



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**KAN KÜLTÜRÜNDE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜREYEN
HASTALARDA METASTATİK ENFEKSİYON ODAKLARI VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Gülsüm Uzuğ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİğİ**

**KAN KÜLTÜRÜNDE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜREYEN
HASTALARDA METASTATİK ENFEKSİYON ODAKLARI VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Gülsüm Uzuğ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehtap Aydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin yürütülmesinde bana her zaman destek olan ve güven veren tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Mehtap Aydın'a,

Kendisinden çok şey öğrenme imkanı bulduğum, engin tecrübelerinden faydalandığım ve sabrını örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Nurgül Ceran'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında beraber çalışma imkanı bulduğum, multidisipliner yaklaşımlarıyla iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ayten Kadanalı'ya,

Her sıkıntıda yanına koştüğüm, bilgisini, çalışma azmini ve disiplinini her zaman örnek aldığım idari sorumlum Uzm. Dr. Lütfiye Nilsun Altunal'a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, yeri gelince dertleştiğim ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Şenol Çomoğlu, Uzm. Dr. Şule Çakar, Uzm. Dr. Serra Özel, Uzm. Dr. Sinan Öztürk, Uzm. Dr. M. Hamiyet Demirkaya'ya,

Beraber çalıştığım ilk günden itibaren her gün kendisinden yeni birşeyler öğrendiğim ve akran eğitimimin önemini kendisiyle fark ettiğim başta Esra Nur Karadoğan olmak üzere, birlikte huzurlu ve eğlenceli çalışma ortamı bulduğum, her sabah keyifle işe gelmemi sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Güçlü dostluk bağları kurduğumuz ve birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili hemşire ve personel arkadaşlarıma,

İlk eğitimimin sevgi, saygı, şefkat ve güven ortamında olmasını sağlayan, karşıma çıkan zorluklar ile mücadelede beni destekleyen ve her zaman güvende hissettiren veren canım annem, babam ve kardeşlerime,

Bütün sıkıntılarımı sabırla dinleyen, hayatıma güzellik katan, birlikte yürümekten keyif aldığım canım eşim, yol arkadaşım Adar Onur Uzuğ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülsüm UZUĞ

İstanbul / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> 'UN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	14
2.2 <i>S.AUREUS</i> 'UN YAPISI VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ.....	14
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	17
2.4 <i>S.AUREUS</i> 'UN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR.....	18
2.4.1 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları.....	18
2.4.2 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları.....	20
2.4.3 Bakteriyemi.....	21
2.4.4 Endokardit ve Perikardit.....	22
2.4.5 Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları.....	23
2.4.6 Akciğer Enfeksiyonları.....	23
2.4.7 Toksine Bağlı Hastalıklar.....	24
2.5 ANTİBİYOTİK DİRENCİ.....	25
2.5.1 Penisilin Direnci.....	25
2.5.2 Metisilin Direnci.....	25
2.5.3 Glikopeptit Direnci.....	26
2.5.4 Daptomisin Direnci.....	27
2.5.5 Linezolid Direnci.....	27
2.5.6 Kinolon Direnci.....	28
2.6 <i>S.AUREUS</i> BAKTERİYEMİSİNDE TEDAVİ.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	34
3.2 EVREN VE ÖRNEKLEM.....	34
3.3 VERİLERİN TOPLANMASI.....	35
3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	37
4. BULGULAR.....	38

5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	65
7. KAYNAKÇA	67
EKLER.....	Error! Bookmark not defined.



KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

AUC: Area Under the Concentration

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca: Kalsiyum

CLSI: The Clinical and Laboratory Standards Institute

CRP: C-reaktif protein

DD: Disk difüzyon

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EKO: Ekokardiyografi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

ESR: Sedimentasyon

ET: Epidermolitik toksin

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

HD: Hemodiyaliz

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HK-MRSA: Hastane kökenli metisilin resistant *Staphylococcus aureus*

hVISA: Heterojen vankomisin intermediate *Staphylococcus aureus*

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IgG: İmmunglobülin G

INR: International Normalized Ratio

İM: İnramüsküler

İV: İntravenöz

İVDU: İntravenöz drug users

LRSA: Linezolid resistant *Staphylococcus aureus*

MHC-2: Major histocompatibility complex-2

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRSA: Metisilin resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA: Metisilin sensitive *Staphylococcus aureus*

PBP: Penisilin bağlayıcı protein

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi

ProCT: Prokalsitonin

PSMs: Fenolde çözünür modüller

PVL: Panton-Valentin Lökositini

QRDR: Kinolon direnç belirleyici bölge

SAB: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi

SNRI: Serotonin-nörepinefrin geri alım inhibitörü

SPECT/BT: Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

SVK: Santral venöz katater

SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol

TK-MRSA: Toplum kökenli metisilin resistant *Staphylococcus aureus*

TK-MSSA: Toplum kökenli metisilin sensitive *Staphylococcus aureus*

TÖE: Transözefagial ekokardiyografi

TŞS: Toksik şok sendromu

TŞST-1: Toksik şok sendromu toksini-1

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VISA: Vankomisin intermediate *Staphylococcus aureus*

VRSA: Vankomisin resistant *Staphylococcus aureus*

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	39
Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.....	40
Tablo 3. Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	41
Tablo 4. <i>S.aureus</i> Bakteriyemisi Gelişen Hastaların Yönetimi ve Mortalite Oranları	42
Tablo 5. <i>S.aureus</i> Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçlarının Dağılımı	42
Tablo 6. Hastaların Metastatik Odaklarının Dağılımı	44
Tablo 7. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı	45
Tablo 8. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.....	46
Tablo 9. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı	47
Tablo 10. Hastaların Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Yönetimi....	48
Tablo 11. <i>S.aureus</i> Suşlarında Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Metisilin Direncinin Dağılımı	48
Tablo 12. Metastatik Enfeksiyon Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerinin İncelenmesi	50
Tablo 13. Metastatik Enfeksiyon Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerinin Mortalite Üzerine Etkisinin İncelenmesi	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. A: <i>S.aureus</i> yüzey proteinleri ve sekrete ettiği proteinler, B-C: <i>S.aureus</i> hücre duvar yapısı	15
Şekil 2. Metisilin dirençli <i>S.aureus</i> 'a etkili antibiyotiklerin etki ettiği bakteri yapıları ve sentez basamakları	33



ÖZET

Amaç: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan, mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Ayrıca hastalığın seyri sırasında metastatik enfeksiyon odakları gelişebilmektedir. Bakteriyemiye neden olan odakların ve hastalığın seyri sırasında gelişen metastatik enfeksiyonların tespiti hastalığın nüksünü ve mortalitesini azaltmaktadır. Çalışmamızda kan kültüründe *S.aureus* üreyen hastalardaki metastatik enfeksiyon sıklığını, risk faktörlerini ve bu risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2019-1 Ocak 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi yataklı servislerinde kan kültüründe *S.aureus* üreyen, enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilen ve ekokardiyografi yapılan hastaların incelendiği tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine ve metastatik enfeksiyon odaklarına hastane sistemi üzerinden ulaşıldı. Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Sosyal Bilimler için veri analizi programı paket versiyon 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar “Mann Whitney U-Testi” ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Pearson Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Metastatik enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesinde “Lojistik Regresyon Analizi” kullanıldı.

Bulgular: *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 104 hastanın değerlendirildiği çalışmada ortalama yaş 64 idi. Doğal kalp kapak hastalığı, immünsüpresyon ve diyabet en sık tespit edilen komorbid hastalıklardı. *S.aureus* suşlarının %75’i metisiline duyarlı %25’i dirençliydi. Bakteriyeminin %49’u toplum kökenli iken %51’i sağlık hizmeti ilişkiliydi ve genel mortalite oranı %20’ydi. Hastaların %62,5’inde metastatik

enfeksiyon odağı geliştiği, spondilit/spondilodiskit ve deri yumuşak doku enfeksiyonlarının en sık gelişen metastatik enfeksiyonlar olduğu belirlendi. Kateter ve sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi metastatik enfeksiyon gelişimini azaltırken, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, tedavi altında persiste eden ateş ve bakteriyemi metastatik enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak bulundu. Metastatik enfeksiyon gelişenlerde tedavi süresinin uzun olduğu ve odak kontrolüne yönelik girişimlerin daha sık yapıldığı belirlendi. Metastatik enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen grupta mortalite oranları benzer tespit edildi. İleri yaşı ve persiste eden bakteriyeminin varlığı ile mortalitenin arttığı görüldü.

Sonuç: *S.aureus* bakteriyemisinin uygun yönetilmesinde tedavi ve etkin odak kontrolü önemli rol oynar. Yüksek akut faz reaktanları ve tedavi altında persiste eden bakteriyemi metastatik enfeksiyon gelişiminin bir göstergesi olabilir. Özellikle bu konuda tecrübesi olan enfeksiyon hastalıkları hekimleri tarafından yapılan sistem sorgulaması ve fizik muayene ile bu odaklar tanınıp uygun şekilde yönetilerek hastalığın nüks etmesinde ve mortal seyrinde azalma sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, persiste bakteriyemi, metastatik enfeksiyon odakları, mortalite

ABSTRACT

Objective: *Staphylococcus aureus* bacteremia is an infectious disease with a high mortality rate that occurs due to primary or secondary causes. In addition, metastatic foci of infection may develop during the course of the disease. Detection of foci causing bacteremia and metastatic infections that develop during the course of the disease reduces the recurrence and mortality of the disease. In our study, we aimed to investigate the frequency of metastatic infection, risk factors and the effect of these risk factors on mortality in patients with *S.aureus* growth in blood culture.

Materials and Methods: It was designed as a single-center, retrospective, cross-sectional study in which patients with *S.aureus* growth in blood culture, evaluated by an infectious diseases physician and echocardiography were examined between January 1, 2019 and January 1, 2022, in the inpatient services of Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital. The demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients and the focus of metastatic infection were reached through the hospital system. The which data collected within the scope of the study were analyzed with the IBM data analysis program for Social Sciences package version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Comparisons between groups were evaluated with the "Mann Whitney U-Test". "Pearson Chi-Square or Fisher's Exact Test" was used to compare categorical variables. "Logistic Regression Analysis" was used to examine the risk factors affecting the development of metastatic infection.

Results: In the study which 104 patients who developed *S.aureus* bacteremia were evaluated, the mean age was 64 years. Natural heart valve disease, immunosuppression and diabetes were the most common comorbid diseases. %75 of *S.aureus* strains were methicillin susceptible and %25 were resistant. While %49 of bacteremia was community-acquired, %51 was healthcare-related, and the overall mortality rate was %20. It was determined that %62,5 of the patients were developed a focus of metastatic infection, also spondylitis/spondylodiscitis and skin soft tissue

infections were the most common metastatic infections. While catheter and healthcare-associated bacteremia decreased the development of metastatic infection, elevated CRP and sedimentation, persistent fever and bacteremia under treatment were found to be risk factors for the development of metastatic infection. It was determined that the duration of treatment was longer in patients with metastatic infection and interventions for focal control were performed more frequently. The mortality rates were found to be similar in the group that developed metastatic infectious and in the group that did not develop metastatic infection. It was observed that mortality increased with advanced age and the presence of persistent bacteremia.

Conclusion: Treatment and effective focal control play an important role in the appropriate management of *S.aureus* bacteremia. High acute phase reactants and persistent bacteremia under treatment may be indicative of the development of metastatic infection. Reduction in the recurrence and mortality of disease can be achieved by recognizing these foci and managing them appropriately with the system examination and physical examination especially performed by infection diseases doctors who are experienced in this field.

Key words: *Staphylococcus aureus*, persistent bacteremia, foci of metastatic infection, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Staphylococcus aureus, fakültatif anaerobik, sporsuz, hareketsiz, gram pozitif bir mikroorganizmadır. Koagülaz ve katalaz testi pozitif olup *Staphylococcus* cinsi içinde yer alan en patojenik türdür. Enfeksiyon için risk faktörleri arasında diyabet, hemodiyaliz, malignite, intravenöz (İV) ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu, fagosit fonksiyon bozukluğu bulunur. İnsan vücudunda kolonize olması ve tıbbi cihazları kontamine etmesi nedeniyle hem toplum kökenli hem de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara yol açar. Bakteriyemi, pnömoni, deri yumuşak doku, kemik eklem enfeksiyonları gibi klinik tabloların yanı sıra, toksinlere bağlı besin zehirlenmesi, haşlanmış deri sendromu ve toksik şok sendromu tablolarına da yol açabilir (1).

S.aureus yol açtığı ciddi klinik tablolar, giderek artan antibiyotik direnci ve yüksek mortalite oranları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda artan metisilin direnci ve toplum kökenli MRSA suşlarının yaygınlaşması, vankomisin kullanımında artışa neden olmuştur. Artan vankomisin kullanımına bağlı olarak vankomisin intermediate (VISA) ve vankomisin resistant *S. aureus* (VRSA) suşları görülmeye başlamıştır (2). Giderek artması beklenen bu suşlar gelecek için büyük kaygı oluşturmaktadır.

Sık görülen klinik tablolardan biri olan bakteriyemi enfeksiyonunun edinilme şekline göre toplum kökenli, sağlık hizmeti ilişkili toplum kökenli ve nozokomiyal bakteriyemi olarak sınıflandırılabilir (3). Ayrıca bakteriyeminin seyrine bağlı olarak komplike ve komplike olmayan bakteriyemi olarak da sınıflandırılmaktadır. Komplike olmayan bakteriyemide tedavi süresi iki hafta iken, komplike bakteriyemide dört-altı haftaya uzamaktadır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) komplike olmayan bakteriyemiye, endokarditin dışlandığı, metastatik komplikasyonu olmayan, bakteriyeminin persiste etmediği, 72 saat içinde odak kontrolünün sağlandığı, implante protez veya vasküler grefti olmayan kişilerde görülen bakteriyemi olarak tanımlamaktadır (4). Bu nedenle bakteriyemi tespit edilen tüm hastalardan takip kan kültürü alınmalı ve transtorasik eko-kardiyografi (TTE) yapılmalıdır (5). Ayrıca bu hastalarda enfeksiyonun giriş kapısı ve metastatik enfeksiyon odağı araştırılmalıdır (1).

Metastatik enfeksiyon sıklığı kullanılan tarama yöntemine göre %5 ile %75 arasında değişmektedir (6). Endokardit, osteomyelit, septik artritis, menenjit, psoas absesi ve epidural abseler metastatik enfeksiyonlara örnek olarak gösterilebilir (7). Bu odakların uygun yönetilmemesi kötü prognoz ve nüks ile ilişkilidir. Bu nedenle kan kültüründe *S.aureus* üreyen

bütün hastalarda detaylı fizik muayene yapılmalı ve şüphelenilen bölgeye yönelik uygun görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır (6).

Çalışmamızda Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatarak takip edilen ve kan kültüründe *S.aureus* üreyen hastaların demografik, laboratuvar, mikrobiyolojik ve klinik özellikleri incelenerek; metastatik enfeksiyon sıklığı ve türü, ilişkili risk faktörleri ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS'UN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

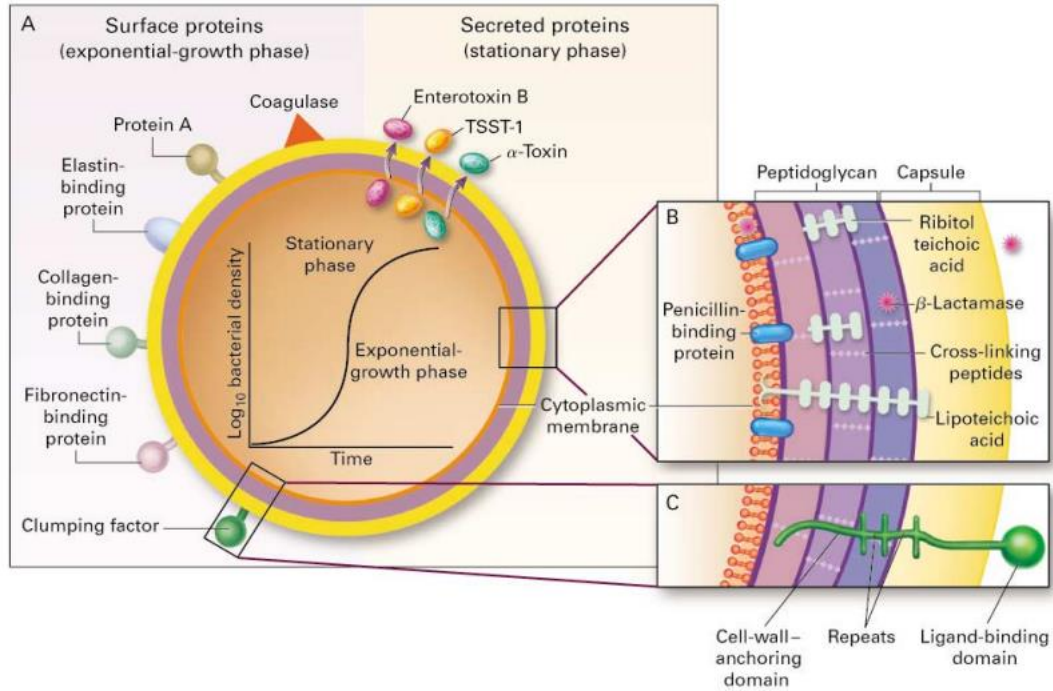
Staphylococcus cinsi *Micrococcacea* ailesi içinde yer alır. İnsan ve diğer memelilerin patojenleridir. Çapları yaklaşık 0,5–1,0 µm olan gram pozitif koklardır. Kümeler, çiftler ve bazen kısa zincirler halinde görülebilir. Katalaz testi pozitifliği ile diğer gram pozitif koklardan ayırt edilirler. *Staphylococcus* cinsi plazmayı pıhtılaştırma özelliklerine göre iki gruba ayrılır. Koagülaz pozitif stafilokoklar en patojenik tür olan *S.aureus*'u oluşturur (8). Hareketsiz, sporsuz ve çoğunlukla fakültatif anaerobik, kapsülsüz veya az miktarda kapsül bulundururlar (1). *S.aureus* kolonileri krem rengi ile altın sarısı arası bir renktedir ve β hemoliz zonu bulunur. Kanlı agarda 18-24 saat içinde çoğalırken, inkübasyon süresinin 48-72 saate uzatılması koloni morfolojisinin belirginleşmesini ve küçük koloni varyantlarının atlanmamasını sağlar (9).

2.2 S.AUREUS'UN YAPISI VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Kapsül: Stafilokokların %90'ından fazlası polisakkarit yapıda bir kapsüle sahiptir. Kapsül bakterinin fagositozdan korunmasını sağlar.

Peptidoglikan ve Teikoik asit: *S.aureus*'un hücre duvarının yarısını peptidoglikan tabaka oluşturur. N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asidin β 1-4 glikozid bağları ile oluşturduğu bu tabaka, endotoksin aktivite göstererek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Peptidoglikan tabakaya bağlı ribitol teikoik asitler hücre duvarının bir bileşenidir. Lipoteikoik asit ise stoplazmik membrana sabitlenmiştir. Hücre duvarında bulunan bu teikoik asitler kompleman sisteminin aktivasyonunu ve mukozal hücrelere tutunmayı sağlar (10).

Yüzey proteinleri: *S.aureus* konakçı proteinlerine bağlanmayı sağlayan yüzey proteinlerini eksprese eder. Bunlar; fibrinojen bağlayan proteinler, fibronektin ve kolajen bağlayıcı proteinlerdir. Fibrinojen bağlayan proteinler ve fibronektinin endokardit patogenezinin, kolajen bağlayıcı proteinlerin ise osteomyelit ve septik artrit patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. *S.aureus* yüzey proteinlerinden biri olan protein A ise, immünglobülin G moleküllerinin Fc bölgesine bağlanarak IgG moleküllerinin yanlış yoldan bağlanmasına neden olur böylece bakteri opsonizasyon ve fagositozdan korunur (8).



Şekil 1. A: *S.aureus* yüzey proteinleri ve sekrete ettiği proteinler, B-C: *S.aureus* hücre duvar yapısı (10)

Biofilm: Bakterinin içine gömüldüğü ve yabancı yüzeyde oluşturduğu polisakkarit yapılarıdır. Bu yapı sayesinde konakçı savunmasından ve antibiyotiklerin etkisinden korunur. Kateter, greft, protez eklem veya prostetik kapak gibi yabancı cisimlere tutunur ve bunların enfeksiyonuna neden olur. Biofilm oluşan enfeksiyonlarda çoğu kez cerrahi gerekir, çünkü antibiyotiklerin biofilme etkisi azalmıştır (11).

Enzimler: Stafilokokoklar katalaz, koagülaz, DNaz, proteaz, lipaz, hiyalüronidaz, fibrinolizin ve penisilnaz gibi birçok enzim bulundurlar.

- Katalaz: Bu enzim, hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek bakterinin fagosit içinde ölümünü engellemiş olur. Stafilokoklar ile streptokokların ayırımında kullanılır (12).
- Koagülaz: Enzim değildir, protrombine bağlanarak protrombini aktive eden bir proteindir. Fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlar. Koagülazın bir virülans faktörü olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır. *S.aureus* suşlarında lam ve tüp koagülaz testi pozitifken, *S.lugdunensis* ve *S.shleiferi*'de lam koagülaz testi pozitifdir.

