bacterial infections in infants aged 4–8 weeks. *Clin Pediatr (Phila)*. 1991;30:478-480.
67. Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al. Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):475-479.
68. Heine D, Cochran C, Moore M, et al. The prevalence of bacteremia in pediatric patients with community-acquired pneumonia: Guidelines to reduce the frequency of obtaining blood cultures. *Hosp Pediatr*. 2013;3:92-96.
69. Rushton HG. Urinary tract infections in children: Epidemiology, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:1133-1169.
70. Averbuch D, Nir-Paz R, Tenenbaum A, et al. Factors associated with bacteremia in young infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:571-575.
71. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302–308.
72. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003;348(3):195–202.
73. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, et al. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:630–634.
74. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128:595–609.
75. Axford JS. Bone and joint infections. *Medicine*. 2010;38(4):194–201.
76. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:779–794.
77. Mitha A, Boutry N, Nectoux E, et al. Community-acquired bone and joint infections in children: A 1-year prospective epidemiological study. *Arch Dis Child*. 2014;0:1–4.
78. McMahon AM. Bone and joint infections. *Paediatr Child Health*. 2011;21(12):546–551.

79. Faust SN, Clark J, Pallett A, et al. Managing bone and joint infection in children. *Arch Dis Child*. 2012;97:545–553.
80. Riise R, Kirkhus E, Handeland KS, et al. Childhood osteomyelitis: Incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr*. 2008;8:45.
81. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint infections. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:425–436.
82. Yagupsky P, Dubnov-Raz G, Gene A, et al. Differentiating *Kingella kingae* septic arthritis of the hip from transient synovitis in young children. *J Pediatr*. 2014;165:985–989.
83. Kesson AM, Kakakios A. Immunocompromised children: Conditions and infectious agents. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(3):231–239.
84. Naik JD, Sathiyaseelan SRK, Vasudev NS. Febrile neutropenia. *BMJ*. 2010;341:c6981.
85. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres: Leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015;174:675–686.
86. Downes KJ, Zaoutis TE, Shah SS. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2013;2(3):281–285.
87. Kadish HA, Loveridge B, Tobey J, et al. Applying outpatient protocols in febrile infants 1–28 days of age: Can the threshold be lowered? *Clin Pediatr (Phila)*. 2000;39(2):81–88.
88. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Evaluation and management of the febrile infant 60 days of age or younger. *Pediatr Ann*. 1993;22(8):477–480, 482–483.
89. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: A multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(6):466–473.
90. Kupperman N, Malley R, Inkelis SH, et al. Clinical and hematologic features do not reliably identify children with unsuspected meningococcal disease. *Pediatrics*. 2003.
91. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Evaluation and management of the febrile infant 60 days of age or younger. *Pediatr Ann*. 1993;22(8):477–480, 482–483.
92. Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, et al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(4):257–264.

93. Harper MB, Fleisher GR. Occult bacteremia in the 3-month-old to 3-year-old age group. *Pediatr Ann.* 1993;22(8):484, 487–493.
94. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med.* 1993;22(7):1198–1210.
95. Dirnberger DR. Outpatient management of infants 28–60 days of age with fever without a source in a military setting. AAP Uniformed Services Section. 1996.
96. Zuckerbraun NS, Zomorodi A, Pitetti RD. Occurrence of serious bacterial infection in infants aged 60 days or younger with an apparent life-threatening event. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(1):19–25.
97. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(6):1073–109.
98. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med.* 2000;36(6):602–614
99. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics.* 1999;103(3):E28.
100. Oestergaard LB, Christiansen MN, Schmiegelow MD, Skov RL, Andersen PS, Petersen A, et al. Familial clustering of *Staphylococcus aureus* bacteremia in first-degree relatives: A Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;165(6):390–8.
101. Swindell SL, Chetham MM. Occult bacteremia. Fever without localizing signs: The problem of occult bacteremia. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1993;4:24–9.
102. Bass JW, Wittler RR, Weisse ME. Social smile and occult bacteremia. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(6):541.
103. Baker MD. Evaluation and management of infants with fever. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46(6):1061–72.
104. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999;17:1019–25.
105. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, et al. Predicting severe bacterial infection in well-appearing febrile neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(30):227–32.
106. Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep.* 2014;6:67.
107. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious infection in young febrile children. *Pediatr Int.* 2007;49:31–5.

108. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*. 2009;94:501–5.
109. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:672–7.
110. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: Results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:895–903.
111. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the ESR in pediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014;0:1–7.
112. Öncel S. Sepsis in Children. In: IntechOpen; 2017. doi:10.5772/68013.
113. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2–8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
114. Wang P, Hu B. Strategies on reducing blood culture contamination. *Rev Med Microbiol*. 2012;23(4):63–6.
115. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: Importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):964–9.
116. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00009-19. doi:10.1128/CMR.00009-19.
117. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Kan Dolaşımı Örnekleri Rehberi (Düzeltilmiş 2. Baskı). Ankara: KLİMUD Yayınları; 2022. ISBN: 978-605-84108-7-9.
118. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol*. 2016;54(6):1418–24.
119. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: Blood culture utility in the emergency department. *J Emerg Med*. 2016;51(5):529–39.

120. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1–94.
121. 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. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):1–45.
122. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100(1):239–59.
123. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: Epidemiology, clinical diagnosis, and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1073–86.
124. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: Importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(9):964–9.
125. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788–802.
126. Dempsey C, Skoglund E, Muldrew KL, Garey KW. Economic health care costs of blood culture contamination: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2019;47(8):963–7.
127. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, et al. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: A comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00009-19. doi:10.1128/CMR.00009-19.
128. Moore CN. Blood culture contamination: Still hazy after all these years. *Clin Microbiol Newsl*. 2021;43(3):15–21.
129. Oksüz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gürler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating contamination from bacteremia. *Braz J Microbiol*. 2014;45(4):1415–21.

130. Roth A, Wiklund A, Pålsson A, Melander E, Wullt M, Cronqvist J, et al. Reducing blood culture contamination by a simple informational intervention. *J Clin Microbiol*. 2010;48(12):4552–8.
131. Murray PR, Rosenthal KS, Phaller MA. *Medical Microbiology*. 8th ed. Canada: Elsevier; 2016:170-201, 251-264, 272-279, 574-581.
132. Çelebi Congur E, Dalgıç N. *E. coli*. In: Özkaya Parlakay A, ed. *Çocukluk Çağında Sık Görülen Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024:43-51.
133. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2023.
134. Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2018;6(4).
135. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al.; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modeling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
136. Paitan Y. Current trends in antimicrobial resistance of *Escherichia coli*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;416:181-211.
137. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(4):589-603.
138. Atay Ünal N, Polat M. *Klebsiella pneumoniae*. In: Özkaya Parlakay A, ed. *Çocukluk Çağında Sık Görülen Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024:10-14.
139. Di Martino P, Livrelli V, Sirot D, Joly B, Darfeuille-Michaud A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHv-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect Immun*. 1996;64(6):2266-2273.
140. Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):284-293.

141. Lugo DJ, Fisher RG. Klebsiella. In: Cherry JD, Harrison GJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1046-1049.
142. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017:269-271, 317, 385-386.
143. Şahbudak Bal Z. Pseudomonas aeruginosa. In: Özkaya Parlakay A, ed. Çocukluk Çağında Sık Görülen Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024:15-21.
144. Kanj SS, Sexton DJ. Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Pseudomonas aeruginosa infection. Accessed January 25, 2024.
<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-microbiology-and-pathogenesis-of-pseudomonas-aeruginosa-infection>
145. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019;37(1):177-192.
146. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(7):e00355-19.
147. Correa AG. Acinetobacter. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:1124-1128.
148. Hong Y, Lin X, Zhang C, Dong X, Lu M, Huang S, et al. Initial indicators for the prognosis of Acinetobacter baumannii bacteremia in children. BMC Infect Dis. 2023;23(1):640.
149. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates over the past 10 years in Turkey: a meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2019;18:64-70.
150. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis. 2014;58(10):1439-1448.
151. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales, carbapenem-resistant Enterobacterales, and

- Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance. Clin Infect Dis. 2022;75(2):187-212.
152. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-547.
153. Merz W, Roberts G. Algorithms for detection and identification of fungi. In: Murray PR, Baron E, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover JC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: ASM Press; 2003:1669-1685.
154. Wolcott M. Advances in nucleic acid-based detection methods. Clin Microbiol Rev. 1992;5(4):370-386.
155. Dolapçı İ. In vitro nükleik asit amplifikasyon teknikleri. In: Tekeli A, Ustaçelebi S, eds. Moleküler Mikrobiyoloji. 1st ed. Ankara: Palme Yayınevi; 2006.
156. Biosystems A. Real-Time PCR vs. Traditional PCR [online]. Published 2014. Accessed April 10, 2014.
http://www6.appliedbiosystems.com/support/tutorials/pdf/rtpcr_vs_tradpcr.pdf
157. Hendolin PH, Markkanen A, Ylikoski J, Wahlfors JJ. Use of multiplex PCR for simultaneous detection of four bacterial species in middle ear effusions. J Clin Microbiol. 1997;35(11):2854-2858.
158. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. Rev Infect Dis. 1983;5:54-70.
159. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997;24:584-602.
160. Bearman GM, Wenzel RP. Bacteremias: a leading cause of death. Arch Med Res. 2005;36:646-659.
161. Ashkenazi S. Shigella infections in children: new insights. Semin Pediatr Infect Dis. 2004;15:246-252.
162. Kumar A. Antimicrobial delay and outcome in severe sepsis. Crit Care Med. 2014;42:e802.

163. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *J Hosp Med.* 2011;6:405-410.
164. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:501-509.
165. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32.
166. Messacar K, Hamilton S, Prinzi AM, et al. Rapid identification of nonblood sterile site broth cultures using the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;93(1):22.
167. Pardo J, Klinker K, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):159.
168. Ray S, Drew RJ, Hardiman F, Pizer B, Riordan A. Rapid identification of microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel improves clinical management in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5).
169. Martinez RM, Wolk DM. Bloodstream infections. [Book chapter].
170. Holma T, Torvikoski J, Friberg N, et al. Rapid molecular detection of pathogenic microorganisms and antimicrobial resistance markers in blood cultures: evaluation and utility of the next-generation FilmArray Blood Culture Identification 2 panel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(3):363.
171. bioMérieux. BIOFIRE® BCID2 Panel. <https://www.biofiredx.com>
172. Kuzawka M, Cassanelli M, Capece F, Pereda R. Detección de microorganismos y genes de resistencia en hemocultivos positivos mediante FilmArray® panel BCID2: experiencia en un hospital pediátrico. *Revista Argentina de Microbiología.* 2024;56(3):249.
173. Andrei AI, Tălăpan D, Rafilă A, Popescu GA. Influence of Multiplex PCR in the Management of Antibiotic Treatment in Patients with Bacteremia. *Antibiotics.* 2023;12(6):1038.
174. Chen HY, Tseng HY, Chen C, et al. The real-world impact of the BioFire FilmArray blood culture identification 2 panel on antimicrobial stewardship among patients with

- bloodstream infections in intensive care units with a high burden of drug-resistant pathogens. *J Microbiol Immunol Infect.* 2024;57(4):580.
175. Donnarsa A, Mahieu R, Declerck C, et al. BIOFIRE Blood Culture IDentification 2 (BCID2) panel for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with bloodstream infections: a real-life experience.
 176. Caméléna F, Ponfilly GP de, Pailhoriès H, et al. Multicenter Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification 2 Panel for Pathogen Detection in Bloodstream Infections. *Microbiol Spectr.* 2022;11(1).
 177. Senok A, Dabal LA, Alfaresi M, et al. Clinical Impact of the BIOFIRE Blood Culture Identification 2 Panel in Adult Patients with Bloodstream Infection: A Multicentre Observational Study in the United Arab Emirates. *Diagnostics.* 2023;13(14):2433.
 178. Rule R, Paruk F, Becker P, Neuhoﬀ M, Chausse J, Said M. Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient. *PLoS One.* 2021;16(7).
 179. Sparks R, Balgahom R, Janto C, Polkinghorne A, Branley J. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship. *Pathology.* 2021;53(7):889.
 180. Graﬀ KE, Palmer C, Anarestani T, et al. Clinical Impact of the Expanded BioFire Blood Culture Identification 2 Panel in a U.S. Children’s Hospital.
 181. Fiori B, D’Inzeo T, Giaquinto A, et al. Optimized Use of the MALDI BioTyper System and the FilmArray BCID Panel for Direct Identification of Microbial Pathogens from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2015;54(3):576.
 182. García-Rivera C, Parra-Grande M, Merino E, Boix V, Rodríguez JC. Concordance of the filmarray blood culture identification panel 2 and classical microbiological methods in a bacteriemia diagnostic unit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022;104(4):115787.
 183. Southern TR, Schooneveld TV, Bannister DL, et al. Implementation and performance of the BioFire FilmArray® Blood Culture Identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at a midwestern academic tertiary hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;81(2):96.
 184. Verroken A, Despas N, Rodriguez-Villalobos H, Laterre P. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: A pre-post intervention study. *PLoS One.* 2019;14(9).

185. Lamy B, Sundqvist M, Idelevich EA. Bloodstream infections – Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:142–148.
186. Schumann J, Johanns U, Ahmad-Nejad P, Ghebremedhin B, Woebker G. The Impact of the FilmArray-Based Detection of Microbial Pathogens from Positive Blood Culture Vials on the Time to Optimal Antimicrobial Regimen in Intensive Care Units of the Helios University Clinic Wuppertal, Germany. *J Clin Med.* 2021;10(24):5880.
187. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2235.
188. Zadka H, Raykhshtat E, Uraleov B, et al. The implementation of rapid microbial identification via MALDI-TOF reduces mortality in gram-negative but not gram-positive bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2053.
189. Timbrook TT, Morton J, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;64(1):15.
190. Logan A, Beardsley J, Taylor AD, et al. Impact of the BioFire® FilmArray® Blood Culture Identification 2 Panel on Antimicrobial Treatment of Enterobacterales Blood Stream Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9.