- c. Stafilokinaz: Plazminojen aktivatörüdür. Stafilokinaz ve plazminojen kompleksi fibrin pıhtılarının çözülmesini sağlar. Virülans faktörü olduğuna dair net kanıt olmasa da bu enzimin bakterinin yayılmasına neden olduğu düşünülmektedir (8).
- d. Clumping faktör: Hücre duvarındaki fibrinojene bağlanarak fibrine dönüşmesini sağlar. Bu şekilde bakterilerin kümelenmesini sağlar ayrıca fagositozun inhibisyonunda da rol alır (13).
- e. Hyalüronidaz: Ekstraselüler matrikste yer alan hyalüronik asiti parçalayarak bakterinin yayılmasını kolaylaştırır (14).
- f. Beta laktamaz: Hücre duvarı sentezi sırasında yer alan penisilin bağlayıcı proteinlerdir. Beta laktam halkasını hidrolize ederek penisilin direncine neden olurlar (10).
- g. DNaz ve Lipaz: DNaz nükleik asitleri, lipaz ise *S.aureus*'un salgıladığı yağları hidrolize eden bir enzimdir (15).

Toksinler: *S.aureus* toksinleri membrana zarar vererek, reseptör yapısını bozarak veya konakçı savunma sistemini etkileyerek etki edebilir. Toksik şok sendromu toksini-1 (TŞST-1), enterotoksin ve eksfoliatin toksin süperantijen özelliği gösterir. Süperantijenler, antijen sunan hücreye gerek duymadan direkt MHC-2 reseptörü ile T lenfositleri uyarak güçlü bir bağışıklık yanıtının gelişmesine neden olur.

- a. Alfa toksin (hemolizin): *S.aureus*'un en iyi tanımlanan toksinidir. Eritrosit ve bazı lökosit hücreleri için litik aktivite gösterirken nötrofillere etkisizdir. Epitel ve endotel hasarı yapar (16). Kanlı agarda β hemoliz oluşumundan sorumludur (15).
- b. Lökotoksinler: Nötrofil hücreleri dahil olmak üzere miyeloid seri hücrelerini parçalayarak bakterinin immün yanıtı kaçımasına neden olur.
- c. Panton-Valentin Lökositini (PVL): *S.aureus*'un hastane dışında gelişen en sık klinik tablolara frönkül ve abselerdir. PVL, lökositlerde por oluşumuna yol açarak tekrarlayan deri yumuşak doku enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoninin patogenezinde rol oynar. Bu toksin toplum kökenli metisilin dirençli *S.aureus* (TK-MRSA) suşları ile sınırlı değildir, toplum kökenli metisilin duyarlı *S.aureus* (TK-MSSA) suşlarının neden olduğu deri yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda da izole edilmiştir.
- d. Enterotoksin: Enterotoksin A, B ve C, *S.aureus*'un besin zehirlenmelerine neden olan toksinleridir. Besin zehirlenmesi en sık enterotoksin A ile meydana gelir. Enterotoksin B, biyolojik silahtır ve stafilokokal psödomembranöz enterokolit gelişiminden sorumludur (16).

- e. Eksfoliyatin Toksin (ET, epidermolitik toksin): Süperantijen özelliği gösterir. Proteolitik aktivite ile keratinositler arasındaki bağlantıları parçalar. Bülloz impetigo ve stafilokokal haşlanmış deri sendromu gelişiminden sorumludur (17).
- f. Toksik şok sendromu toksini: Toksik şok sendromu (TŞS), yüksek ateş, yaygın eritematöz döküntü, bir-iki hafta sonra ciltte soyulma, hipotansiyon, üç veya daha fazla organ sisteminin tutulumu ile karakterize akut gelişen ve ölümcül seyreden bir hastalıktır. Bakteriyemi eşlik etmez. Vakaların neredeyse tamamında serviks veya vagende *S.aureus* kolonizasyonu ve vaginal tampon kullanım öyküsü vardır. Tampon kullanım öyküsü olmayan olguların %50'sinde TSŞT-1, %47'sinde enterotoksin B ve %3'ünde enterotoksin C neden olarak gösterilmiştir (18).

Ayrıca gama hemolizin, delta hemolizin ve ciltte kolonize olmayı kolaylaştıran fenolde çözünür modüller (PSMs) de *S.aureus*'un toksinleri arasında yer almaktadır (17).

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Doğumdan sonra *S.aureus* göbek, perine ve deriye kolonize olurken ileri yıllarda buruna yerleşir ve insanların %30'unda asemptomatik burun taşıyıcılığı ile sonuçlanır (19). Nazal *S.aureus* taşıyıcılarında enfeksiyon sıklığı artmakla beraber bu kişilerin, bakterinin yayılmasında önemli bir kaynak olduğu düşünülmektedir. *S.aureus*'un temel bulaş yolu kontamine nesneler ve yüzeylerle temas iken kolonize veya enfekte kişiyle ten teması ile de bulaşabilmektedir. Cilt bariyerinin kaybı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu, diyabet, hemodiyaliz, İV ilaç alışkanlığı veya nötrofil fonksiyon bozukluğu gibi konakçı faktörleri enfeksiyona yatkınlığa neden olur (20).

S.aureus enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorunlardan biri de antibiyotik direncidir. İlk antibiyotik olan penisiline direnç 1940'larda ortaya çıkmış ve 1942'de penisiline dirençli *S.aureus* tespit edilmiştir. Penisilin direnci, penisilinaz enziminden kaynaklanmakta olup antibiyotiklerin β -laktam halkasına etki gösterir. 1950'lerde, penisilinaz içeren *S.aureus* suşları hastanelerde ve toplumda pandemik hale gelmiştir. Günümüzde de enfeksiyöz *S.aureus* izolatlarının çoğunda penisilin direnci tespit edilmiştir. Penisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonlarının tedavisi için, penisilinden türetilen, β -laktamaz inaktivasyonuna dirençli yarı sentetik bir antibiyotik olan metisilin geliştirilmiş; ancak yaklaşık bir yıl sonra, Birleşik Krallık'ta metisiline dirençli *S.aureus* suşları tespit edilmiştir. Metisilin direnci, penisilin direncinden farklı olarak penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler dahil

tüm β -laktam antibiyotiklere dirençten sorumludur (21). Günümüzde birçok ülkede, hastane kökenli *S.aureus* izolatlarının en az %25-50'sinin metisiline dirençli suşlar olduğu bildirilmektedir (22). MRSA suşlarının artması, vankomisin daha fazla kullanımına yol açarak vankomisin intermediate *S. aureus* (VISA: 4-8 $\mu\text{g/mL}$ 'nin altındaki vankomisin konsantrasyonlarında in vitro olarak inhibe edilmeyen) ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA: 16 $\mu\text{g/mL}$ veya daha fazla vankomisin konsantrasyonlarında inhibe edilen) suşların ortaya çıkmasına sebep olmuştur (2) (23). Toplum kökenli MRSA suşları, antibiyotik direncinin dördüncü ve son dalgasını oluşturmuştur. En erken vakalar 1990'ların başında Batı Avustralya'daki yerli popülasyonda ve 1997-99'da ABD'de sağlıklı çocuklarda meydana gelmiştir. Hastane kökenli MRSA (HK-MRSA) suşlarında bulunmayan iki moleküler belirteç, coğrafi kökene bakılmaksızın toplum kökenli MRSA (TK-MRSA) suşları ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar *mecA*'yı kodlayan spesifik kaset elemanı ve Panton-Valentine lökositini (PVL) kodlayan genlerdir (20). TK-MRSA suşları altta yatan hastalığı olmayan kişilerde özellikle çocuk ve gençlerde hastalığa neden olurken oluşturduğu hastalık tablosu sıklıkla deri yumuşak doku enfeksiyonu ve pnömoni şeklindedir. Bu suşlarda tip 4-5 *mecA* geni; HK-MRSA suşlarında ise tip 1-2-3 *mecA* geni baskındır (24).

2.4 S.AUREUS'UN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR

S.aureus insan vücudunda bulunan kommensal bir bakteridir. İnsanların yaklaşık %30'u *S.aureus* ile kolonizedir ve enfeksiyonlar burun kolonizasyonundan kaynaklanabilir. Ayrıca birçok *S.aureus* enfeksiyonu genellikle tıbbi cihazların kontaminasyonu ile ilişkili iatrojenik olarak meydana gelir. *S.aureus* enfeksiyonlarında bağışıklık sisteminin temel yanıtı fagositozudur. Ancak bakteri fagositlerden kaçma, hücre içi yaşama ve çeşitli toksinler ile immün yanıtı kaçabilir (25).

S.aureus enfeksiyonları için risk faktörleri arasında; diyabet, hemodiyaliz, malignite, İV ilaç kullanımı, alkol bağımlılığı, HIV enfeksiyonu, kemotaksis fonksiyon bozukluğu, fagosit fonksiyon bozukluğu, romatoid artrit, agamlobülinemi ve C3-C5 kompleman eksikliği yer alır (1).

2.4.1 Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

S.aureus deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının önde geleni nedenidir. Son 20 yılda TK-MRSA suşlarının ortaya çıkmasından itibaren önemi giderek artmıştır. Bu suşların artması

ile beraber virölans faktörleri de araştırılmıştır. PVL, PSMs, alfa hemolizin dahil birçok faktörün patogeneizde önemli olduğu gösterilmiştir.

İmpetigo: Çocukluk yaş döneminde daha sık görülen yüzeysel cilt enfeksiyonudur. Vücudun açıkta kalan bölgelerinde eritematöz makül daha sonra vezikül şeklinde görülür. Veziküllerin patlaması ile kurutlar oluşur. Hastalık skar bırakmadan iyileşir. Sistemik semptomlar görülmez (7).

Folikülit, kıl folikülünün enfeksiyonunu ifade eder. Fronkül ise kıl folikülünün sınırlarını aşan özellikle boyun, yüz, aksilla ve kalçalarda ortaya çıkan, bir-iki cm boyutunda, etrafında endürasyonun izlendiği nodüler görünümdeki yüzeysel cilt enfeksiyonudur. Karbonkül ise birden fazla kıl folikülünün tutulumu ile seyreden sistemik semptomlar veya bakteriyeminin eşlik edebildiği klinik tablodur (1).

Süpüratif Hidradenit: Aksilla, perine ve genital bölgede görülen apokrin ter bezlerinin piyojenik enfeksiyonudur. Kendiliğinden drene olur, skar bırakarak iyileşir (1).

Mastit: Emziren kadınlarda doğum sonrası ikinci veya üçüncü haftada görülür. Sistemik semptomlara neden olabilir. Emzirmeye ara verilmesi önerilmez. Sistemik antibiyoterapi gerekir (1).

Cerrahi alan enfeksiyonları: Ameliyatların %2-5'inden sonra ortaya çıkar. Ameliyatın tipi, uygulanan cerrahi profilaksi, hastanın komorbid faktörleri, ameliyat ortamı ve cerrahi prosedüre bağlı olarak sıklığı değişebilir (7). Cerrahi sonrası ikinci günde veya daha sonrasında ödem, eritem, ağrı ve ateş ile ortaya çıkar. Enfeksiyonun derin dokulara yayılımı, altta yatan hastalık ve yabancı cisim varlığı tedavi süresini etkiler (26). Sternotomi sonrası gelişebilen mediastinit en kötü seyirli cerrahi alan enfeksiyonlarından olup, en sık nedeni *S.aureus*'tur (7).

Erizipel: Hızlı ilerleyen, deriden kabarık, keskin sınırlı, ağrılı, eritemli, endüre ve lenfatik tutulumla seyreden yüzeysel cilt enfeksiyonudur. Etken genellikle *S.pyogenes*'tir. *S.aureus* da etken olabilir. Sıklıkla yüz ve alt ekstremiteler tutulur (27).

Selülit: Epidermis, dermis ve subkutan yağ dokusunu etkileyen, sınırları belirgin olmayan eritem, ağrı ve ateşin eşlik ettiği klinik tablodur. Sistemik bulgular görülebilir. En sık alt ekstremiteleri tutar. Ayrıca üst ekstremiteler, karın ve yüzü de tutabilir. Preseptal ve orbital selülitin en sık nedeni streptokoklar ve *S.aureus*'tur (7).

Nekrotizan fasiit: Subkutan doku ve fasyayı tutan nadir görülen ancak ölümcül seyredebilen bir hastalıktır. Başlangıçta selülit ve yüzeysel cilt enfeksiyonlarından ayırt edilmesi

zordur. Etken genellikle *S.pyogenes* olmakla birlikte PVL toksini içeren *S.aureus* suşlarına bağlı da görülebilmektedir. Tedavide erken yara debridmanı ve sistemik antibiyoterapi birlikte uygulanmalıdır (28).

Piyomiyozi: İskelet kasının primer enfeksiyonu olup abse gelişimi ile karakterizedir. Tropikal bölgelerde vakaların %90'ında *S.aureus* sorumludur. Genellikle tek kas grubu etkilenir. En sık uyluk bölgesi tutulur. Tanıda MR, BT'den üstündür. Tanı konar konmaz perkütan drenaj yapıp sistemik tedavi başlanmalıdır (29).

2.4.2 Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Osteomyelit: Enfeksiyona bağlı kemik iltihabını ifade eder. Hastalık direkt yayılım, vasküler yetmezlik veya nöropatiye sekonder ve hematogen yolla meydana gelebilir. Osteomyelit hangi yolla meydana gelirse gelsin en sık izole edilen mikroorganizma *S.aureus*'tur. Bunun nedeni; kişilerin %30'unun *S.aureus* ile kolonize olması ve bakterinin kemik matriksine tutunmasını sağlayan, kolajen, laminin ve fibronektin reseptörü gibi virülans faktörlerini bulundurmasıdır. Kesin tanı perkütan veya açık biyopsi ile alınan kemik kültürü ile konur. C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon (ESR), özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcıdır. Tedavisi nekrotik, cansız dokunun debridmanı ve uzun süreli sistemik antibiyoterapiden oluşur (30).

Septik artrit: Hematojen, travma veya iyatrojenik yolla meydana gelebilir. Eklem aralığında bakterinin çoğalmasıyla ortaya çıkan enflamatuvar süreç ve ilgili eklemden destrüksiyon ile karakterize bir klinik tablodur. Etkilenen eklem şiş, sıcak ve ağrılıdır. Ağrı, palpasyon ve hareketle şiddetlenir. En sık diz, kalça, el bileği, omuz ve parmak eklemlerinde görülür. Sistemik belirtiler eşlik edebilir. Tanı eklem sıvısında hücre sayımı ve kültür ile konur. *S.aureus* en sık izole edilen mikroorganizmadır ve endokardit, selülit, abse, osteomyelit ile ilişkili olabilir. MRSA suşları ise daha çok ileri yaş, İV ilaç kullanan ve ortopedik donanımı olan hastalarda görülür. Tedavi drenaj ve sistemik antibiyoterapiden oluşur (31).

Protez eklem enfeksiyonları: Hastalık direkt inokülasyon, latent enfeksiyonun reaktivasyonu ve hematogen yol olmak üzere üç şekilde ortaya çıkabilir. Erken dönem protez enfeksiyonları operasyondan sonraki ilk üç ay içinde görülen enfeksiyonlardır. Mikroorganizmanın operasyon sırasında direkt inokülasyonu ile ortaya çıkar en sık izole edilen mikroorganizmalar *S.aureus* ve *S.epidermidis*'tir. Gecikmiş dönem protez enfeksiyonları, operasyondan sonraki üç ay ile iki yıl arasında görülen enfeksiyonlardır. Perioperatif dönemde

düşük virülanslı mikroorganizmaların inokülasyonuna bağlı ortaya çıkar. En sık izole edilen mikroorganizmalar *S.epidermidis* ve *C.acnes*'tir. Geç dönem protez enfeksiyonları ameliyattan iki yıl sonrasında görülür ve mikroorganizma daha çok hematogen yolla protezi enfekte eder. *S.viridans*, *S.aureus* ve *Enterobacteriaceae* ailesi bu dönemde izole edilen patojenler arasında yer almaktadır. Protez eklem üzerinde ağrı, şişlik, ısı artışı, fistül traktı veya pürülan drenaj olabilir. Tanısı aspirasyon veya debridman sırasında alınan kültürler ile konur. Tedavisi debridman ve uzun süreli antibiyoterapiden oluşur (32).

2.4.3 Bakteriyemi

Staphylococcus aureus toplum kaynaklı ve sağlık hizmeti ilişkili bakteriyeminin önde gelen nedenidir. Sağlık hizmeti ilişkili hastane kaynaklı, sağlık hizmeti ilişkili toplumdan edinilen ve toplum kaynaklı olmak üzere üç kategoride incelenir. Toplum kaynaklı bakteriyemi daha önce sağlık sistemi ile teması olmayan kişilerdeki bakteriyemi ifade eder. Vertebral osteomyelit ve epidural abse gibi spontan osteoartiküler enfeksiyonları içerir. Toplum kökenli bakteriyeminin endokardit, şok, akut böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşma ile komplike olma olasılığı yüksektir. Sağlık hizmeti ilişkili toplumdan edinilen enfeksiyonlar sağlık sistemi ile sürekli temas halinde olan bireyleri içerir. Bunlar; son 90 gün içinde hastanede yatan, intravenöz tedavi veya yara bakımı alan, kemoterapi veya hemodiyaliz uygulanan, bakım evinde kalan veya evde sağlık hizmeti alan bireylerdir. Sağlık hizmeti ile ilişkili hastanede edinilen enfeksiyonlar; kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonları gibi hastaneden edinilen enfeksiyonları kapsar ve MRSA suşlarının oranı bu grupta daha fazladır (3).

S.aureus bakteriyemisi komplike ve komplike olmayan bakteriyemi olarak ikiye ayrılır. IDSA komplike olmayan bakteriyemi diyebilmek için aşağıdaki koşulların sağlanmış olmasını önerir (4).

- 1- Endokarditin dışlanmış olması
- 2- İmplant protez ve vasküler greftin olmaması
- 3- Metastatik enfeksiyon odağının olmaması
- 4- İlk kan kültüründen 48-96 saat sonra alınan takip kan kültüründe üreme olmaması
- 5- Uygun antibiyoterapi başladıktan 72 saat içinde odak kontrolünün sağlanması

S.aureus bakteriyemisi tespit edilen tüm hastalardan takip kan kültürü alınmalı ve TTE yapılmalıdır (5). Ekokardiyografi bulgusunun olması endokardit tanısı koydururken negatif bulgular endokarditi dışlamaz, endokardit açısından yüksek riskli hastalara transözafagial ekokardiyografi (TÖE) yapılması önerilir (33). Ayrıca bu hastalarda enfeksiyon kaynağı ve metastatik enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Metastatik odaklara yönelik görüntüleme semptomlar doğrultusunda yapılmalıdır. Komplike olmayan *S.aureus* bakteriyemisinde tedavi süresi iki hafta iken, komplike bakteriyemide dört ile altı haftaya uzamaktadır (3). Tedavinin 48-96. saatinde alınan kan kültüründe üreme olması ve 72. saatte ateş yüksekliğinin devam etmesi komplikasyon gelişiminin göstergesi olarak kabul edilir (1).

2.4.4 Endokardit ve Perikardit

S.aureus en sık endokardit etkenidir ve prognozu diğer endokarditlerden kötüdür (34). Yaşlı, dejeneratif kalp kapak hastalığı, protez kalp kapağı, intravenöz ilaç kullananlar (İVDU), invaziv prosedürler, implante kardiyak cihazlar endokardit gelişimi için risk faktörlerindendir (35). Akut başlangıçlı ve sıklıkla mitral kapak tutulumu ile karakterizedir. Aort kapak tutulumu kötü prognoz göstergesidir. İVDU hastalarda sağ kalp endokarditi ve buna bağlı pulmoner emboli veya pnömoni kliniği gelişebilir (1). Tanı semptomlar, laboratuvar bulguları, görüntüleme ve mikrobiyolojik kanıtlar ile konur. Duke kriterlerine göre iki majör, bir majör üç minör veya beş minör bulgunun varlığı infektif endokardit tanısı koydurur. Görüntülemelerde altın standart ekokardiyografidir. Sağ kalp endokarditinde TTE ve TÖE'nin duyarlılığı benzerdir. Yeni yöntemler olan lökosit tek foton emisyon BT (SPECT/BT) ve 18-F pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) komplike klinik durumlar için (örn. protez kapağı olan hastada İE şüphesi varlığında) ekokardiyografiye ek olarak tanıda önerilir. PET/BT ayrıca ekstrakardiyak komplikasyonların değerlendirilmesinde de rol oynar (35). Doğal kapak endokarditinde tedavi süresi en az dört ile altı hafta, protez kapak endokarditinde rifampisin ve gentamisin ile kombine en az altı hafta (doğal kapak endokarditinden en az iki hafta daha uzun) önerilirken; komplike olmayan, sağ kalp, doğal kapak, MSSA endokarditinde ise iki haftalık kısa tedavi süresi önerilmektedir (36).

S.aureus perikarditi: Antibiyotik öncesi dönemde pürülan perikarditin en sık nedeni *S.pneumoniae* ve kaynak pnömoni iken, günümüzde en sık nedeni *S.aureus*'tur (37). Travma sonrası, postoperatif, hematogen yayılım veya aseptik perikardial efüzyonlardan sonra görülebilir. Ani göğüs ağrısı, perikardial sürtünme sesi, kalp yetmezliği ve direkt grafide kalpte

büyüme izlenmesi halinde şüphelenilmelidir. Çoğu vaka postmortem tanı alır. Tedavisi endokardit gibidir (1).

2.4.5 Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

S.aureus bakteriyel menenjitlerin %1-7'sinden, sağlık bakımı ilişkili menenjitlerin ise %19'undan sorumludur. *S.aureus*'a bağlı beyin absesi ise daha sık görülmektedir. Hematojen yayılım, komşuluk yolu veya cerrahi sonrası ortaya çıkabilir. İmmünsüpresyon ve cerrahi prosedür en önemli risk faktörüdür. Tedavisi en az iki hafta olmalı ve monoterapi ile klinik veya mikrobiyolojik başarısızlık olması durumunda, rifampisin veya yüksek doz trimetoprim-sülfametoksazol ile kombinasyon tedavisi önerilir (38).

Spinal epidural abse vakalarının üçte ikisini *S.aureus* oluşturur (39). Bakteriyemini bir komplikasyonu olarak veya spinal cerrahi sırasında direkt inokülasyonla meydana gelebilir. Menenjit, bitişik yumuşak dokuda enfeksiyon, kord kompresyonu, vertebral osteomyelit veya kalıcı bakteriyemiye neden olabilir. Tedavisi cerrahi drenaj ve 4-6 hafta antibiyoterapiden oluşur (40).

2.4.6 Akciğer Enfeksiyonları

S.aureus, toplumda gelişen veya hastanede gelişen pnömonilere neden olabilir. Primer veya hematojen yolla meydana gelebilir. *S.aureus* toplumdaki gelişen pnömonilerin %1-10'unda, hastanede gelişen pnömonilerin ise %20-50'sinde etken olarak izole edilmiştir (41). Toplumda gelişen *S.aureus* pnömonisi için en önemli risk faktörleri alkol bağımlılığı, sigara, influenza enfeksiyonu ve cilt absesi iken, MRSA pnömonisi için en önemli risk faktörleri MRSA ile kolonizasyon ve enfeksiyon, tekrarlayan cilt enfeksiyonları ve şiddetli pnömonidir. Hastanede gelişen *S.aureus* pnömonisi için risk faktörleri ise entübasyon ve aspirasyondur. Pnömoni tedavisine yanıt vermeyen, birden fazla konsolidasyon alanının izlendiği, hızlı kavitasyon gelişen ve plevral ampiyemin eşlik ettiği olgularda etken olarak akılda tutulmalıdır (42; 1). PVL içeren *S.aureus* suşları özellikle çocukları ve gençleri etkileyen nekrotizan pnömonilere neden olabilir. Hastalık influenza benzeri semptomlarla başlar, hızla solunum yetmezliği ve septik şok gelişebilir. Pnömonide tedavi süresi yedi günden az olmamalı, tedavide İV ve bakterisidal ajanlar kullanılmalıdır. Mortalite oranı %40'larda olan nekrotizan pnömoni de ise tedavi süresi en az dört hafta olmalıdır (42).

Plevral ampiyem: Pnömoni veya akciğer absesinden direkt yayılım, hematojen yayılım veya torasik cerrahinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (1). Toplum kökenli ampiyemlerde streptokoklar ilk sırada yer alırken hastane kaynaklı ampiyemlerde en sık etken *S.aureus*'tur. Gram boyama ve kültür sonuçları ampiyem tanısında önemlidir. Ayrıca plevral sıvıda bakılan pH'ın <7,2 olması ve glukozun <60 mg/dL olarak ölçülmesi ampiyemi destekleyen biyokimyasal bulgulardır. Tedavi süresi efüzyonun tipi, drenajın yeterliliği, tedaviye klinik veya radyolojik yanıt ve kişinin immun durumuna bağlı üç ile altı hafta arasında değişir (43).

2.4.7 Toksine Bağlı Hastalıklar

a. Stafilokokal Haşlanmış Deri Sendromu: Eksfoliyatif toksinin (toksin A ve B) sorumlu olduğu aynı zamanda Ritter hastalığı olarak da bilinen yüzeysel cilt dokusunun kaybı, dehidratasyon ve sekonder enfeksiyonlarla seyreden bir klinik sendromdur. Sıklıkla yenidoğan ve bebekleri etkilese de immun yetmezlik veya böbrek yetmezliği olan erişkinleri de etkiler (44). 24-48 saat içinde genellikle yüz ve fleksural bölgelerde (koltuk altı, kasık ve boyun gibi) başlayan hassas eritemli plaklar oluşur, birkaç saat sonra bül oluşmaya başlar. Büllerin üstüne basmakla epidermiste soyulmalar izlenir (Nikolsky işareti). Sarkık büllerin ciltte oluşturduğu kırışık görünüm üzgün adam yüzü olarak adlandırılır. Tanıda cilt lezyonlarından alınan kültürün faydası düşüktür çünkü *S.aureus* toksinleri hematojen yayılım ile cilde ulaşır. Erişkin hastalarda kan kültür pozitifliği olabilir. Çocuklarda mortalitesi %5'in altında iken erişkinlerde %60'lara varan oranlar bildirilmiştir. Hafif vakalar oral tedavi ile tedavi edilebilirken, ağır vakaların yatırılıp İV tedavi ve destekleyici bakım alması gerekir. Tedavi süresi 10 gündür, gerekirse uzatılabilir (45). Eskiden toksin üretimini inhibe etme özelliğinden ötürü klindamisin sık kullanılsa da günümüzde %60'lara varan direnç bildirilmiş ve diğer tedavilere kıyasla faydası gösterilmemiştir (46).

b. Toksik Şok Sendromu: *S.aureus*'a bağlı toksik şok sendromlarının (TŞS) üçte birinde menstrasyon ve tampon kullanımı etiyolojide rol alırken, üçte ikisinde bakteri deri, mukoza veya cerrahi alandan vücuda girerek hastalığa yol açar. Hastalık *S.aureus*'un TŞST-1 ve enterotoksin B-C toksini ile meydana gelir. İnsidansın en yüksek olduğu dönem yüksek emici tamponları kullanıldığı 1980'li yıllardır. Sıklıkla ateş, ciltte eritem, mukozal tutulum, gastrointestinal, renal veya hepatik tutulum ve miyaljiler görülebilsede, nörolojik semptomlar da tabloya eşlik edebilir. Göğüsten başlayıp ekstremitelere, özellikle ayak tabanı ve avuç içine yayılan yaygın bir eritem gelişir ve bu durum TŞS şüphesini artırır. Menstrasyon ilişkisiz

TŞS'lu hastalarda, ateş ve döküntü erken dönemde ortaya çıkar; ayrıca daha sık nörolojik semptomlar ve böbrek tutulumu görülür. Semptomlar başladıktan sonra hastalık hızla ilerler, 8-12 saat sonra ciddi çoklu organ yetmezliği görülebilir. Mortalite menstürasyon ilişkili TŞS'nda %5'in altında iken menstürasyon ilişkisiz TŞS'nda %22'ye ulaşmaktadır. Tedavi 10-14 günlük parenteral antibiyotik ve destek tedavisinden oluşur, tedaviye klindamisin eklenmesi sağ kalımı arttırır (47).

c. Stafilokokal Besin Zehirlenmesi: Genellikle salgınlar halinde besin zehirlenmesine neden olur. Isıya dirençli stafilokokal enterotoksinlerinin alınması ile klinik ortaya çıkar. Kaynak genellikle gıda hazırlama işinde çalışan *S.aureus* taşıyıcılarıdır (1). Şüpheli besinler ülkeden ülkeye farklılık gösterse de en sık sütlü tatlılar, kremalı pastalar, salata, konserve, jambon ve sosis sorumlu tutulur. Semptomlar besin alındıktan 30 dakika-8 saat gibi kısa bir süre sonra başlar. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve bazen ishal görülür. Tek başına ishalin görülmesi olası değildir. Semptomlar 24 saat içinde kendiliğinden düzelir (48).

2.5 ANTİBİYOTİK DİRENCİ

2.5.1 Penisilin Direnci

1940'lı yıllarda penisilinin keşfinden sonra birçok hastalık başarıyla tedavi edilse de yaygın kullanımı sonucu 1950'li yıllarda penisilinaz üreterek β -laktam halkasını hidrolize eden, penisiline dirençli *S.aureus* suşları ortaya çıkmıştır (49). Penisilin ve diğer β -laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarında bulunan penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanırlar. *S.aureus* suşları PBP'lerin yapısında değişiklik yaparak veya beta laktamaz üreterek antibiyotik direncine neden olur (50). Penisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarında en iyi tedavi seçeneği penisilin G'dir (1). Penisilinaz üreten, metisiline duyarlı suşların tedavisinde ise beta laktamaza dirençli olan metisilin, nafsilin, oksasilin veya beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kullanılabilir (51).

2.5.2 Metisilin Direnci

Sentetik bir penisilin olan metisilin, β -laktamazın hidrolizine dirençli bir yapıda olup penisilinaz üreten *S.aureus* suşlarının tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılsa da kullanıma girmesinden iki yıl sonra metisiline dirençli *S.aureus* suşları bildirilmiştir (49). MRSA suşlarında bulunan *mecA* ve *mecC* geni stafilokokal kromozomal kaset *mec* (SCC*mec*) adı verilen mobil genetik elemanın bir parçasıdır. *mecA* geni bakteri hücre duvar sentezinde yer

alan PBP2a'nın, *mecC* geni ise PBP2'nin üretimine neden olur. PBP2a beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösterdiğinden bu antibiyotiklerin varlığında bakteri hücre duvar sentezinin devam etmesine ve bakterinin çoğalmasına neden olur (50).

Metisilin direnci için önerilen tarama testi sefoksitin ile yapılır, yöntem olarak disk difüzyon (DD) veya minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) yöntemi kullanılabilir. Oksasilin ile taramanın özgülüğü daha düşük bulunmuştur (52).

Metisilin dirençli stafilokoklar penisilin, sefalosporin gibi tüm beta laktam antibiyotiklere ve beta laktam-beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına, ayrıca florokinolon, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikozid ve makrolidlere dirençli olması nedeniyle önemlidir (51).

2.5.3 Glikopeptit Direnci

MRSA suşlarının ortaya çıkması ile beraber vankomisinin tedavide kullanımı artmış ve 1997 yılında Japonya'dan bildirilen raporda *S.aureus* suşlarının vankomisine karşı duyarlılığının azalması tıp camiasında önemli kaygılara yol açmıştır. Vankomisine dirençli (VRSA) ve vankomisine orta duyarlı (VISA) *S.aureus* suşları hemen her zaman MRSA suşlarından köken almaktadır. Ancak iki direnç mekanizmasının da oluşum şekli farklıdır bu nedenle VISA'dan adım adım VRSA'ya dönüşüm beklenmez (50; 53). Vankomisine dirençli enterokoklardan *vanA* geninin alınmasıyla ortaya çıkan VRSA suşları ilk kez 2002 yılında tanımlanmış ve önemli bir endişe kaynağı oluşturmuştur. Vankomisin peptidoglikan tabakanın öncüsü olan C terminal D-alanin D-alanin öncüsüne bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre vankomisin orta duyarlı *S.aureus* suşları veya başka bir tanımlama ile vankomisin duyarlılığı azalmış *S.aureus* suşları; mikrodilüsyon yöntemi ile bakılan ve MİK değeri 4-8 µg/mL tespit edilen suşlar olarak tanımlanmıştır. Vankomisin MİK değeri ≤ 2 µg/mL olan suşlar duyarlı, MİK değeri ≥ 16 µg/mL olan suşlar ise vankomisine dirençli olarak tanımlanmıştır. Heterojen VISA (hVISA) terimi, CLSI kriterlerine göre vankomisin MİK değeri duyarlı (≤ 2 µg/mL) bulunan ancak MİK değeri > 2 µg/mL olan subpopülasyon içeren suşlar için kullanılmaktadır. VISA ve hVISA enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri; geçirilmiş MRSA enfeksiyonu, MRSA ile kolonizasyon ve vankomisin kullanımı iken çoğu hastada ayrıca malignite, diyabet, böbrek yetmezliği ve majör cerrahi operasyon gibi altta yatan komorbid faktörler de bulunmaktadır (53). VISA ve hVISA suşlarının vankomisine duyarlılığı azalması, beta-laktam antibiyotiklere duyarlılığının artması

ile ilişkilendirilmiştir, tahteravalli etkisi denilen bu fenomen ile ilgili çelişkili raporlar bulunmaktadır (54; 55).

S.aureus suşlarında vankomisin duyarlılığında azalma olmaksızın teikoplanin duyarlılığında azalma olması beklenen bir durumdur. Bununla beraber VISA suşlarının teikoplanine duyarlılığında azalma gösterilmiştir (53). CLSI teikoplanin için DD zon çaplarını bildirirse de, yöntemin dirençli ve duyarlı izolatları ayırmadaki etkinliğinin açık olmadığını da belirtmektedir. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) rehberine göre DD yöntemi teikoplanin ve vankomisin için güvenilir olmadığından zon çapı sınır değeri önerilmemektedir (56; 57).

2.5.4 Daptomisin Direnci

Daptomisin *Streptomyces roseosporus* tarafından üretilen kalsiyuma (Ca) bağımlı siklik lipopeptittir. Molekül lipofilik yapısı ile Ca bağımlı olarak hücre zarına girer depolarizasyona ve potasyum iyonunun hücreden çıkışına neden olur. CLSI daptomisine duyarlı suşları MİK değeri <1 mg/L, duyarlı olmayan suşları ise MİK değeri ≥ 1 mg/L olan suşlar olarak belirlemiştir (58). *S.aureus* suşlarında gelişen fenotipik daptomisin direncinden *mpfR* ve *dlt* gen mutasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir. *mpfR* genindeki mutasyonlar hücre membranındaki fosfolipitlerin ve akışkanlığın değişmesine, hücrenin pozitif yükünde artışa neden olur. *dlt* geni ise teikoik asitlere D-alanin eklenmesini sağlar tıpkı *mpfR* mutasyonunda olduğu gibi hücrenin pozitif yükünde artışa ve daptomisin molekülünü itmesine neden olur (59). Daptomisine dirençli *S.aureus* suşları daha önce daptomisin tedavisi alan ve almayan hastalardan izole edilmiştir (58).

2.5.5 Linezolid Direnci

Linezolid, protein sentezini ribozomun 50S alt birimi ile etkileşime girerek inhibe eden sentetik bir oksazolidinondur (60). 2001 yılında, linezolidin klinik kullanım için onaylanmasından bir yıl sonra, linezolide dirençli *S.aureus* (LRSA) suşu bildirilmiştir. Hem CLSI hem de EUCAST tarafından MİK değerinin ≥ 8 mg/L olması linezolid direnci olarak tanımlanmıştır. Direnç 23S rRNA bağlanma sahasındaki mutasyonlar, plazmid kaynaklı ribozomal metiltransferaz geninin (*cfp*) edinilmesiyle ve ribozomal proteinler olan L3 ve L4'teki delesyon veya mutasyonlar ile ortaya çıkabilmektedir (61). *cfp* geni makrolid, linkozamid, kloramfenikol ve streptogramin B direnci ile de ilişkilendirilmiştir. Linezolid ile uzun tedavi

süresi (genellikle üç haftadan uzun), derin organ tutulumu ve yabancı cihaz varlığı direnç gelişiminde rol oynamaktadır (62). LRSA suşları vankomisin, tigesiklin ve daptomisine duyarlı olabilmekte ve bu nedenle hastalığın tedavisinde kullanılabilir (61).

2.5.6 Kinolon Direnci

Florokinolonlar bakteriyel DNA sentezini topoizomerez 2 ve 4 enzimine bağlanarak inhibe etmektedir. Stafilokokların ana hedefi topoizomerez 4 enzimidir. Direnç iki mekanizma ile oluşabilmektedir. Bu mekanizmalar *gyr* ve *par* genlerini kodlayan kinolon direnç belirleyici bölge (QRDR) dizisinde değişiklikler ve *nor* geni tarafından kodlanan effluks pompasının varlığıdır (63). *S.aureus* suşlarında ofloksasin ve siprofloksasin MİK değeri görece yüksek bulunmuştur. Bu durum özellikle MRSA suşlarında son yıllarda kinolon direncinde artış şeklinde kliniğe yansımaktadır. Kinolon direncindeki bu artış, beta-laktam ve aminoglikozidlerde çapraz direncin gelişmesine neden olmaktadır (64). Norfloksasin ile tarama yapılarak kinolon direnci araştırılmaktadır. Sonucun duyarlı gelmesi halinde diğer kinolonlar ile duyarlılığın tek tek test edilmesi ve sonuç bildirirken tedavi altında direnç gelişebileceği uyarısının yapılması önerilmektedir (65).

2.6 *S.AUREUS* BAKTERİYEMİSİNDE TEDAVİ

Kan kültüründe *S.aureus*'un izole edilmesi hastalığın şiddeti ve metastatik komplikasyon riski göz önüne alındığında klinik olarak her zaman anlamlı kabul edilmelidir (66). Bakteriyeminin kaynağı bazen tespit edilemese de çoğunlukla pnömoni, deri yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu veya kalıcı İV kateterler dahil olmak üzere yabancı cisim enfeksiyonları hastalığa neden olmaktadır. Bu nedenle tedavide dikkat edilmesi gereken temel ilkeler; birincil odağın tespit edilmesi, enfekte yabancı cisim varsa çıkarılması, tek başına antibiyoterapinin etkisiz kalabileceği odaklarda drenajın yapılması ve uygun tedavi ile kanın steril hale geldiğinin belgelenmesidir (40).

Antibiyotik öncesi dönemde mortalitesi %80 iken, günümüzde uygun tedaviye rağmen hala %20-30 gibi yüksek oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır (67). *S.aureus*'un etken olarak düşünüldüğü bakteriyemilerde MRSA risk faktörleri göz önünde bulundurularak ampirik tedavi planlanmalıdır. MRSA ile kolonize olma, kolonize veya enfekte hastaya temas etme, cerrahi geçirme, yakın zamanda hastanede veya YBÜ'de yatma ve uzun süreli antibiyoterapi alma MRSA enfeksiyonu için risk faktörleridir (68). *S.aureus* suşlarının metisiline dirençli olması

tedaviyi zorlaştırmakla birlikte mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (69). Kaynağı bilinmeyen veya diğer adıyla primer bakteriyemi, öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile yapılan ilk değerlendirmeden sonra kaynağın belirlenemediği bakteriyemidir. Primer bakteriyemide tedavi antibiyoterapiden oluşmaktadır (67). Sekonder bakteriyemide ise hızlı kaynak kontrolü ve antibiyoterapi gerekmektedir (70).

MRSA enfeksiyonu prevalansı arttığı için ampirik tedavide vankomisin yaygın kullanılmaktadır. Oysa MSSA bakteriyemisinde ampirik vankomisin ile tedaviye başlanması ve duyarlılık sonucu çıktığında beta laktam ajana indirgenmesi mortalite oranında artışa neden olmuştur. Anti-stafilokokal tedaviye başlamada yaşanan gecikmeler mortalite oranında artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar ciddi sepsis, komplike bakteriyemi, intravasküler veya prostetik cihazı olan ve MRSA prevalansının yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavide bir β -laktam ile anti-MRSA ajanın kombinasyonunu önermektedir. Ancak kombinasyon rejiminin, daha sık ilaç yan etkisi ve MRSA oranında artış ile ilişkili olabileceği bu nedenle hasta bazında değerlendirilip kullanılması vurgulanmaktadır. Daha yeni tedaviler olan daptomisin, linezolid, tigesiklin ve seftarolin bakteriyeminin ampirik tedavisinde vankomisin monoterapisine üstün bulunmamıştır (71).

İzole edilen *S.aureus* suşu nadiren penisiline duyarlı olabilir ancak son yıllarda penisiline duyarlı suşların oranı giderek artmıştır. Bu durumda tercih edilecek rejimler arasında penisilinaza duyarlı penisilinler olan benzilpenisilin veya aminopenisilinler yer almaktadır (72). Çünkü penisilinler bu suşlar üzerine, penisilinaza dirençli beta laktam antibiyotiklere göre daha etkili bulunmuştur (73).

MSSA suşlarına karşı antistafilokokal penisilinler olan nafisilin, oksasilin, flukloksasilin ve dikloksalin veya birinci kuşak sefalosporinden sefazolin tercih edilecek rejimler arasında yer almaktadır. Sefazolinin artan tip-A beta laktamaz üretimi sonucu hidrolize olması ve ortaya çıkan inokülüm etkisi, tedavide başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Ancak bu durum vaka raporlarında tanımlanmıştır ve in vitro bu fenomenin kliniğe yansımaları henüz net değildir. Antistafilokokal penisilinlerle ortaya çıkan hepatoksisite ve kemik iliği baskılanması gibi advers olaylar sefazolin ile daha nadir görülmektedir. Ayrıca sefazolinin daha ucuz olması da önemli bir avantaj oluşturmaktadır (74). Sefazolin ve antistafilokokal penisilinlerin etkinliğinin incelendiği retrospektif çalışmalarda sonuçlar benzer bulunmuştur (75). MSSA suşlarının tedavisinde vankomisin kullanılması gecikmiş bakteriyemi klirensi, artan başarısızlık ve nüks ile ilişkilendirilmiştir (67). Ancak hastada anafilaktik tip β -laktam alerjisi varsa tedavi vankomisin ile yapılmalıdır (76).

Vankomisin hücre duvar sentezini inhibe eden bakterisidal etkili glikopeptiddir (77). MRSA bakteriyemisinin vankomisin ile tedavi edilmesi önerilir, rifampisin veya aminoglikozidlerle kombine tedavi etkili bulunmadığından monoterapi olarak kullanılmalıdır. 15-20 mg/kg/doz, 8 veya 12 saat arayla ve doz başına 2 gr'ı geçmemek üzere kullanılabilir. AUC/MİK değerini öngören serum vadi konsantrasyonu, vankomisin düzeyinin ölçülmesinde en pratik yoldur. Bu düzeyin $<10 \mu\text{g/mL}$ olması *değişken doku penetrasyonuna ve hVISA suşlarında seçilime bunlara bağlı olarak tedavide başarısızlıklara yol açmaktadır. MRSA'ya bağlı ciddi enfeksiyonlarda yüksek serum vadi düzeyi hedeflenmelidir. Vankomisin MİK değeri $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ olup tedaviye klinik yanıt varsa vankomisin ile devam edilmeli, ancak etkin odak kontrolüne rağmen hastada klinik veya mikrobiyolojik yanıt yoksa ya da vankomisin MİK değeri $>2 \mu\text{g/mL}$ ise alternatif ajanlar kullanılmalıdır. Daptomisin alternatif tedavide tercih edilebilecek ajanlardandır. Önerilen doz 6 mg/kg iken bazı uzmanlar ilacın konsantrasyon bağımlı etkisi nedeniyle dozun 8-10 mg/kg olarak verilmesini önerir. Akciğerde sürfaktan tarafından inhibe olması pnömonilerde kullanımını kısıtlarken septik pulmoner embolilerde kullanılabilir (4). Daptomisin ile ilişkili advers reaksiyon olarak miyopati, rabdomiyoliz, eozinofilik pnömoni, DRESS, tübülointersistisyel nefrit ve periferik nöropati gözlenebilir (78). Teikoplanin, vankomisin gibi glikopeptid bir antibiyotik olup peptidoglikan sentezini engelleyerek etki eder ve vankomisine karşı bazı avantajları bulunmaktadır. Bunlar uygulama kolaylığı, intramüsküler (İM) uygulanabilmesi, serum düzeyi izleme ihtiyacının olmaması, daha az nefrotoksik ve ototoksik olması ayrıca histamin salınımına bağlı ortaya çıkan red-man tablosunun daha nadir olmasıdır. Böbrek yetmezliği olan kişilerde serum konsantrasyonunun izlenmesi önerilmektedir. Vankomisinden daha pahalıdır ve bakteriyemik hastalarda yüksek dozlarda kullanılmalıdır (79) (80). TK-MRSA suşları doksisiklin, klindamisin ve trimetoprim-sülfametoksazole duyarlıdır. Bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlarda bu suşlar için temel tedavi vankomisindir (67).*

Linezolid ve tedizolid ribozomonun 50S subunitine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etki gösteren bakteriyostatik oksazolidinon grubu antibiyotiklerdir (77). Bu ilaçların özellikle toksin üreten suşlara karşı aktivitesi artmıştır (81). Linezolidin İV ve oral biyoyararlanımı benzerdir. Linezolid ile vankomisini karşılaştıran çalışmalarda bakteriyemik hastada etkinliklerinin benzer olduğu ve vankomine alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (82). Linezolidde bağlı advers reaksiyonlar laktik asidoz, serotonin toksisitesi, trombositopeni, anemi, periferik nöropati ve oküler toksisitedir. Bu reaksiyonlar ilacın güvenle uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır (83). Linezolid

monoaminoksidazı geri dönüşümlü inhibe ettiğinden adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla birlikte kullanılması sinapslarda serotoninin fazlalığına ve nöron aktivitesinin artmasına yol açarak serotonin sendromuna neden olmaktadır. Serotonin-nörepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin ile kullanımı kontrendike iken, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (84).

Dalbavansin stafilokokal biofilmlere etkili, iyi invitro aktiviteye sahip, uzun yarı ömürlü haftalık dozlama imkanına sahip bir lipoglikopeptittir. Kan dolaşım enfeksiyonlarında vankomisin ile kıyaslandığında başarılı bulunmuştur. Glikopeptidlerle kıyaslandığında nefrotoksisitesi daha düşüktür. Ancak mevcut veriler kurtarma tedavisi için kullanılmasını desteklemektedir (85). Oritavansinin yarı ömrü ve etki spektrumu dalbavansine benzer, ancak farklı olarak sitokrom p450 sisteminin zayıf inhibitörüdür ve fosfolipit reaktifine bağlanarak pıhtılaşmanın aktive olmasını engeller. Telavansin, vankomisinle kıyaslandığında daha yüksek oranda toksisite ve teratojenite bulgularına yol açan bir lipoglikopeptittir (86). Telavansinin MRSA bakteriyemisinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır (87).

Seftarolin PBP2a'ya yüksek afinitesinden dolayı MRSA suşlarının tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan tek beta laktam antibiyotiktir. *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve *Enterorococcus faecalis*'e etkili fakat *Enterococcus faecium*'a etkisizdir. FDA tarafından deri yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömonilerin tedavisi için onaylanmıştır. MRSA bakteriyemisinde klinik başarısını değerlendiren çalışmalarda vankomisin ve daptomisin ile benzer olduğu görülmüştür. İn vitro çalışmalar seftarolin ile daptomisin kombinasyonun sinerjistik olduğu yönündedir. Ancak klinik çalışmalarda bu etki net gösterilememiştir ve daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (86). Seftabiprol, seftarolin ile aynı sınıftan olup FDA onayı beklenmektedir (77).

Delafloksasin florokinolon sınıfına ait bir ilaç olup kinolon dirençli *S.aureus* suşlarına karşı etkilidir. FDA tarafından deri yumuşak doku enfeksiyonu ve toplum kökenli pnömonilerde endikasyon almıştır. MRSA bakteriyemisinin tedavisinde kullanımına ilişkin veri yoktur (86).

Omadasiklin tetrasiklin sınıfının alt üyesidir. Kullanım endikasyonları delafloksasin ile aynı olup MRSA bakteriyemisinde kullanımına dair veri yoktur (86).

MRSA bakteriyemisinde monoterapi için uygun olmayan rejimler tigesiklin, trimetoprim sülfametoksazol, florokinolonlar ve kinupristin-dalfopristindir (88) (89). Kinupristin-

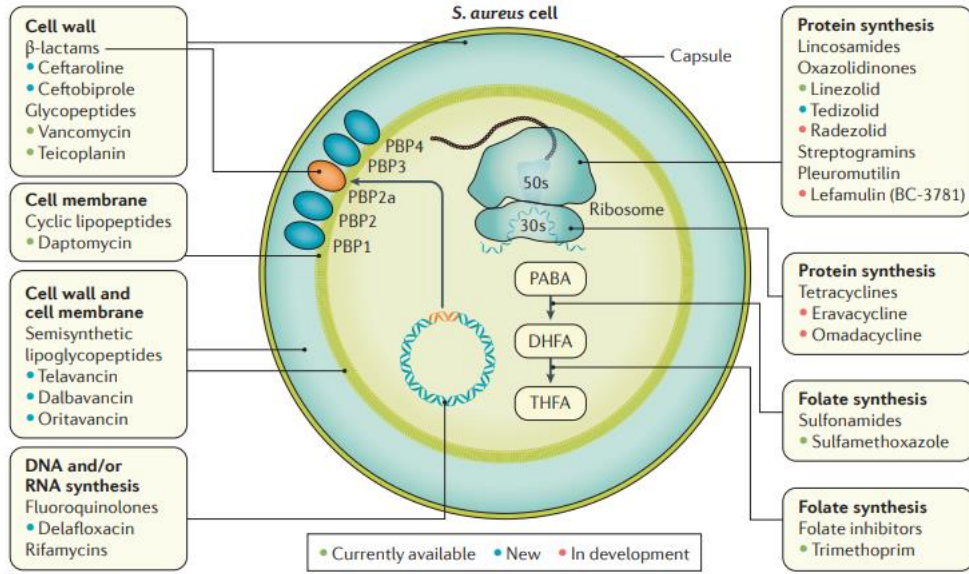
dalfopristinin vankomisine yanıtızsız MRSA bakteriyemisinin tedavinde kurtarma rejimi olarak başarılı olduğuna dair kanıtlar olsa da primer bakteriyemide başarısı düşük bulunmuştur (4).

Kombinasyon rejimlerini önermek için daha fazla çalışmaya gerek vardır. Bu rejimler arasında daptomisin veya vankomisin ile kombine sefazolin veya seftarolin, daptomisin ile kombine fosfomisin veya trimetoprim-sülfametoksazol, seftarolin ile kombine trimetoprim-sülfametoksazol bulunmaktadır. Ancak bu tedavilerin kullanımına ilişkin yaklaşım belirsizdir. Primer bakteriyemisi olan ve 72 saatlik antibiyoterapiye rağmen bakteriyemisinin persiste ettiği, mortalite riski yüksek hastalarda düşünülebilir (90). Advers etkiler nedeniyle vankomisin ile aminoglikozid, rifampisin ve hidrofobik beta laktamların kombine edilmesi önerilmez (77).

Bakteriyemisi olan hastalarda uygun tedavi süresinin belirlenmesi açısından hastalar komplike ve komplike olmayan bakteriyemi olarak sınıflandırılmaktadır. Komplike olmayan bakteriyemi için aşağıda sayılan koşulların sağlanması gerekmektedir. Bunlar:

- 1- Endokarditin dışlanmış olması
- 2- İmplant protez ve vasküler greftin olmaması
- 3- Metastatik enfeksiyon odağının olmaması
- 4- İlk kan kültüründen 48-96 saat sonra alınan takip kan kültüründe üreme olmaması
- 5- Uygun antibiyoterapi başlandıktan 72 saat içinde odak kontrolünün sağlanmasıdır.

Komplike olmayan bakteriyemilerde en az 14 günlük tedavi önerilirken bazı yayınlarda kan kültürünün steril olduğu gün, ilk gün kabul edilerek 14 günlük tedavi önerilmektedir (4) (40). Komplike bakteriyemilerde ise hastalığın ciddiyetine göre dört ile altı haftalık tedavi önerilirken tedavinin tamamının parenteral verilip verilmeyeceği netlik kazanmamıştır (4).



Şekil 2. Metisilin dirençli *S.aureus*'a etkili antibiyotiklerin etki ettiği bakteri yapıları ve sentez basamakları (91)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Tek merkezli retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2 EVREN VE ÖRNEKLEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. 1 Ocak 2019-1 Ocak 2022 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji yataklı servisinde veya diğer kliniklerde yatan ve yatışı sırasında enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından konsültasyon ile değerlendirilen, kan kültürlerinin en az bir şişesinde *S.aureus* üremesi tespit edilen, transtorasik ekokardiyografi ile birlikte semptomlara yönelik en az bir ek metastatik odak araştırılması yapılan 104 hasta dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulundan 26/05/2022 tarihli 195 karar no ile çalışmanın retrospektif veri kullanım izni alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaş ve üzerinde olanlar
2. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisinde takip edilen veya diğer kliniklerde yatan ve enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından konsültasyon ile değerlendirilen hastalar
3. Hastaneye kabul veya servis takibi sırasında en az bir kan kültüründe (santral venöz katater, hemodiyaliz katateri ve/veya periferik kan kültürü) *S.aureus* üremesi tespit edilen hastalar
4. *S.aureus* üremesi tespit edildikten sonra transtorasik ve/veya transözefagial ekokardiyografi ile değerlendirilen ve semptom veya bulgularına yönelik endokardit dışında en az bir metastatik enfeksiyon odağı araştırılan hastalar dahil edildi.

Hariç tutma kriterleri

1. 18 yaşın altında olan hastalar
2. Hastaneye kabulü sırasında direkt yoğun bakım ünitesine alınan ve metastatik odak araştırılması yapılamayan hastalar
3. Enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmeyen hastalar
4. Transtorasik ve/veya transözefagial ekokardiyografisi olmayan hastalar

5. Ekokardiyografi dışında metastatik odak araştırılması yapılamayan hastalar hariç tutuldu.

3.3 VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamız için belirlenen hasta popülasyonları için olgu formları hazırlandı ve hastane otomasyon sistem kayıtlarından ulaşılan bilgiler bu formlara kaydedildi. Birden fazla bakteriyemi epizodu olan hastalar için ilk epizot çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, intravenöz ilaç kullanımı, endokardit öyküsü, komorbid hastalıklar (diyabet, immunsüpresyon, hemodiyaliz, kalp kapak hastalığı vs) kaydedildi. Kan kültüründe üremenin olduğu gün bütün hastalarda Charlson komorbidite indeksi hesaplandı. Kronik renal hastalık, karaciğer sirozu, HIV/AIDS, malignite, kemoterapi, solid organ transplantasyonu, hematopoetik kök hücre nakli, kortikosteroid kullanımı ve biyolojik ajan kullanımı, immunsüpresyon başlığı altında kaydedildi. Yabancı cismi bulunan hastalar kateter ve kateter dışında yabancı cisim olmasına göre iki kategoride değerlendirildi. Kateteri olan hastalar kalıcı hemodiyaliz kateteri ve santral venöz kateter veya geçici hemodiyaliz kateteri olmasına göre sınıflandırılırken, kateter dışı yabancı cisimler ise protez kalp kapağı, prostetik eklem, intramedüller çivi, koroner arter stenti, vasküler greft ve port olmak üzere incelendi.

Hastalara ait laboratuvar parametreleri, *S.aureus* üremesinin tespit edildiği kan kültürü ile aynı gün bakılan lökosit ve trombosit sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, sedimentasyon, total bilirübin, direkt bilirübin ve INR olarak kaydedilirken, kan kültürlerinin sinyal verme süreleri de incelendi. Semptomların süresi, bakteriyeminin toplum kökenli veya sağlık hizmeti ilişkili olması, primer veya sekonder gelişmesi, polimikrobiyal enfeksiyon durumu, tedavi başladıktan sonra persiste eden bakteriyemi ve ateşin varlığı hastalara ait klinik özellikler arasında değerlendirildi. Ampirik tedavinin uygunluğu, tedavi süreleri, odak kontrolüne yönelik cerrahi veya vasküler girişim, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite bakteriyemi yönetimi başlığı altında incelendi. Toplum kökenli bakteriyemi daha önce sağlık sistemi ile teması olmayan kişilerdeki bakteriyemi tanımlamak için kullanılırken, sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi ise hastaneye yatıştan 72 saat sonra edinilen, kemoterapi veya hemodiyaliz uygulanan, bakım evinde kalan veya son 90 gün içinde hastanede yatan hastalarda gelişen bakteriyemi tanımlamak için kullanıldı. Bakteriyeminin tespit edildiği tarihlerde başka mikroorganizmalar ile hastalığın varlığı, polimikrobiyal enfeksiyon olarak değerlendirildi. Primer bakteriyemi, kaynağın bilinmediği veya ilk değerlendirme ile kaynağın tespit edilemediği, sekonder bakteriyemi ise ilk değerlendirme ile kaynağın tespit edildiği durumları tanımlamak için kullanıldı. Tanı öncesi semptom süreleri 6 hafta, 6-12 hafta ve 12

haftadan uzun olmak üzere kategorilendirildi. Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi, uygun tedavi altında 96. saatte alınan kan kültüründe üreme olmasını, tedavi sonrası persiste eden ateş ise uygun tedaviye rağmen 72. saatten sonra ateşin devam etmesini tanımlamak için kullanıldı.

Odak kontrolüne yönelik girişim altında; kateterin çekilmesi, kapak cerrahisi, kapak cerrahisi dışında yapılan cerrahi ve vasküler müdahaleler incelendi. Kapak cerrahisi dışında yapılan cerrahi müdahaleler, septik artrit veya protez enfeksiyonu gelişen, vertebral stabilizasyon ihtiyacı olan, metastatik abse odakları gelişen ve abse çapının 2,5 cm'in üstünde olduğu kişiler için tanımlanırken, vasküler cerrahi müdahale ise periferik embolektomi veya trombektomi olarak tanımlandı. *S.aureus* suşları metisiline duyarlı ve dirençli olmasına göre değerlendirildi. Metisiline dirençli suşlarda vankomisin MİK değerinin 2 µg/mL büyük olup olmadığı incelendi. Biomerieux BACT/ALERT mikrobiyal tespit cihazında sinyal veren kan kültürlerinin % 5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve Mac Conkey agara ekimi yapıldı. 37°C'de inkübe edildi ve inkübasyon sonunda üreyen etkenin tanımlanması Maldi-TOF MS ile, antibiyotik duyarlılık testleri ise otomatize sıvı mikrodilüsyon yöntemi (VITEK 2) ile yapıldı.

Hastalarda izlem süresinde gelişen metastatik odaklar; endokardit, septik intrakranial emboli, septik pulmoner emboli, periferik vasküler komplikasyon, spondilit ve/veya spondilodiskit, paravertebral veya epidural abse, batin içi abse veya enfeksiyon odağı, osteomyelit ve/veya septik artrit veya protez enfeksiyonu, sakroileit, deri yumuşak doku enfeksiyonu ve/veya cilt absesi olarak değerlendirildi. Abse gelişen hastalarda cerrahi gereksinimi (drenaj veya debridman) incelendi.

Endokardit tanısında modifiye Duke kriterleri, septik intrakranial emboli tanısında MR, septik pulmoner emboli tanısında ise BT kullanıldı. Hematojen yayılım ile uyumlu çok sayıda nodüler kaviter lezyonların varlığı septik emboli olarak değerlendirildi. Spondilit ve/veya spondilodiskit, paravertebral veya epidural abse, osteomyelit, sakroileit, periferik vasküler komplikasyon ve deri yumuşak doku enfeksiyonu tanısı fizik muayene ve uygun görüntüleme bulgularına göre konuldu. Septik artrit ve protez enfeksiyonu tanısında ise kan kültürlerine ek olarak, aspirasyon veya perioperatif dönemde alınan kültürler kullanıldı.

S.aureus üreyen kan kültürünün alındığı tarih, tanı konulma zamanı olarak belirlendi ve hastalardan gün aşırı alınan takip kan kültürleri incelendi. Ampirik başlanılan tedaviler *S.aureus* suşlarına etkili ise uygun olarak kabul edildi ve tedavi başlangıç zamanı sıfıncı gün olarak belirlendi. Uygun tedavi başlanmayan hastalarda bakteriyeminin kaçınıcı gününde tedaviye başlandığı kayıt altına alındı. Tedavi seçenekleri olarak sefazolin, sefazolin dışı beta laktam antibiyotikler (ampisilin-sülbaktam, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler), vankomisin, daptomisin, teikoplanin ve bunlarla kombine edilen beta laktam veya kinolon grubu tedaviler

olarak kategorilendirildi. Takipleri sırasında tedavisi değişen hastalar için uzun sureli verilen tedavi rejimi baz alındı. Tedavi sonrası altıncı ayda e-Nabız sistemiyle veya telefonla hastalara ulaşıldı ve mortalite sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar metastatik enfeksiyonun eşlik edip etmemesine gore iki grupta incelendi. Hastalar demografik özelliklerine, laboratuvar bulgularına, mikrobiyolojik ve klinik özelliklerine gore karşılaştırıldı. Gruplar arasında bakteriyemi yonetimi değerlendirildi. Metastatik enfeksiyon gelişmesine etki eden risk faktörleri ve bu faktörlerin mortalite üzerine etkisi incelendi.

3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Sosyal Bilimler için veri analizi programı paket versiyon 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için “Mann Whitney U-Testi” ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Pearson Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Metastatik enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin incelenmesinde “Lojistik Regresyon Analizi” kullanıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde geriye dönük Wald metodu ile en uygun model oluşturuldu. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kan kültüründe *S.aureus* üremesi tespit edilen 161 hasta incelemeye alındı. Yoğun bakım ünitesinde takip edilirken bakteriyemi tespit edilen veya bakteriyeminin olduğu gün yoğun bakım ünitesine kabul edilen 23 hasta hariç tutuldu. Kalan 138 hastanın 26'sında EKO ve/veya EKO dışında metastatik odak araştırılmadığından, 8 hasta ise enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmediğinden çalışmaya 104 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik bulgularının dağılımı Tablo 1'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların %42,3'ü (44 kişi) kadın, %57,7'si (60 kişi) erkekti. Bireylerin yaşları 19 ila 88 yaş arasında değişmekte olup medyan yaşın 64 olduğu belirlendi. Doğal kapak hastalığı olan 74 (%71,2), immünsüpresyonu olan 62 (%59,6), diyabeti olan 47 (%45,2) hasta vardı. Hastaların 44'ünde (42,3) kronik renal hastalık varken, 28 (%26,9) hasta hemodiyaliz almaktaydı. Charlson komorbidite skoru da 0 ila 11 arasında değişmekte olup medyan skor 5 idi.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	n (%) veya Medyan (Min-Maks)
Yaş	64 (19-88)
Cinsiyet	
Erkek	60 (57,7)
Kadın	44 (42,3)
İV ilaç bağımlılığı	1 (1)
Bilinen doğal kapak hastalığı	74 (71,2)
İmmünsüpresyon	62 (59,6)
Malignite	16 (15,4)
Kemoterapi	6 (5,8)
Solid organ nakli	2 (1,9)
Karaciğer sirozu	3 (2,9)
Kronik renal hastalık	44 (42,3)
Diğer immünsüpresyon	3 (2,9)
Dişabet	47 (45,2)
Hemodiyaliz alma	28 (26,9)
Charlson komorbidite skoru	5 (0-11)
Kateter varlığı	
Kalıcı HD kateteri	20 (19,2)
SVK veya Geçici HD Kateteri	3 (2,9)
Kateter dışında yabancı cisim varlığı	
Protez kapak	3 (2,9)
Ekleme protezi	6 (5,8)
Vasküler greft	3 (2,9)
Koroner arter stenti	13 (12,5)
İntramedüler çivi	2 (1,9)
Port	2 (1,9)

IV: intravenöz, HD: hemodiyaliz, SVK: santral venöz katater

Çalışma kapsamındaki hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 2’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların ortalama lökosit sayısı 12185/uL, CRP ve sedimentasyon ise sırayla 190 mg/dL ve 63 mm/sa olarak bulundu.

Tablo 2. Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	Medyan (Min-Maks)
WBC (/uL)	12185 (250-31480)
PLT (/uL)	204500 (26000-581000)
CRP (mg/dL)	190,5 (4,2-480)
ProCT (ng/mL)	26 (1-98)
Sedimentasyon (mm/sa)	63 (2-120)
INR	1,2 (0,9-3,3)
Total bilirubin (mg/dL)	0,8 (0,1-18,4)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,3 (0,1-13,2)
Kan kültürünün sinyal verme süresi (saat)	16 (1-59)

Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 3'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların %49'unda (51 kişi) toplumdan edinilmiş, %51'inde (53 kişi) sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi geliştiği görüldü. Polimikrobiyal enfeksiyon 29 (%27,9) hastada mevcuttu. Bunlardan kandidemi 1 (%1), *S.aureus* dışı bakteriyemi 2 (%1,9), batın içi enfeksiyon 7 (%6,7), üriner sistem enfeksiyonu 11 (%10,6), pnömoni 8 (%7,7), COVID 19 enfeksiyonu 4 (%3,8), menenjit ise 1 (%1) hastada görüldü. Hastaların 96'sında semptom süresinin altı haftadan kısa olduğu, tedavi altında 27 hastada bakteriyeminin, 10 hastada ise ateşin persiste ettiği görüldü.

Tablo 3. Hastaların Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	n (%)
Toplumdan edinilmiş bakteriyemi	51 (49)
Sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi	53 (51)
Primer bakteriyemi	51 (49,5)
Polimikrobiyal enfeksiyon	29 (27,9)
Kandidemi	1 (1)
<i>S.aureus</i> dışı bakteriyemi varlığı	2 (1,9)
Batın içi enfeksiyon (kolanjit, kolesistit, peritonit, karaciğer absesi vs)	7 (6,7)
Üriner sistem enfeksiyonu	11 (10,6)
Pnömoni	8 (7,7)
COVID 19 enfeksiyonu	4 (3,8)
Menenjit	1 (1)
Tanı öncesi uzun süre semptom varlığı	
6 haftadan kısa	96 (92,3)
6-12 hafta	8 (7,7)
Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi	27 (26)
Tedavi sonrası persiste ateş	10 (9,6)

Hastaların yönetimi ile ilişkili durumların incelendiği Tablo 4'te 76 hastaya uygun ampirik tedavinin aynı gün başlandığı görüldü. Tedavi başlama süresinin 0 ila 21 gün arasında değişmekte olduğu tespit edildi. En sık tercih edilen tedavi seçeneği sefazolin iken, hastaların toplam tedavisi süresi ortalama 23,5 gün olarak bulundu. Odak kontrolüne yönelik girişimlerin sıklıkla enfekte kateterin çıkarılması ve kapak cerrahisi dışı müdahaleler olduğu görüldü. Hastaların altı aylık takibinde mortalite %21,2 olarak bulundu.

Tablo 4. *S.aureus* Bakteriyemisi Gelişen Hastaların Yönetimi ve Mortalite Oranları

Hasta sayısı (N=104)	n (%)
Tedavi başlama zamanı	0 (0-21)
Uygun ampirik tedavi	76(73)
Antibiyogram sonucuna göre uygun tedavi	28(27)
Tedaviler	
Sefazolin	27 (26)
Vankomisin	12 (11,5)
Daptomisin	6 (5,8)
Beta laktam+Vankomisin	14 (13,5)
Beta laktam+Daptomisin	7 (6,7)
Beta laktam (Sefazolin dışı)	25 (24)
Teikoplanin	4 (3,8)
Teikoplanin+Beta laktam veya Kinolon	8 (7,7)
Linezolid+Beta laktam veya Kinolon	1 (1)
IV tedavi süresi	21 (5-131)
Toplam tedavi süresi	23,5 (6-198)
Takipte YBÜ ihtiyacı	27 (26)
Kapak cerrahisi	5 (4,8)
Kateter çekilmesi	20 (19,2)
Kapak cerrahisi dışında yapılan cerrahi müdahaleler	21 (20,2)
Vasküler cerrahi müdahale	4 (3,8)
Mortalite (6 aylık)	
Hayatta	82 (78,8)
Exitus	22 (21,2)

IV: intravenöz, YBÜ: yoğun bakım ünitesi

İzole edilen *S.aureus* suşlarının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının dağılımı Tablo 5'te yer almaktadır. *S.aureus* suşlarının %75'inin metisiline duyarlı olduğu görüldü. Metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarının penisilin, klindamisin, eritromisin ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılıkları sırasıyla %31, %67, %72 ve %75 olarak bulundu. Metisilin direnci, izole edilen *S.aureus* suşlarının %25'inde tespit edildi. MRSA suşları incelendiğinde ise tüm suşlarının vankomisine duyarlı olduğu görülürken, ikinci sıklıkta %88 oranıyla trimetoprim-sülfametoksazole duyarlı oldukları görüldü. Tigesiklin ve daptomisin duyarlılığı altı MRSA suşunda incelendi ve dördünün duyarlı olduğu görüldü.

Tablo 5. *S.aureus* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçlarının Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	n (%)
MSSA	78 (75)
Penisilin duyarlılığı	24 (31)
Klindamisin duyarlılığı	67 (86)
Eritromisin duyarlılığı	72 (92)
Trimetoprim-Sulfametoksazol duyarlılığı	75 (96)
MRSA	26 (25)
Fusidik asit duyarlılığı	12 (46)
Klindamisin duyarlılığı	13 (50)
Trimetoprim-Sulfametoksazol duyarlılığı	23 (88)
Tetrasiklin duyarlılığı	11 (42)
Vankomisin duyarlılığı	26 (100)
Daptomisin duyarlılığı	4 (15)
Tigesiklin duyarlılığı	4 (15)

Çalışma kapsamındaki hastaların metastatik odaklarının dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; hastaların %62,5'inde (65 kişi) metastatik enfeksiyon geliştiği görüldü. En sık görülen metastatik enfeksiyonların %20,2 (21 kişi) ile spondilit/spondilodiskit ve deri yumuşak doku enfeksiyonu olduğu belirlendi. İkinci sıklıkta endokardit görülürken, üçüncü en sık metastatik enfeksiyonun paravertebral veya epidural abse olduğu görüldü.

Tablo 6. Hastaların Metastatik Odaklarının Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	n (%)
Metastatik enfeksiyon	65 (62,5)
Endokardit	19 (18,3)
Spondilit veya spondilodiskit	21 (20,2)
Paravertebral veya epidural abse	18 (17,3)
Epidural	11 (10,6)
Paravertebral	7 (6,7)
Septik intrakranial emboli	9 (8,7)
Septik pulmoner emboli	11 (10,6)
Batın içi septik odak	4(3,9)
Karaciğer	1 (1)
Dalak	0 (0)
Renal	1 (1)
Peritonit	1(1)
Septik abortus	1(1)
Septik artrit/ Protez enfeksiyonu/ Osteomiyelit	9 (8,7)
Sakroileit	5 (4,8)
Deri yumuşak doku enfeksiyonu veya cilt absesi	21 (20,2)
Periferik vasküler komplikasyon (tromboflebit, emboli vs)	7 (6,7)
Cerrahi gerektiren abse varlığı (Çap > 2,5 cm)	10 (9,6)

Çalışma kapsamındaki hastalarda metastatik enfeksiyon gelişmesine göre demografik bulguların dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde iki grup arasında kateter kullanımı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p<0,05$). Kalıcı hemodiyaliz kateteri olan hastalarda metastatik enfeksiyon gelişiminin daha az olduğu görüldü.

Tablo 7. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	Metastatik enfeksiyon yok (n=39)	Metastatik enfeksiyon var (n=65)	p-değeri
	n (%) veya Medyan (Min-Maks)	n (%) veya Medyan (Min-Maks)	
Yaş	64 (22-88)	64 (19-88)	0,727
Cinsiyet			1,000
Erkek	23 (59)	37 (56,9)	
Kadın	16 (41)	28 (43,1)	
IV ilaç bağımlılığı	0 (0)	1 (1,5)	1,000
Bilinen doğal kapak hastalığı	27 (69,2)	47 (72,3)	0,911
İmmünsüpresyon	27 (69,2)	35 (53,8)	0,180
Malignite	7 (17,9)	9 (13,8)	0,779
Kemoterapi	2 (5,1)	4 (6,2)	1,000
Solid organ nakli	2 (5,1)	0 (0)	0,138
Karaciğer sirozu	1 (2,6)	2 (3,1)	1,000
Kronik renal hastalık	18 (46,2)	26 (40)	0,682
Diğer immünsüpresyon	1 (2,6)	2 (3,1)	1,000
DM	13 (33,3)	34 (52,3)	0,093
Hemodiyaliz alma	14 (35,9)	14 (21,5)	0,171
Charlson skoru	5 (1-10)	5 (0-11)	0,774
Kateter	16(41)	7(10,7)	0,002
Kalıcı HD kateteri	14 (35,9)	6 (9,2)	0,002
SVK veya Geçici HD Kateteri	2 (5,1)	1 (1,5)	0,555
Kateter dışında yabancı cisim varlığı	10 (25,6)	19 (29,2)	0,101
Protez kapak	0 (0)	3 (4,6)	0,290
Eklem protezi	2 (5,1)	4 (6,2)	1,000
Vasküler greft	0 (0)	3 (4,6)	0,290
Koroner arter stent	4 (10,3)	9 (13,8)	0,762
İntramedüler çivi	2 (5,1)	0 (0)	0,138
Port	2 (5,1)	0 (0)	0,138

Çalışma kapsamındaki hastalarda metastatik enfeksiyon gelişmesine göre laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 8’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde iki grup arasında CRP ve sedimentasyon bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p<0,05$). Metastatik enfeksiyon tespit edilen hastalarda bu değerlerin daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 8. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	Metastatik enfeksiyon yok (n=39)	Metastatik enfeksiyon var (n=65)	p- değeri
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
WBC (/uL)	11250 (940-30700)	12450 (250-31480)	0,418
PLT (/uL)	191000 (44000-461000)	210000 (26000-581000)	0,119
CRP (mg/dL)	131 (4,2-420)	219 (17-480)	<0,001
ProCT (ng/dL)	21,5 (6-98)	28 (1-50)	0,637
Sedimentasyon (mm/sa)	56 (2-101)	70 (4-120)	0,009
INR	1,2 (1-3,1)	1,2 (0,9-3,3)	0,713
Total bilirubin (mg/dL)	0,8 (0,1-18,4)	0,7 (0,1-10,7)	0,380
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,3 (0,1-13,2)	0,3 (0,1-9,5)	0,828
Kan kültürünün sinyal verme süresi (saat)	17 (1-59)	16 (1-57)	0,554

Çalışma kapsamındaki hastalarda metastatik enfeksiyon gelişmesine göre klinik bulguların dağılımı Tablo 9’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde tedavi altında persiste eden ateş, bakteriyeminin toplum veya sağlık hizmeti ilişkili olması ve tedavi altında persiste etmesi iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 9. Hastalarda Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Klinik Özelliklerin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	Metastatik enfeksiyon yok (n=39)	Metastatik enfeksiyon var (n=65)	p-değeri
	n (%) veya Medyan (Min- Maks)	n (%) veya Medyan (Min-Maks)	
Toplumdan edinilmiş bakteriyemi	8 (20,5)	43 (66,2)	<0,001
Sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi	31 (79,5)	22 (33,8)	<0,001
Polimikrobiyal enfeksiyon	14 (35,9)	15 (23,1)	0,236
Kandidemi	0 (0)	1 (1,5)	1,000
<i>S.aureus</i> dışı bakteriyemi varlığı	1 (2,6)	1 (1,5)	1,000
Batın içi (kolanjit, kolesistit, peritonit, kc absesi vs)	5 (12,8)	2 (3,1)	0,100
Üriner sistem enfeksiyonu	2 (5,1)	9 (13,8)	0,202
Pnömoni	4 (10,3)	4 (6,2)	0,469
COVID 19 enfeksiyonu	3 (7,7)	1 (1,5)	0,147
Menenjit	0 (0)	1 (1,5)	1,000
Primer bakteriyemi	17 (44,7)	34 (52,3)	0,591
Tanı öncesi uzun süre semptom varlığı			0,253
6 haftadan kısa	38 (97,4)	58 (89,2)	
6-12 hafta	1 (2,6)	7 (10,8)	
Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi	4 (10,3)	23 (35,4)	0,009
Tedavi sonrası persiste eden ateş	0 (0)	10 (15,4)	0,012

Metastatik enfeksiyon varlığına göre hastaların yönetiminin incelendiği Tablo 10'da iki grup arasında İV ve toplam tedavi süreleri ile odak kontrolünde kapak cerrahisi dışında yapılan cerrahi müdahaleler istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 10. Hastaların Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Yönetimi

Hasta sayısı (N=104)	Metastatik enfeksiyon yok (n=39)	Metastatik enfeksiyon var (n=65)	p-değeri
	n (%) veya Medyan (Min- Maks)	n (%) veya Medyan (Min-Maks)	
Tedavi başlama zamanı (gün)	0 (0-6)	0 (0-21)	0,098
İV tedavi süresi (gün)	15 (6-42)	30 (5-131)	<0,001
Toplam tedavi süresi (gün)	17 (6-42)	42 (8-198)	<0,001
Takipte YBÜ ihtiyacı	6 (15,4)	21 (32,3)	0,094
Kapak cerrahisi	0 (0)	5 (7,7)	0,154
Kateterin çekilmesi	13 (81,3)	7 (100)	0,526
Mortalite (6 aylık)			1,000
Hayatta	31 (79,5)	51 (78,5)	
Exitus	8 (20,5)	14 (21,5)	
Kapak cerrahisi dışında yapılan cerrahi müdahaleler	0 (0)	21 (32,3)	<0,001
Vasküler cerrahi müdahale	0 (0)	4 (6,2)	0,294

Çalışma kapsamındaki hastalarda metastatik enfeksiyon ile metisilin direnci arasındaki ilişki Tablo 11’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde iki grup arasında MSSA ve MRSA oranları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 11. *S.aureus* Suşlarında Metastatik Enfeksiyon Gelişme Durumuna Göre Metisilin Direncinin Dağılımı

Hasta sayısı (N=104)	Metastatik enfeksiyon yok (n=39)	Metastatik enfeksiyon var (n=65)	p-değeri
	n (%)	n (%)	
MSSA	30 (76,9)	48 (73,8)	0,907
MRSA	9 (23,1)	17 (26,2)	0,907

Çalışma kapsamındaki hastalarda metastatik enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin incelendiği lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 12’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; metastatik enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk faktörleri önce tek değişkenli modelde değerlendirilmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli

modelde tekrar değerlendirildi. Tek değişkenli analiz modelinde, modele dahil edilen değişkenlerden yaş ve cinsiyet dışındaki tüm değişkenler istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastaların kalıcı kateterden hemodiyaliz alması ve sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi varlığı, metastatik enfeksiyon gelişmesinde azaltıcı bir etkiye sahip olurken diğer anlamlı parametrelerin arttırıcı bir etkiye neden olduğu görüldü. En büyük etkinin toplumdan edinilmiş ve tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi değişkenlerinde olduğu görüldü. Toplumdan edinilmiş bakteriyemi varlığının 7,6 kat, tedavi sonrası persiste eden bakteriyeminin de 4,8 kat metastatik enfeksiyon gelişmesine neden olduğu belirlendi.

Tek değişkenli modelde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modelde geriye dönük Wald yöntemiyle tekrar değerlendirildiğinde CRP, toplumdan edinilmiş bakteriyemi ve toplam tedavi süresi değişkenleri en uygun model olarak bulundu. Modele dahil edilen değişkenler incelendiğinde toplumdan edinilmiş bakteriyemi, CRP ve toplam tedavi süresinde her bir artışın sırasıyla 12,7, 1 ve 1,2 kat metastatik enfeksiyon gelişimini arttırıcı etkiye neden olduğu belirlendi.

Tablo 12. Metastatik Enfeksiyon Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli*	
	OR (%95 GA)	p-değeri	OR (%95 GA)	p-değeri
Yaş	1,01 (0,98-1,04)	0,526		
Cinsiyet				
Kadın	Referans	-		
Erkek	0,92 (0,41-2,06)	0,838		
Kalıcı hemodiyaliz kateteri	0,18 (0,06-0,53)	0,002		
CRP	1,01 (1,00-1,02)	<0,001	1,01 (1,00-1,02)	0,038
Sedimentasyon	1,02 (1,00-1,04)	0,014		
Toplumdan edinilmiş bakteriyemi	7,57 (2,98-19,23)	<0,001	12,70 (2,08-77,62)	0,010
Sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi	0,13 (0,05-0,34)	<0,001		
Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi	4,79 (1,51-15,17)	0,008		
İV tedavi süresi	1,10 (1,05-1,15)	<0,001		
Toplam tedavi süresi	1,10 (1,05-1,15)	<0,001	1,16 (1,04-1,30)	0,010

* Bacward Wald Metodu.

Metastatik enfeksiyon gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde yaş, tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi ve tedavi süresi anlamlı değişkenler olarak bulundu. Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi 3,2 kat, yaş ise 1 kat mortaliteyi arttırırken, toplam tedavi süresi uzadıkça mortalite oranında azalma olduğu izlendi. Tek değişkenli modelde anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modelde geriye dönük Wald yöntemiyle tekrar değerlendirildiğinde tedavi sonrası persiste eden bakteriyeminin artışı ile mortalite 8,2 kat artarken, yaşın artması ile 1 kat arttığı görüldü.

Tablo 13. Metastatik Enfeksiyon Gelişmesini Etkileyen Risk Faktörlerinin Mortalite Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli*	
	OR (%95 GA)	p-değeri	OR (%95 GA)	p-değeri
Yaş	1,05 (1,01-1,10)	0,012	1,06 (1,01-1,10)	0,018
Cinsiyet				
Kadın	Referans	-		
Erkek	1,76 (0,65-4,78)	0,266		
Kalıcı hemodiyaliz katateri	1,82 (0,61-5,48)	0,286		
CRP	1,01 (1,00-1,02)	0,187		
Sedimentasyon	1,00 (0,98-1,01)	0,615		
Toplumdan edinilmiş bakteriyemi	0,83 (0,32-2,14)	0,705		
Sağlık bakımı ilişkili bakteriyemi	1,20 (0,47-3,09)	0,705		
Tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi	3,19 (1,18-8,62)	0,022	8,20 (2,07-32,48)	0,003
İV tedavi süresi	0,96 (0,93-1,00)	0,056		
Toplam tedavi süresi	0,96 (0,92-0,99)	0,015	0,93 (0,88-0,98)	0,011

* Bacward Wald Metodu.

5. TARTIŞMA

S.aureus, bakteriyemilerin önemli bir nedenidir. Uygun tedaviye rağmen, enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak mortalitesi %20–50 arasında değişmekte ve hayatta kalanlarda yüksek morbiditeye neden olmaktadır (92). Bakteriyemi sekonder metastatik enfeksiyon gelişimi ile komplike olabilmektedir. Kemik–eklem, endokard, karaciğer, dalak ve santral sinir sistemi dahil olmak üzere birçok organ ve sistem etkilenmekte olup prevalansı %2,6’dan %30,4’e kadar değişmektedir (93). Hastalığın şiddeti ve metastatik enfeksiyon riski göz önüne alındığında bakterinin kan kültüründen izole edilmesi her zaman klinik olarak anlamlı kabul edilmelidir (66).

S.aureus bakteriyemisi için risk faktörleri arasında yaş, komorbid durumlar, İV ilaç kullanımı, intravasküler kateter veya prostetik cihaz varlığı yer alır. Hastalar değerlendirilirken bu risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması önerilir. Yapılan birçok çalışmada, bakteriyemi sıklığının özellikle yaşamın ilk dönemlerinde ve ileri yaşlarda artmış olduğu ayrıca erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır (7). Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 64 (19-88) olup, hastaların %58’ini erkek cinsiyetin oluşturduğu görülmüştür. Asgeirsson ve arkadaşlarının çalışmasında da ortalama yaş benzer olarak bulunmuş, yaşla beraber insidansın arttığı izlenmiştir. Aynı çalışmada hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (94). Laupland ve arkadaşlarının yaptığı süveyans çalışmasında da *S.aureus* bakteriyemisinin ileri yaş ve erkek cinsiyette daha sık olduğu görülmüştür (95).

Komorbid durumlar invaziv *S.aureus* enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (1). Çalışmamızda *S.aureus* bakteriyemisi gelişen hastaların komorbid durumları incelendiğinde, 74 hastada doğal kalp kapak hastalığı, 62 hastada immünsüpresyon ve 47 hastada diyabet varlığı tespit edilmiştir. Hastaların 44’ünde kronik renal hastalık mevcut iken 28 hastanın hemodiyaliz aldığı belirlenmiştir. Souli ve arkadaşlarının *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 2423 hastayı inceleyen çalışmasında, diyabet, malignite, son dönem böbrek yetmezliği ve steroid tedavisinin en sık komorbid durumlar olduğu belirtilmiştir (96). Çalışmamızda komorbid durumlar arasında en sık doğal kalp kapak hastalığının olması, çalışmaya ekokardiyografi ile değerlendirilmiş hastaların dahil edilmesi ve ülkemizde akut romatizmal ateşe bağlı kapak hastalığı sıklığının yüksek olması ile açıklanmıştır (97).

Biofilm oluşumu bakterinin prostetik cihazlara tutunmasına, konakçı immun yanıtı ve antibiyotik etkisinden korunmasına neden olur (11). Souli ve arkadaşlarının çalışmasında

kateter veya kateter dışında implante yabancı cisim hastaların %54'ünde mevcut iken, yabancı materyali olan hasta oranının zamanla arttığı görülmüştür (96). Prostetik materyali olan ve *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 278 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %41'inde kardiyovasküler cihaz, %24'ünde ortopedik cihaz, %24'ünde uzun süreli vasküler kateter, %11'inde ise diğer olarak adlandırılan abdominal mesh veya intrakranial şant varlığı tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda 23 hastada kateter mevcut iken bu kateterlerin 20'sini kalıcı hemodiyaliz kateteri oluşturmuştur. Koroner arter stenti, en sık kateter dışı implante yabancı cisim olarak bulunmuştur. Kateter yerine hemodiyaliz için arterio-venöz fistüller kullanılsa da, bilimsel gelişmelerle beraber kardiyak implante edilebilen cihazların ve ortopedik donanımların yaygınlaşması, bakterinin biofilm oluşturması nedeniyle hastalığın patogenezinde önemini korumaktadır. Birçok çalışmada İV ilaç kullanımı *S.aureus* bakteriyemisi için risk faktörü olsa da çalışmamızda İV ilaç kullanımı olan bir hasta tespit edilmiştir. İV ilaç kullanan bireylerde artmış nazal *S.aureus* kolonizasyonu ve deri yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle bakteriyemi riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (7). Ülkemiz için henüz bir risk faktörü olmasa da dünya çapında giderek artan bu durumun gelecekte risk faktörleri arasında olması beklenmektedir.

Pozitif akut faz reaktanı olan CRP, ESR, ProCT'in düzeyi enflamasyon veya enfeksiyon varlığında artar (99). Bu yanıt bakteriyemilerde etken olan mikroorganizmaya göre değişebilir (100). Çalışmamızda *S.aureus* üremesinin olduğu gün bakılan laboratuvar parametrelerinde ortalama lökosit sayısının 12185/uL, trombosit sayısının 204500/uL olduğu görülmüştür. Akut faz reaktanlarından CRP, prokalsitonin ve sedimentasyonun ortalama değerleri sırasıyla 190 mg/dL, 26 ng/dL ve 63 mm/saat olarak tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının nozokomiyal *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 353 hastayı inceleyen çalışmasında, ortalama lökosit sayısı 11200/mL, trombosit sayısı 168200/mL ve CRP ise 8,5 mg/dL olarak bulunmuş prokalsitonin ve sedimentasyon bakılmamıştır (101). Çalışmamızda CRP değerini daha yüksek bulmamızın nedeni, uzun bakteriyemi süresi ve artmış metastatik komplikasyona sahip toplumdan edinilmiş bakteriyemilerin de çalışmaya dahil edilmesi olarak düşünülmüştür.

Birçok klinisyen tarafından kan kültürünün sinyal verme süresinin bakteri yoğunluğu, endovasküler komplikasyon ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak kan kültürü alınmadan önce antibiyotik kullanımı, alınan kan hacmi, kullanılan kültür ortamı ve polimikrobiyal üreme gibi birçok faktörden etkilenmektedir (102) (103). Çalışmamızda kan kültürlerinin sinyal verme süreleri de hesaplanmış ve ortalama sinyal verme süresinin 16 saat, en uzun sinyal verme süresinin ise 59 saat olduğu görülmüştür. Chavez ve arkadaşlarının 416 *S.aureus* bakteriyemi epizotunu VersaTREK ve BacT/Alert Virtuo kan kültür sistemlerinde

karşılaştırdığı çalışmada, bütün hastalardan periferik venden 20 ml kan alınıp kan kültür şişesine ekim yapılmış ve santral venöz kateterden alınan kan kültürleri kullanılmamıştır. VersaTREK ile ortalama kan kültürünün sinyal verme süresi 18 saat iken, BacT/Alert Virtuo ile ortalama 13 saat olarak bulunmuştur (104). Çalışmamızda kateteri olan hastalarda hem santral venöz kateterden hem de periferik venden kan kültürleri alınmış olup kan kültür şişesine ekilen miktar da bilinmemektedir. Ayrıca *S.aureus* üremesi olan birden fazla kan kültürü mevcut ise aynı gün içinde en kısa sürede sinyal veren örnekler değerlendirilmeye alındığından kan kültürünün sinyal verme süresi ile bakteri yükü arasındaki ilişki hakkında yorum yapılamamıştır.

S.aureus bakteriyemisi mikroorganizmanın edinilme şekline göre toplum kökenli, sağlık hizmeti ilişkili ve hastane kökenli olarak sınıflandırılır. Souli ve arkadaşlarının çalışmasında, hastane kökenli bakteriyemi oranı %31 iken, zaman içinde hastane kökenli enfeksiyon oranlarının azaldığı, toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemilerin arttığı vurgulanmıştır (96). Basetti ve arkadaşlarının 165 hastayı incelediği çalışmasında, hastaneye yatıştan ≥ 48 saat sonra bakteriyemi gelişen hasta oranı %68 iken, toplum kökenli veya hastaneye yatışın ilk 48 saati içinde bakteriyemi gelişen hastaların oranı ise %32 olarak bulunmuştur (105). Çalışmamızda bakteriyemiler toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili olarak iki şekilde sınıflandırılmıştır. Hastane kökenli ve toplumdan edinilmiş sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemiler, sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi başlığı altında incelenmiştir. Toplumdan edinilmiş bakteriyemi oranı %49, sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi oranı ise %51 olarak bulunmuştur. Toplumdan edinilmiş bakteriyemi oranının diğer çalışmalara göre yüksek bulunması, bakteriyemi için risk faktörü olan komorbid durumların hasta popülasyonumuzda daha fazla görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (7) (3).

Bakteriyeminin kaynağının bilinmesi odak kontrolünün erken sağlanması ve tedavinin uygun yönetimi açısından önemlidir. Nozokomiyal *S.aureus* bakteriyemilerinde kaynak çoğu zaman santral venöz kateterler iken, toplum kökenli bakteriyemiler ise %45-85 odağın bilinmediği, primer bakteriyemi olarak karşımıza çıkmaktadır (67). *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 308 hastanın incelendiği bir çalışmada, toplum kökenli bakteriyemi oranı %49 iken, yaklaşık yarısını primer bakteriyeminin oluşturduğu görülmüştür. Nozokomiyal bakteriyemilerin ise %61'inin kateter ilişkili olduğu tespit edilmiştir (106). Çalışmamızda primer bakteriyemi oranı %49,5 olarak bulunurken, bakteriyemi odakları toplum kökenli veya sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemilerde ayrıca incelenmemiştir.

Uygun tedaviye rağmen ateşin 72 saatten uzun sürmesi ve takip kan kültüründe 48-96. saatten sonra üremenin olması komplike *S.aureus* bakteriyemisi olarak kabul edilir ve tedavi

süresinin uzatılması gerekir (4). *S.aureus* bakteriyemilerinin %6–38'i komplike bakteriyemi şeklinde görülebilir. Başlanılan antibiyoterapi, enfeksiyon odağının türü (endokardit vs), bakterinin fenotipi, odak kontrolünün sağlanmaması, prostetik materyalin bulunması veya korunması bakteriyeminin persiste etmesi için risk faktörüdür (107). Çalışmamızda tedavi sonrası persiste eden bakteriyemi %26, persiste ateş ise %9,6 oranında görülmüştür. Chong ve arkadaşlarının 2013 yılında persiste *S.aureus* bakteriyemisini araştırdığı çalışmasında 483 hasta incelenmiş ve hastalar kontrol grubu (ilk kan kültüründen sonra bakteriyeminin devam etmediği), çözülmüş bakteriyemi (üç günden kısa süren) ve persiste bakteriyemi (7 günden uzun süren) olarak üç kategoriye ayrılmıştır. Hastaların %16'sında bakteriyeminin persiste ettiği görülmüş; toplum kökenli bakteriyemi, metastatik enfeksiyon varlığı, kemik eklem enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyon, metisilin direnci ve odak kontrolünde gecikme (>3 gün) persiste bakteriyemi için risk faktörü olarak bulunmuştur (108). Çalışmamızda MRSA suşları daha az olmasına rağmen (%25'e; %58) persiste eden bakteriyeminin daha fazla olması, tedavi altında 96 saatten uzun süren bakteriyeminin, persiste bakteriyemi olarak kabul edilmesi ve metastatik komplikasyon sıklığının yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (%62,5'e; %18,7). Horino ve arkadaşları MSSA bakteriyemisi gelişen 73 hastada metastatik enfeksiyon sıklığını %19,2 tespit ederken, hastaların %15'inde ateşin persiste ettiği ve bu durumun metastatik enfeksiyon gelişenlerde anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir (109). Ateş yanıtının zayıf olabileceği immünsüprese hasta oranları benzer, metastatik enfeksiyon sıklığı ise daha fazla olmasına rağmen çalışmamızda persiste eden ateş daha az görülmüştür. Özellikle kemik eklem tutulumu olan hastalarda ağrı palyasyonu amacıyla antipiretik etkili ajanların kullanılmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür.

S.aureus bakteriyemisi, yüksek mortalite oranına sahip bir enfeksiyon hastalığı olup uygun olmayan ampirik tedavi ile mortalitenin iki kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat bazı çalışmalarda tedavi gecikmelerinde tanımlanan sınır noktasının mortalite üzerine etkisinin olduğu vurgulanmaktadır (107). Çalışmamızda mortalite %21,2 olarak bulunmuş ve çalışmaya dahil edilen hastaların %73'üne uygun ampirik tedavi başlanırken, %27'sine bakteri identifikasyonu veya antibiyotik duyarlılık sonucuna göre tedavi başlanmıştır. Uygun tedavi başlama süresinde en uzun gecikme 21 gün olarak tespit edilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının *S.aureus* bakteriyemisi gelişen hastalarda, mortaliteyi etkileyen faktörleri incelediği çalışmasında, genel mortalite oranı %20 iken, uygunsuz başlanılan antibiyoterapinin mortaliteye etkisinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda ampirik başlanılan tedavinin etkene uygun olmaması, bakterinin giriş kapısının tespit edilemediği, primer bakteriyemi sıklığı ile ilişkilendirilmiştir.

Metisiline duyarlı *S.aureus* bakteriyemisinde antistafilokokal penisilinler ilk tercih olarak kullanılırken alternatif rejim olarak sefazolin de kullanılabilir. İzolat penisilin duyarlı ise penisilin tedavide kullanılabilecek ajanlar arasında yer almaktadır (10). Çalışmamızda, MSSA oranının yüksek olması ve bu suşların yaklaşık üçte birinin penisiline duyarlı olması nedeniyle, en sık tercih edilen tedaviler sefazolin ve sefazolin dışı beta laktam grubu antibiyotikler olmuştur. Wong ve arkadaşları MSSA bakteriyemisinin ampirik tedavisinde, beta laktam monoterapisi ile vankomisin kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmiş ve monoterapi ile kombinasyon tedavisi başlanılan grup arasında mortalitede anlamlı farklılık bulmamıştır. Kullanılan beta laktam antibiyotikler arasında antistafilokokal penisilinler, sefazolin, üçüncü kuşak sefalosporin, beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri ve karbapenemler yer almıştır (111). Shi ve arkadaşlarının 10 çalışma ve 4779 hastayı inceleyen sistematik derlemesinde, MSSA bakteriyemisinde sefazolin ile antistafilokokal penisilinlerin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş; mortalite, klinik başarısızlık ve advers olaylar sefazolin alan hastalarda daha düşük oranda bildirilmiştir (112). Danimarka’da yapılan bir çalışmada ise MSSA bakteriyemisinde ampirik tedaviler değerlendirilmiş; tedavi kolları sefuroksim, piperasilin-tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam veya sefuroksim ile kombine antistafilokokal tedavi olarak üç grupta incelenmiştir. Sefuroksim alan grupta deri-yumuşak doku ve osteoartiküler enfeksiyon sıklığının fazla olduğu, piperasilin-tazobaktam monoterapisi veya kombine tedavi alan grupta ise akciğer kaynaklı enfeksiyonların daha sık olduğu bildirilmiştir. Yedi ve 30. günlerdeki mortalite oranları karşılaştırılmış ve tedavi kolları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (113). Çalışmamızda MSSA bakteriyemilerinde sefazolin dışında tercih edilen beta laktam grubu antibiyotikler ampisilin-sülbaktam, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler olmuştur. Seftriaksonun MSSA bakteriyemisinde tercih edilmemesi, bu suşlarda seftriakson direncinin yaygın olması ile açıklanmıştır. Ancak bu varsayımı destekleyen makale FDA tarafından önerilmeyen e-test ile değerlendirme yapılması ve testin yorumlanmasındaki hatalar nedeniyle literatürden geri çekilmiştir (114). Aksine Phe ve arkadaşlarının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile seftriakson duyarlılığını değerlendiren çalışmasında kan dolaşımından izole edilen 17 MSSA suşu seftriaksona duyarlı bulunurken, bir MRSA suşunun seftriaksona dirençli olduğu görülmüştür. Bu çalışmada oksasilin ve seftriakson duyarlılığı sonuçlarının uyumlu olduğu tespit edilmiştir (115). Hastanemizde *S.aureus*’un antibiyotik duyarlılığı otomatize sistemlerle çalışıldığından, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bulunan bu sonuçların günlük pratiğimize katkısının çelişkili olacağı düşünülmüştür.

MRSA bakteriyemisinde en sık tercih edilen rejim vankomisindir, ancak izolatın MİK değeri 2'ye yaklaştıkça vankomisin tedavisinin başarısı düşmektedir. Vankomisin ile benzer etkinliğe sahip daptomisin ise FDA tarafından MRSA bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditi tedavisinde onaylanmıştır. Pulmoner sürfaktan tarafından inhibe edilmesi, eş zamanlı pnömonisi olan hastalarda kullanımını sınırlamaktadır (116). Vankomisinin flukloksasilin kombinasyonu ile monoterapiyi değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada, 26 hasta vankomisin ile tedavi edilirken, 28 hasta kombinasyon tedavisi almıştır. Kombinasyon grubunda bakteriyemi klirensi daha erken gelişse de mortalite, tekrarlayan bakteriyemi, metastatik komplikasyon ve advers etkiler her iki grupta benzer bulunmuştur (117). Çalışmamızda kombine tedavi rejiminin sık tercih edilmesinin nedeni, metastatik enfeksiyon bölgesine antibiyotiğin zayıf penetrasyonu ve polimikrobiyal enfeksiyon varlığı olarak düşünülmüştür.

S.aureus'a bağlı bakteriyeminin tedavisinde dikkat edilmesi gereken temel ilkeler; birincil odağın tespit edilmesi, enfekte yabancı cisim varsa çıkarılması, tek başına antibiyoterapinin etkisiz kalabileceği odaklarda uygun drenajın yapılması ve tedavi ile kanın steril hale geldiğinin belgelenmesidir (40). Çalışmamızda bakteriyemi kontrol altına almak amacıyla 50 hastaya girişim yapılmıştır. Kateteri olan 23 hastanın 20'sinde kateter çekilerek, metastatik enfeksiyon odağı olan 65 hastanın 30'una cerrahi veya vasküler girişim yapılarak primer ve sekonder odakların kontrolü sağlanmıştır. Hemodiyaliz kateteri ilişkili bakteriyemilerin yönetimi konusunda Aslam ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde hastalar; sadece İV tedavi alanlar, antibiyotik kilit solüsyonu uygulananlar ve klavuz tel üzerinden kateter değişimi yapılanlar olarak üç grupta değerlendirilmiştir. Sadece İV tedavi alan grupta iyileşme oranı daha düşük iken, kilit tedavisi uygulanan ve klavuz tel üzerinden kateter değişimi yapılan iki grup arasında iyileşme oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada mikroorganizmalar için iyileşme oranları değerlendirildiğinde KNS için her üç yönetim biçimi arasında anlamlı fark bulunmaz iken *S.aureus* suşları için kateterin klavuz tel üzerinden değişimi ile daha yüksek iyileşme oranlarının olduğu belirtilmiştir (118). 2009 yılında yayınlanan IDSA güncellemesinde kateteri olan hastalarda bakteriyemi etkeni *S.aureus* ise kateterin çekilmesi gerektiği vurgulanmıştır. *S.aureus* üreyen ve HD kateteri bulunan hastalarda başka bir alternatif yok ise kateterin klavuz tel üzerinden değiştirilebileceği belirtilmiştir. Kateter korunmuş ise sistemik tedaviye ek olarak kilit tedavisi uygulanması ve tedavi süresinin dört haftaya uzatılması önerilmektedir. Bu hastalarda nüks oranının yüksek olabileceği de unutulmamalıdır (119). Bakteriyemi nedenlerinin eradike edilebilen (kateter, protez gibi yabancı cisimler, cerrahi olarak çıkarılabilen veya drene edilebilen abseler) ve

eradike edilemeyen odaklar (pnömoni, endokardit, osteomyelit, artrit veya bakteriyemi odağının tespit edilemediği hastalar) olarak sınıflandırıldığı bir çalışmada mortalite oranı %37 olarak bulunmuş ve eradike edilebilir odağa sahip 96 hastanın 74'ünde (%77) odak kontrolü sağlanmıştır. Eradike edilmeyen veya edilemeyen odakların varlığı, karaciğer sirozu ve kanser ise mortalitenin belirleyicileri olarak tespit edilmiştir (120). Başka bir çalışmada enfeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirilen hastalarda abse drenajı ve prostetik materyalin çıkarılması gibi cerrahi işlemlerin daha fazla uygulandığı belirtilmiştir (121). Çalışmamızda metastatik enfeksiyon olarak abse tespit edilen 10 hastada abse boyutu cerrahi gerektirmesine rağmen, 30 hastaya girişim yapılmıştır. Bu durum kapak cerrahisi, vasküler girişim, vertebral stabilizasyon ve osteoartiküler cerrahinin metastatik enfeksiyon odağına yönelik girişimler arasında değerlendirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bütün hastaların enfeksiyon hekimi tarafından değerlendirilmesiyle bakteriyemi kontrolüne yönelik girişimlerin arttığı düşünülmüştür. Metastatik komplikasyonların her birinin odak kontrolü açısından değerlendirilmemesi ve kateteri korunan veya klavuz tel üzerinden değişen hastalarda kilit tedavisinin incelenmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

MRSA bakteriyemisinin prevalansı dünya çapında farklılık göstermektedir. Birçok Avrupa ülkesinde son on yılda azalmış olduğu belirtilse de bazı Avrupa ülkelerinde hala %25'e varan oranlarda görülebilmektedir (88). Çalışmamızda kan dolaşımından izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci %25 olarak tespit edilirken, izolatların %75'i metisiline duyarlı bulunmuştur. Metisiline duyarlı suşların %31'inin penisiline de duyarlı olduğu görülmüştür. Klindamisin duyarlılığı MSSA suşlarında %86 iken MRSA suşlarında %50, trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı ise MSSA suşlarında %96, MRSA suşlarında ise %88 olarak tespit edilmiştir. Aldman ve arkadaşlarının çalışmasında, penisilin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi kullanılarak bakılmış, disk çapı ≥ 26 mm olan izolatlar *blaZ* geni negatifliği açısından PCR ile doğrulanmıştır. Toplam 1998 *S.aureus* bakteriyemi epizotunun 618'inin (%31) penisiline duyarlı suşlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (122). Penisilin duyarlılığı çalışmamızda sadece MSSA suşları için değerlendirilse de, disk difüzyon yerine otomatize sistem kullanılması nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. MSSA bakteriyemisinin tedavisinde izoksazolil penisilinler yerine sefazolin, beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri ve karbapenemler kullanılmıştır. Penisiline duyarlı *S.aureus* bakteriyemisinde kloksasilin ile penisilin G'nin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, her iki tedavi kolunda 90 günlük takipte nüks ve mortalitede anlamlı farklılık saptanmamış, penisilin G tedavisi alan grupta komplike bakteriyemi, endokardit ve spondilodiskit daha fazla olmasına rağmen mortalite kloksasilin alan grupta daha yüksek (OR: 1,1) bulunmuştur (122). MRSA kaynaklı ciddi enfeksiyonlarda

vankomisin ile trimetoprim-sülfametoksazolun etkinliğini karşılaştıran Paul ve arkadaşlarının çalışmasında ciddi enfeksiyonlar arasında bakteriyemi, SIRS kriterlerini karşılayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, ventilasyon ilişkili pnömoni, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları incelenmiştir. Sol kalp endokarditi ve menenjitli olan hastaların dahil edilmediği bu çalışmada, hastaların üçte birinde bakteriyemi tespit edilmiştir. 117 hastaya günde iki kez 1 gr vankomisin, 135 hasta ise günde iki kez trimetoprim-sülfametoksazol 320/1600 mg verilmiş; odak kontrolü her iki grupta benzer oranlarda sağlanmıştır. Tedavi başarısızlığı ve 30 günlük mortalitede gruplar arası anlamlı farklılık izlenmese de, bakteriyemi gelişen ve SXT ile tedavi edilen grupta mortalitenin neredeyse iki kat yüksek olduğu görülmüştür (123). Çalışmamızda MRSA suşlarının %88'i SXT'e duyarlı tespit edilse de Paul ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak yalnızca bakteriyemili hasta gruplarını içerdiğinden ve duyarlılık sonucu disk diffüzyon yerine otomatize sistem ile değerlendirildiğinden tedavi rejimi olarak tercih edilmemiştir.

Kan kültüründe *S.aureus* üreyen tüm hastalarda enfeksiyon kaynağı ve metastatik enfeksiyon odağı araştırılmalıdır (3). Çalışmamızda hastaların %63'ünde metastatik enfeksiyon geliştiği ve en sık görülen metastatik enfeksiyonların spondilit/spondilodiskit ile deri yumuşak doku enfeksiyonu olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta endokardit, üçüncü sıklıkta ise paravertebral veya epidural abseler izlenmiştir. Yirmi bir klinik çalışmanın incelendiği bir derlemede metastatik odak sıklığının %5,7 ile %75,3 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu sonuçların, odakların tanımlanmasında kullanılan yöntemle ilişkili olduğu ve en yüksek metastatik enfeksiyon oranının PET/BT kullanılarak tespit edildiği vurgulanmıştır (6). Lahey ve arkadaşlarının *S.aureus* bakteriyemisinde enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun sağkalım üzerine etkisini inceleyen çalışmasında 240 hastanın 122'si enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiş ve bu hasta grubunda merkezi sinir sistemi, endokardit ve osteomyelit gibi ciddi komplikasyonlar daha fazla görülmüştür. Mortalite konsültasyon istenen grupta anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (%23,7'e; %13,9) (121). Çalışmamızda PET/BT mutlak yöntem olarak kullanılmamasına rağmen, metastatik enfeksiyon sıklığının %63 olarak bulunması, bütün hastaların enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Van der Vaart ve arkadaşlarının çalışmasında, *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 491 hasta incelenmiş ve endokardit sıklığı %18 bulunmuştur (124). Toplum kökenli bakteriyemi oranının çalışmamıza göre daha düşük olduğu bu çalışmada, endokardit sıklığımızın benzer olması; endokardit tespit edilen hastaların %39'unda prostetik kapak veya kardiyak implante edilebilir elektronik cihaz bulunması ile ilişkilendirilmiştir. *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 8739 hastanın incelendiği çalışmada vertebral osteomyelit sıklığı %1,5

(132 kişi) olarak belirtilmiş, ortalama yaş 65, toplum kökenli enfeksiyon sıklığı ise %82 olarak bulunmuştur. Primer bakteriyemi oranı %53 iken, endokardit sıklığı ise %5 olarak tespit edilmiştir. Genel mortalitenin %16 olduğu bu çalışmada, endokardit ve menenjitin eşlik ettiği hastalarda mortalite %60 olarak bulunmuştur (125). Çalışmamızla kıyaslandığında primer bakteriyemi oranları benzer olsa da genel mortalite oranımızın daha yüksek (%16'a; %21,2) bulunması endokardit sıklığımızın daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (%5'e; %18,3). Widdginton ve arkadaşlarının 91 piyojenik spondilodiskit hastasını incelediği çalışmasında, 78 hastadan eş zamanlı kan kültürü alınmış ve 40 hastanın kan kültüründe de üreme tespit edilmiştir. Hastalığın sıklıkla hematogen yolla meydana geldiği belirtilmiş ve *S.aureus* en sık izole edilen patojen olmuştur. 55 hastada ekokardiyografi endikasyonu olmasına rağmen, hastaların EKO ile değerlendirilme durumundan bahsedilmemiş ancak endokardit riskinin bu hastalarda düşük olabileceği belirtilmiştir (126). Oysa Koslow ve arkadaşlarının spontan vertebral osteomyeliti olan 62 hastayı inceleyen çalışmasında eş zamanlı endokardit oranı %27 olarak bulunmuştur. Birden fazla odak tutulumu olan hastalarda etken %96 oranında gram pozitifler iken, *S.aureus* vakaların üçte birini oluşturmuştur. Genel mortalite çoklu enfeksiyon odağı olan grupta daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (127). Spondilodiskit ve endokardit benzer tedavi süresine sahip olsa da endokarditte tedavinin İV olması, vejetasyonun boyutuna göre cerrahi gereksinimi, nörolojik veya kardiyovasküler komplikasyonların görülmesi ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle bakteriyeminin eşlik ettiği *S.aureus* spondilodiskit hastalarının endokardit açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (128). Çalışmamızda kombine metastatik enfeksiyon odaklarının ayrıca değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür. Deri yumuşak doku enfeksiyonlarını metastatik tutulumdan ayırmak zor olsa da ilk değerlendirmede enfeksiyonun kaynağına dair bulguları olmayan ve takip eden süreçte semptom ve bulgu geliştiren hastalarda bu durum metastatik odak lehine yorumlanmıştır. Arjantin'de pediatrik popülasyonda *S.aureus* bakteriyemisi ile ilişkili metastatik enfeksiyon odaklarının araştırıldığı çalışmada 111 hasta incelenmiş, hastaların %91'inde enfeksiyonun kaynağı tespit edilmiş, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları en sık giriş bölgesi olarak belirlenmiştir. Olguların %84'ünde metastatik odak araştırılması yapılmış ve 39 hastada toplam 53 metastatik enfeksiyon odağı tespit edilmiştir. En sık pulmoner sistem tutulurken, deri-yumuşak doku ve osteoartiküler tutulum dokuz hastada görülmüştür (129). Çalışmamızda deri yumuşak doku tutulumunun daha fazla bulunması; hastalık için risk faktörü olan diyabet, hemodiyaliz ve malignite sıklığımızın yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (130). Deri yumuşak doku tutulumu olan hastalarda PVL kodlayan genlerin PCR ile araştırılmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Kateter ilişkili bakteriyemilerde hastaların daha erken tanınip tedavi edilmesine bağılı olarak daha az metastatik enfeksiyon geliştiğı gösterilmiştir (6). Kovacs ve arkadaşlarının nozokomiyal *S.aureus* bakteriyemisi gelişen hastaları inceleyen çalışmasında, %35 hastada bakteriyemi odağı tespit edilmiş ve %64'ünün kateterden kaynaklandığı belirtilmiştir. Vertebral ostemiyelit, endokardit ve kardiyak implante elektronik cihaz enfeksiyonu gibi ektravasküler komplikasyonlar kateter ilişkili olmayan bakteriyemide daha fazla görülürken, 30 günlük ve bir yıllık mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur (131). Çalışmamızda, kateter kaynaklı bakteriyemilerde hastaların hızlı tanınip tedavi edilmesine ek olarak kateterin çekilmesiyle erken bakteriyemi kontrolünün sağlanması metastatik enfeksiyonların bu grupta daha az görülmesi ile ilişkilendirilmiştir.

C-reaktif protein değerinin semptom süresi uzadıkça yükseldiğı bu nedenle metastatik enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğı düşünülmektedir (132). Horino ve arkadaşlarının MSSA bakteriyemisi gelişen 73 hastayı inceleyen çalışmasında, metastatik enfeksiyon sıklığı %19,2 iken, toplum kökenli bakteriyemi ve CRP (>10 mg/dL) değeri metastatik odak gelişimi için prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonunda metastatik odak gelişiminin anlamlı derecede düşük olduğı gösterilmiştir (109). Çalışmamızda metastatik enfeksiyon gelişen hastalarda CRP ve sedimentasyon değerlerinin daha yüksek olduğı görülmüştür. Sedimentasyon yüksekliği, 35 hastada osteoartiküler tutulumun eşlik etmesi ve kemik eklem enfeksiyonlarında bu değerin yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir (133).

Toplumdan edinilmiş bakteriyemi, implante protez, tedavi sonrası persiste eden ateş ve persiste eden bakteriyemi metastatik komplikasyon gelişimi için risk faktörleridir (6). Lesens ve arkadaşlarının 104 hastayı değerlendiren çalışmasında, 51 hastada bakteriyeminin persiste ettiğı ve 39 hastada metastatik komplikasyon geliştiğı görülmüştür. Toplum kökenli bakteriyemi, CRP (>100 mg/dL) değeri, persiste bakteriyemi ve kalp kapak hastalığı metastatik enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (93). Başka bir çalışmada ise 2008 hasta incelenmiş, metastatik enfeksiyon sıklığı %37 iken en sık endokardit geliştiğı görülmüştür. İnfektif endokarditin İV ilaç kullanımı, altta yatan kalp hastalığı, toplum kökenli bakteriyemi, bakteriyemi süresinin 48 saatten uzun olması ve CRP düzeyi ile ilişkili olduğı bulunmuştur (134). Fowler ve arkadaşlarının 724 hastayı incelediğı çalışmasında da en sık komplikasyonun endokardit olduğı belirtilmiştir. Hastaların %17'sinde bakteriyemi toplum kökenli olmasına rağmen, bu durum metastatik komplikasyon gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörlerinin persiste ateş, takip kan kültüründe üreme ve sistemik hastalık düşündüren cilt bulguları olduğı belirtilmiştir (135). Çalışmamızda toplumdan

edinilmiş bakteriyemisinin 7,6 kat, tedavi sonrası persiste eden bakteriyemisinin ise 4,8 kat metastatik enfeksiyon gelişimini arttırdığı belirlenmiştir. Litetatürle uyumlu bu sonuçlar, hastalarda komplikasyon riskini tahmin etmede, takip kan kültürünün önemini göstermektedir. Toplum kökenli bakteriyemide hastalar geç tanı aldığından ve bakteriyemi süresi uzun olduğundan metastatik komplikasyon riskinin arttığı düşünülmüştür. Bakteriyemi yönetimi hakkında yayınlanan klavuzlarla uyumlu olarak çalışmamızda, metastatik komplikasyon gelişen gruba daha uzun süre tedavi verilmiş ve odak kontrolüne yönelik girişimler yapılmıştır (4) (40). Bu nedenle metastatik komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında altı aylık mortalitenin benzer olduğu düşünülmüştür.

Litetatürdeki bazı çalışmalarda metastatik enfeksiyon oranı MSSA ve MRSA suşlarında benzer bulunmuştur (93) (135) (136) (137) (138). Fakat aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada, MRSA suşlarının metastatik komplikasyon riskini yaklaşık üç kat arttırdığı bulunmuştur (129). Le Moing ve arkadaşları da benzer şekilde MRSA suşlarında endokardit sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (134). Peacock ve arkadaşları ise *S.aureus*'a bağlı invaziv hastalıklarda adhezin (fnbA, cna, sdrE) ve toksin kodlayan (sej, eta, hlg) genler ile biyofilm üretimi ilişkili (ica) genlerin daha yaygın olduğunu göstermiştir (139). Çalışmamızda MSSA ve MRSA suşları arasında metastatik komplikasyon sıklığı benzer olup, *S.aureus* suşlarında virülans faktörlerinin genomik analizinin yapılmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

Günümüzde uygun tedaviye rağmen *S.aureus* bakteriyemisi %20-30 mortal seyretmektedir (67). Çalışmamızdaki hastalarda da altı aylık izlem sırasında mortalite %21 olarak tespit edilmiştir. 839 bakteriyemi epizodunun incelendiği bir çalışmada, 28 günlük izlem boyunca mortalite oranı %14,5 olarak bulunmuş, Charlson komorbidite indeksinin >5 olması, sepsis ve nozokomiyal bakteriyemi artmış mortalite riski ile ilişkilendirilirken, 48 saat içinde enfeksiyon hastalıkları tarafından değerlendirme ve erken kaynak kontrolü artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada MRSA oranı %8, polimikrobiyal enfeksiyon oranı ise %9 olarak bulunmuş, bakteriyemi en sık kemik eklem enfeksiyonlarından kaynaklanırken, primer bakteriyemi ikinci sıklıkta görülmüştür (140). Çalışmamızda mortalitenin daha yüksek oranlarda tespit edilmesi; hastaların izlem süresinin uzun olması, primer bakteriyemi, polimikrobiyal enfeksiyon ve MRSA sıklığının daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Odak kontrolü sağlanana kadar geçen sürenin bilinmemesi ve hastaların ölüm nedeninin bakteriyemi ile ilişkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak düşünülmüştür.

S.aureus bakteriyemisinde mortaliteyi etkileyen risk faktörleri ile ilişkili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yılmaz ve arkadaşlarının *S.aureus* bakteriyemisinde mortaliteye etki eden faktörleri inceleyen çalışmasında, yaşın artması ile mortalitenin arttığı gösterilmiştir (110). Austin ve arkadaşlarının 2139 hastayı incelediği çalışmasında, tüm *S.aureus* suşları için mortaliteye etki eden faktörlerin; ≥ 65 yaş, kadın cinsiyet, nozokomiyal bakteriyemi, kemoterapi, Charlson skoru ve Pitt bakteriyemi skoru olduğu belirtilmiştir. Nozokomiyal bakteriyemili hastalarda komorbid durumların fazla olması nedeniyle mortalitenin daha yüksek olduğu düşünülmüştür (141). Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında ise *S.aureus* bakteriyemisinde 7 ve 30 günlük mortalite değerlendirilmiş, yaş, Charlson skoru, endokardit varlığı, MRSA ile enfeksiyon ve ilk başvuruda septik şok kliniğinin varlığı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunurken, toplum kökenli bakteriyeminin risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (142). Oysa primer bakteriyemi, toplum kökenli bakteriyemilerde daha sık görülmekle beraber bu hastalarda uygun tedavi ve etkin odak kontrolünde gecikme nedeniyle mortalite yüksek seyredebilmektedir (143). *S.aureus* bakteriyemisi gelişen 257 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastalar klasik Charlson komorbidite indeksine göre skor ≥ 3 ve < 3 olarak iki gruba ayrılmış ve iki grup arasında 30 günlük mortalitede anlamlı farklılık saptanmamıştır (144). Bu durumun gelişmiş tedavi seçenekleri nedeniyle birçok hastalığın mortalitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (145). Minejima ve arkadaşları ise bakteriyemi süresi uzadıkça metastatik komplikasyon ve mortalite oranının arttığını, özellikle bakteriyemi süresinin üç gün veya daha uzun olmasının mortalite üzerine etkili olduğunu belirtmiştir (70). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dışında metastatik komplikasyon gelişmesine neden olan risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi çok değişkenli modelde incelendiğinde mortalitenin, tedavi sonrası persiste eden bakteriyeminin artmasıyla 8,2 kat, yaşın artmasıyla bir kat arttığı görülmüştür. Tedavi süresinin uzaması ile mortalite oranlarında düşüş izlenmiştir. Komorbid hastalıktan ölüm riskini tahmin etmek için kullanılan klasik Charlson komorbidite indeksi çalışmamızdaki hastalarda ortalama 5 olarak hesaplanmış ve en yüksek değerin 11 olduğu görülmüştür. Persiste eden bakteriyemi ile metastatik komplikasyon ve mortalite sıklığı artarken; Charlson skoru, immünsüpresyon, MRSA ile enfeksiyon ve cinsiyet metastatik komplikasyon sıklığını etkilemediğinden mortalite üzerine etkisi araştırılmamıştır. Mortalitenin metastatik komplikasyonun türüne göre değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak belirlenmiştir.

Tedavi altında persiste eden bakteriyemi, persiste ateş, toplum kökenli bakteriyemi, CRP ve sedimentasyon yüksekliği çalışmamızda metastatik enfeksiyon gelişimi için risk

faktörü olarak bulunmuştur. Metastatik komplikasyonlar MRSA ve MSSA suşlarında benzer oranlarda görülse de *S.aureus* suşlarında virülans faktörlerinin genomik analizinin yapılmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Metastatik enfeksiyon odaklarının tespiti için hastalarda rutin PET/BT kullanılmamasına rağmen, hastaların %63'ünde metastatik komplikasyon tespit edilmiş ve mortalite iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durum hastaların enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmesinin uygun odak tespiti ve yönetimine olan etkisi ile ilişkilendirilmiştir. Odak kontrolü sağlanana kadar geçen sürenin belirtilmemesi, hastaların ölüm nedeninin bilinmemesi, mortalitenin cerrahi girişim ve metastatik enfeksiyonun türü ile ilişkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşünülmüştür.



6. SONUÇ

S.aureus bakteriyemisinde tedaviye rağmen mortalite, nüks ve komplikasyon riski yüksektir. Bu nedenle kan kültüründe *S.aureus* üremesi tespit edildiğinde kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli ve hastalar klavuzlara uygun yönetilmelidir. Bütün hastalarda enfeksiyonun giriş kapısı ve metastatik komplikasyonlar araştırılmalıdır. Sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemi gelişen hastaların yaklaşık yarısında enfeksiyon odağı kateter olduğundan, hastanede yatan hastalarda kateter varlığı sorgulanmalı, kateterden hemodiyaliz alan veya SVK'si bulunan hastalarda kateter giriş yeri muayene edilmelidir. Bakterinin giriş kapısı olarak kateterden şüphelenildiğinde odak kontrolünü sağlamak ve tedavi yanıtını hızlandırmak amacıyla enfekte kateterler çekilmeli ve yeni kateter mümkünse kan kültürü negatifleştiğinde takılmalıdır. Sağlık hizmeti ilişkili veya nozokomiyal bakteriyemide bakterinin giriş kapısı daha kolay belirlenmekte ve hastalara hızlı tanı konulup tedavi başlanmaktadır. Kısa bakteriyemi süresi, erken tedavi ve hızlı odak kontrolü bu grupta metastatik komplikasyonların daha az görülmesini sağlayacaktır.

Persiste ateş ve bakteriyemi, toplum kökenli bakteriyemi, sedimentasyon ve CRP yüksekliği metastatik enfeksiyon gelişimi için risk faktörleridir. Hastalar bu risk faktörleri açısından dikkatli değerlendirilmeli, tespit edilmesi halinde metastatik enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Özellikle toplum kökenli bakteriyemide hastaların geç tanı almasına bağlı semptom ve bakteriyemi süresinin daha uzun olduğu ve bu hasta grubunda metastatik komplikasyon riskinin arttığı bilinmelidir. Bütün hastalar semptom ve fizik muayene bulgularına göre uygun görüntüleme yöntemi tercih edilerek değerlendirilmelidir. Kullanılan yöntemeye bağlı olarak metastatik komplikasyon sıklığı değişebilir. *S.aureus* bakteriyemisi tespit edilen hastalarda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu metastatik odakların tespitini ve uygun yönetimini arttırıp, hastalığın nüksünü azaltabilmektedir. Bu değerlendirme PET/BT'ye kıyasla daha maliyet etkin olabilmektedir.

Yüksek mortalite ile seyreden bir metastatik komplikasyon olan endokardit sıklığımız %18 oranında olduğundan tüm bakteriyemik hastaların infektif endokardit açısından TTE ile, bakteriyeminin ya da ateşin persiste ettiği TTE bulgusu olmayan veya prostetik kapağı olan yüksek riskli hastaların ise TÖE ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Sedimentasyon yüksekliği, bel ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük veya eklem protezi olan hastalarda kemik

eklem enfeksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Enfekte yabancı materyal veya cerrahi girişim gerektiren metastatik komplikasyon varlığında, odak kontrolünün sağlanmasıyla hastalığın nüksü ve mortalitesi azalacağından uygun cerrahi planlanmalıdır.

Ülkemizde antistafilokokal penisilinler olmadığından MSSA bakteriyemisinde sefazolin ve beta laktam grubu antibiyotikler, MRSA bakteriyemisinde ise vankomisin en çok tercih edilen rejim olmuştur. Tedavi kolları arasında bakteriyemi klirensi değerlendirilmemiş fakat tercih edilen rejimin metastatik komplikasyon sıklığını etkilemediği gösterilmiştir. Persiste bakteriyemi ile metastatik komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki düşünüldüğünde tedavi kolları arasında bakteriyemi klirensi açısından anlamlı farklılık beklenmemektedir. Komplike seyretmeyen *S.aureus* bakteriyemisinde tedavi süresi iki hafta iken, metastatik komplikasyon gelişen hastalarda komplikasyon türüne göre tedavi süresi en az dört veya altı haftaya uzatılmalıdır. Çalışmamızda ortalama IV tedavi süresi 21, toplam tedavi süresi ise 24 gün olarak bulunmuş ve metastatik komplikasyonu olan hastalar daha uzun süreli tedavi almıştır.

Metastatik enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olan persiste bakteriyeminin ve yaşın mortaliteyi arttırdığı, uzamış tedavi süresinin ise mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Bu nedenle *S.aureus* bakteriyemisi gelişen ileri yaştaki hastalarda, persiste bakteriyemi ve metastatik komplikasyon varlığı dikkatle değerlendirilmeli, komplikasyon tespit edilen hastalarda tedavi süresi uzatılmalı ve mortalite yüksek seyredebileceğinden hastalar yakın takip edilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Moreillon, Yok-Ai Que and Philippe. *Chapter 194 Staphylococcus aureus (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome)* . basım yeri bilinmiyor : Elsevier, 2020.
2. Hiramatsu, K., Aritaka, N., Hanaki, H., Kawasaki, S., Hosoda, Y., Hori, S., ... & Kobayashi, I. (1997). Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet*, 350(9092), 1670-1673.
3. Abraham, L., & Bamberger, D. M. (2020). *Staphylococcus aureus* bacteremia: contemporary management. *Missouri Medicine*, 117(4), 341.
4. Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., ... & Murray, B. E. (2011). J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-res.
5. Stewart, J. D., Graham, M., Kotsanas, D., Woolley, I., & Korman, T. M. (2019, December). Intermittent negative blood cultures in *Staphylococcus aureus* bacteremia ve a retrospective study of 1071 episodes. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 6, No. 12, p.
6. Horino, T., & Hori, S. (2020). Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(2), 162-169.
7. Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler Jr, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*, 28(3), 603-661.
8. Foster T. *Staphylococcus*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston ve 21413338., 1996. Chapter 12. PMID:.
9. Götz F, Bannerman T, Schleifer KH. The Genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. *The Prokaryotes*. 2006 ve doi:10.1007/0-387-30744-3_1, 5-75.
10. Lowy, Franklin D. "Staphylococcus aureus infections." *New England journal of medicine* 339.8 (1998): 520-532.
11. Archer, Nathan K., et al. "Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation, and roles in human disease." *Virulence* 2.5 (2011): 445-459.
12. Cheung, Gordon YC, Justin S. Bae, and Michael Otto. "Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*." *Virulence* 12.1 (2021): 547-569.
13. Higgins, J., Loughman, A., Van Kessel, K. P., Van Strijp, J. A., & Foster, T. J. (2006). Clumping factor A of *Staphylococcus aureus* inhibits phagocytosis by human polymorphonuclear leucocytes. *FEMS microbiology letters*, 258(2), 290-296.
14. Ibberson, C. B., Parlet, C. P., Kwiecinski, J., Crosby, H. A., Meyerholz, D. K., & Horswill, A. R. (2016). Hyaluronan modulation impacts *Staphylococcus aureus* biofilm infection. *Infection and immunity*, 84(6), 1917-1929.
15. Tünger, A. (2004). *Staphylococcus aureus: Mikrobiyoloji, patogenezi ve epidemiyoloji*. Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları, 1st edn. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 9-22.
16. Michael, O. (2014). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 17, 32-37.

17. Grumann, D., Nübel, U., & Bröker, B. M. (2014). Staphylococcus aureus toxins—their functions and genetics. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 583-592.
18. Dinges, M. M., Orwin, P. M., & Schlievert, P. M. (2000). Exotoxins of Staphylococcus aureus. *Clinical microbiology reviews*, 13(1), 16-34.
19. Kluytmans, J. A. N., Van Belkum, A., & Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 505-520.
20. Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629-641.
21. Otto, M. (2012). MRSA virulence and spread. *Cellular microbiology*, 14(10), 1513-1521.
22. D. J. Diekema, M. A. Pfaller, F. J. Schmitz, J. Smayevsky, J. Bell, R. N. Jones, M. Beach, Survey of Infections Due to Staphylococcus Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Lat.
23. Weigel, L. M., Clewell, D. B., Gill, S. R., Clark, N. C., McDougal, L. K., Flannagan, S. E., ... & Tenover, F. C. (2003). Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus. *Science*, 302(5650), 1569-1571.
24. Yamamoto, T., Nishiyama, A., Takano, T., Yabe, S., Higuchi, W., Razvina, O., & Shi, D. (2010). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: community transmission, pathogenesis, and drug resistance. *Journal of Infection and Chemotherapy*.
25. Pollitt, E.J, Szkuta, P.T, Burns, N., & Foster, S.J (2018). Staphylococcus aureus enfeksiyon dinamikleri. *PLoS patojenleri* , 14 (6), e1007112.
26. Ulusoy, S., Usluer, G., & Ünal, S. Ö. (2004). Sorunlu Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları. *Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara*, 9-22.
27. Bernard, P. (2008). Management of common bacterial infections of the skin. *Current opinion in infectious diseases*, 21(2), 122-128.
28. Puvanendran, R., Huey, J. C. M., & Pasupathy, S. (2009). Necrotizing fasciitis. *Canadian Family Physician*, 55(10), 981-987.
29. Agarwal, V., Chauhan, S., & Gupta, R. K. (2011). Pyomyositis. *Neuroimaging Clinics*, 21(4), 975-983.
30. Urish, K. L., & Cassat, J. E. (2020). Staphylococcus aureus osteomyelitis: bone, bugs, and surgery. *Infection and immunity*, 88(7), e00932-19.
31. Sharff, K. A., Richards, E. P., & Townes, J. M. (2013). Clinical management of septic arthritis. *Current rheumatology reports*, 15(6), 1-9.
32. Lima, A. L. L., Oliveira, P. R., Carvalho, V. C., Saconi, E. S., Cabrita, H. B., & Rodrigues, M. B. (2013). Periprosthetic joint infections. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*, 2013.
33. Kaasch, A. J., Fowler Jr, V. G., Rieg, S., Peyerl-Hoffmann, G., Birkholz, H., Hellmich, M., ... & Seifert, H. (2011). Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. *Clinical infectious diseases*, 5.
34. Salvador, V. B. D., Chapagain, B., Joshi, A., & Brennessel, D. J. (2017). Clinical risk factors for infective endocarditis in Staphylococcus aureus bacteremia. *Texas Heart Institute Journal*, 44(1), 10-15.
35. Hoerr, V., Franz, M., Pletz, M. W., Diab, M., Niemann, S., Faber, C., ... & Löffler, B. (2018). S. aureus endocarditis: clinical aspects and experimental approaches. *International Journal of Medical Microbiology*, 308(6), 640-652.

36. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongioni, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., ... & Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the.
37. Adler, Y., Charron, P., Imazio, M., Badano, L., Barón-Esquivias, G., Bogaert, J., ... & Tomkowski, W. E. S. C. (2015). ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the task force for the diag.
38. Antonello, R. M., & Riccardi, N. (2022). How we deal with *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA) central nervous system infections. *Frontiers in Bioscience-Scholar*, 14(1), 1.
39. Vakili, M., & Crum-Cianflone, N. F. (2017). Spinal epidural abscess: a series of 101 cases. *The American journal of medicine*, 130(12), 1458-1463.
40. David, M. Z., & Daum, R. S. (2017). Treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Staphylococcus aureus*, 325-383.
41. Löffler, B., Niemann, S., Ehrhardt, C., Horn, D., Lanckohr, C., Lina, G., ... & Peters, G. (2013). Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert review of anti-infective therapy*, 11(10),.
42. He, H., & Wunderink, R. G. (2020, August). *Staphylococcus aureus* Pneumonia in the Community. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 41, No. 04, pp. 470-479). Thieme Medical Publishers.
43. Godfrey, M. S., Bramley, K. T., & Detterbeck, F. (2019, June). Medical and surgical management of empyema. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 40, No. 03, pp. 361-374). Thieme Medical Publishers.
44. Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P., & Molle, V. (2021). *Staphylococcus aureus* toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. *Toxins*, 13(10), 677.
45. Brazel, M., Desai, A., Are, A., & Motaparthy, K. (2021). Staphylococcal Scalded Skin Syndrome and Bullous Impetigo. *Medicina*, 57(11), 1157.
46. Wang, Z., Feig, J. L., Mannschreck, D. B., & Cohen, B. A. (2020). Antibiotic sensitivity and clinical outcomes in staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatric Dermatology*, 37(1), 222-223.
47. Hansen, N. S., Leth, S., & Nielsen, L. T. (2020). Toksik shock-syndrom. *Ugeskrift for Laeger*, 182(23), V11190673.
48. Le Loir, Y., Baron, F., & Gautier, M. (2003). [i] *Staphylococcus aureus* [/i] and food poisoning. *Genetics and molecular research: GMR*, 2(1), 63-76.
49. Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 107.
50. Pantosti, A., Sanchini, A., & Monaco, M. (2007). Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*.
51. Aydın, N., Gültekin, B., Eyigör, M., & Gürel, M. (2001). Klinik örneklerimizden izole edilen stafilkokların antibiyotik direnci.
52. Chambers HF, Hackbarth CJ, Drake TA, Rusnak MG, Sande MA. Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbits: expression of resistance to beta-lactam.
53. Howden, B. P., Davies, J. K., Johnson, P. D., Stinear, T. P., & Grayson, M. L. (2010). Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms,.

54. Howe, R. A., Monk, A., Wootton, M., Walsh, T. R., & Enright, M. C. (2004). Vancomycin susceptibility within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Emerging infectious diseases*, 10(5), 855.
55. Barber, K. E., Ireland, C. E., Bukavyn, N., & Rybak, M. J. (2014). Observation of “seesaw effect” with vancomycin, teicoplanin, daptomycin and ceftaroline in 150 unique MRSA strains. *Infectious diseases and therapy*, 3(1), 35-43.
56. Institute., CLSI - Clinical Laboratory Standards.
57. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015.
58. Gómez Casanova N, Siller Ruiz M, Muñoz Bellido JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2017 Dec ve 29082727., 30(6):391-396. Epub 2017 Oct 25. PMID:.
59. Sabat, A. J., Tinelli, M., Grundmann, H., Akkerboom, V., Monaco, M., Del Grosso, M., ... & Friedrich, A. W. (2018). Daptomycin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with novel non-synonymous mutations in the *mprF* and *vraS* genes: a new insight in.
60. Valderrama, M. J., Alfaro, M., Rodríguez-Avial, I., Baos, E., Rodríguez-Avial, C., & Culebras, E. (2020). Synergy of linezolid with several antimicrobial agents against linezolid-methicillin-resistant *Staphylococcal* strains. *Antibiotics*, 9(8), 496.
61. Gu, B., Kelesidis, T., Tsiodras, S., Hindler, J., & Humphries, R. M. (2013). The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(1), 4-11.
62. Nannini, E., Murray, B. E., & Arias, C. A. (2010). Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Current opinion in pharmacology*, 10(5), 516-521.
63. de Oliveira, T. L. R., Cavalcante, F. S., Chamon, R. C., Ferreira, R. B. R., & Dos Santos, K. R. N. (2019). Genetic mutations in the quinolone resistance-determining region are related to changes in the epidemiological profile of methicillin-resistant *Sta*.
64. Küçükateş, E., Kocazeybek, B., Karayel, E. N., Ayyıldız, A., Ordu, A., Gülsoy, Ö., & Haseki, İ. (2003). Stafilocok suşlarının kinolonlara duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*, 33, 16-8.
65. Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ve 41(12):2733-7.
66. Thwaites, G. E., Edgeworth, J. D., Gkrania-Klotsas, E., Kirby, A., Tilley, R., Török, M. E., ... & UK Clinical Infection Research Group. (2011). Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *The Lancet infectious diseases*, 11(3), 208-222.
67. Saginur, R., & Suh, K. N. (2008). *Staphylococcus aureus* bacteraemia of unknown primary source: where do we stand?. *International journal of antimicrobial agents*, 32, S21-S25.
68. Maltezou, H. C., & Giamarellou, H. (2006). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *International journal of antimicrobial agents*, 27(2), 87-96.
69. Holland, T. L., Arnold, C., & Fowler, V. G. (2014). Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *Jama*, 312(13), 1330-1341.
70. Minejima, E., Mai, N., Bui, N., Mert, M., Mack, W. J., She, R. C., ... & Wong-Beringer, A. (2020). Defining the breakpoint duration of *Staphylococcus aureus* bacteremia predictive of poor outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 70(4), 566-573.
71. McConeghy, K. W., Bleasdale, S. C., & Rodvold, K. A. (2013). The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for staphylococcal bacteremia. *Clinical infectious diseases*, 57(12), 1760-1765.

72. Reynolds, G., Crawford, S., Cuenca, J., Ghosh, N., & Newton, P. (2022). Penicillin versus anti-staphylococcal beta-lactams for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood stream infections: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical*.
73. Nissen, J. L., Skov, R., Knudsen, J. D., Østergaard, C., Schønheyder, H. C., Frimodt-Møller, N., & Benfield, T. (2013). Effectiveness of penicillin, dicloxacillin and cefuroxime for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective.
74. Li, J., Echevarria, K. L., Hughes, D. W., Cadena, J. A., Bowling, J. E., & Lewis, J. S. (2014). Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents*.
75. Lee, S., Choe, P. G., Song, K. H., Park, S. W., Kim, H. B., Kim, N. J., ... & Oh, M. D. (2011). Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia?. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(11), 5.
76. Blumenthal, K. G., Parker, R. A., Shenoy, E. S., & Walensky, R. P. (2015). Improving clinical outcomes in patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia and reported penicillin allergy. *Clinical Infectious Diseases*, 61(5), 741-749.
77. Lowy, F. D. (2019). *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults: Treatment of bacteremia*. Waltham, MA: UpToDate.
78. Patel, S., & Saw, S. (2017). *Daptomycin*.
79. Cavalcanti, A. B., Goncalves, A. R., Almeida, C. S., Bugano, D. D., & Silva, E. (2010). Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
80. Wood, M. J. (1996). The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37(2), 209-222.
81. Weigelt, J., Itani, K., Stevens, D., Lau, W., Dryden, M., & Knirsch, C. (2005). Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(6), 2260-2266.
82. Dennis, L. S., Daniel, H., Harry, L., John, L. H., Donald, H. B., Barry, H., & Linezolid MRSA Study Group. (2002). Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 34(11).
83. Kishor, K., Dhasmana, N., Kamble, S. S., & Kumar Sahu, R. (2015). Linezolid induced adverse drug reactions-an update. *Current drug metabolism*, 16(7), 553-559.
84. Taylor, J. J., Wilson, J. W., & Estes, L. L. (2006). Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clinical infectious diseases*, 43(2), 180-187.
85. Barberán, J., de la Cuerda, A., & Barberán, L. C. (2021). Dalbavancin. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(Suppl1), 26.
86. Bloem, A., Bax, H. I., Yusuf, E., & Verkaik, N. J. (2021). New-generation antibiotics for treatment of gram-positive infections: a review with focus on endocarditis and osteomyelitis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1743.
87. Stryjewski, M. E., Lentnek, A., O'Riordan, W., Pullman, J., Tambyah, P. A., Miró, J. M., ... & Corey, G. R. (2014). A randomized Phase 2 trial of telavancin versus standard therapy in patients with uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia: the ASSUR.
88. Hassoun, A., Linden, P. K., & Friedman, B. (2017). Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical care*, 21(1), 1-10.
89. Tasina, E., Haidich, A. B., Kokkali, S., & Arvanitidou, M. (2011). Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 11(11), 834-844.

90. Rose, W., Fantl, M., Geriak, M., Nizet, V., & Sakoulas, G. (2021). Current paradigms of combination therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: does it work, which combination, and for which patients?. *Clinical Infectious Dis.*
91. Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 1-23.
92. Kwiecinski, J. M., & Horswill, A. R. (2020). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Current opinion in microbiology*, 53, 51-60.
93. Lesens, O., Hansmann, Y., Brannigan, E., Remy, V., Hopkins, S., Martinot, M., ... & Bergin, C. (2004). Positive surveillance blood culture is a predictive factor for secondary metastatic infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journa.*
94. Asgeirsson, H., Gudlaugsson, O., Kristinsson, K. G., Heiddal, S., & Kristjansson, M. (2011). *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Iceland, 1995–2008: changing incidence and mortality. *Clinical microbiology and infection*, 17(4), 513-518.
95. Laupland, K. B., Lyytikäinen, O., Sgaard, M., Kennedy, K. J., Knudsen, J. D., Ostergaard, C., ... & Schnheyder, H. C. (2013). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *CI.*
96. Souli, M., Ruffin, F., Choi, S. H., Park, L. P., Gao, S., Lent, N. C., ... & Fowler Jr, V. G. (2019). Changing characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a 21-year, prospective, longitudinal study. *Clinical Infectious Diseases*, 69(1).
97. Örün, U. A., Ceylan, Ö., Bilici, M., Karademir, S., Öcal, B., Şenocak, F., ... & Keskin, M. (2012). Acute rheumatic fever in the Central Anatolia Region of Turkey: a 30-year experience in a single center. *European journal of pediatrics*, 171, 361-368.
98. Chu, V. H., Crosslin, D. R., Friedman, J. Y., Reed, S. D., Cabell, C. H., Griffiths, R. I., ... & Fowler Jr, V. G. (2005). *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *The American journal of medicine*, 118(12),.
99. Hacımustafaoglu, M. (2017). Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP). *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 11(1), 53-55.
100. Demirkıran, B. Ç., Filiz, M., Köşger, S., Yalçı, A., Karacaer, Z., Artuk, C., ... & Avcı, İ. Y. Kan Dolaşımı Enfeksiyonlarında Etken Mikroorganizma ile Akut Faz Reaktanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.
101. Wang, J. T., Hsu, L. Y., Lauderdale, T. L., Fan, W. C., & Wang, F. D. (2015). Comparison of outcomes among adult patients with nosocomial bacteremia caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a retrospective cohort.
102. Kahn, F., Resman, F., Bergmark, S., Filiptsev, P., Nilson, B., Gilje, P., & Rasmussen, M. (2021). Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia to determine risk of infective endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9).
103. Li, Y., Li, Q., Zhang, G., Ma, H., Wu, Y., Yi, Q., ... & Luo, Z. (2019). Time to positivity of blood culture is a risk factor for clinical outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia children: a retrospective study. *BMC infectious diseases*, 19(1), 1-9.
104. Chavez, M. A., Munigala, S., Burnham, C. A. D., Yarbrough, M. L., & Warren, D. K. (2022). The Impact of Implementing the Virtuo Blood Culture System on the Characteristics and Management of Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Journal of Clinic.*
105. Bassetti, M., Trecarichi, E. M., Mesini, A., Spanu, T., Giacobbe, D. R., Rossi, M., ... & Tumbarello, M. (2012). Risk factors and mortality of healthcare-associated and community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infect.*

106. Kaech, C., Elzi, L., Sendi, P., Frei, R., Laifer, G., Bassetti, S., & Fluckiger, U. (2006). Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clinical Microbiology and Infect.*
107. Van Hal, S. J., Jensen, S. O., Vaska, V. L., Espedido, B. A., Paterson, D. L., & Gosbell, I. B. (2012). Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical microbiology reviews*, 25(2), 362-386.
108. Chong, Y. P., Park, S. J., Kim, H. S., Kim, E. S., Kim, M. N., Park, K. H., ... & Kim, Y. S. (2013). Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates.
109. Horino, T., Sato, F., Hosaka, Y., Hoshina, T., Tamura, K., Nakaharai, K., ... & Hori, S. (2015). Predictive factors for metastatic infection in patients with bacteremia caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *The American journal of the med.*
110. Yilmaz, M., Elaldi, N., Balkan, İ. İ., Arslan, F., Batirel, A. A., Bakıcı, M. Z., ... & Mert, A. (2016). Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 15, 1-1.
111. Wong, D., Wong, T., Romney, M., & Leung, V. (2016). Comparative effectiveness of β -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial.*
112. Shi, C., Xiao, Y., Zhang, Q., Li, Q., Wang, F., Wu, J., & Lin, N. (2018). Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-an.
113. Bigseth, R. S., Sandholdt, H., Petersen, A., Østergaard, C., Benfield, T., & Thorlacius-Ussing, L. (2022). Comparable Effectiveness of Cefuroxime and Piperacillin-Tazobactam as Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia.
114. Common Occurrence of Ceftriaxone-Resistant, Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* at a Community Teaching Hospital. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar 14:ciu149. doi: 10.1093/cid/ciu149. Epub 2014 Mar 14. Retraction in: *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 1 ve 59(5):72.
115. Phe, K., Dao, D., Palmer, H. R., & Tam, V. H. (2015). In vitro ceftriaxone susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(2), 1370.
116. Turner, N. A., Sharma-Kuinkel, B. K., Maskarinec, S. A., Eichenberger, E. M., Shah, P. P., Carugati, M., ... & Fowler Jr, V. G. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, 1.
117. Davis, J. S., Sud, A., O'Sullivan, M. V., Robinson, J. O., Ferguson, P. E., Foo, H., ... & Davis, R. (2016). Combination of vancomycin and β -lactam therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a pilot multicenter randomized controll.
118. Aslam, S., Vaida, F., Ritter, M., & Mehta, R. L. (2014). Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(12), 2927-2941.
119. Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'Grady, N. P., ... & Warren, D. K. (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases So.
120. Kim, S. H., Park, W. B., Lee, K. D., Kang, C. I., Kim, H. B., Oh, M. D., ... & Choe, K. W. (2003). Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clinical infectious diseases*, 37(6), 794-799.
121. Lahey, T., Shah, R., Gittzus, J., Schwartzman, J., & Kirkland, K. (2009). Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine*, 88(5), 263.

122. Aldman, M. H., Kavyani, R., Kahn, F., & Pålman, L. I. (2022). Treatment outcome with penicillin G or cloxacillin in penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59(.
123. Paul, M., Bishara, J., Yahav, D., Goldberg, E., Neuberger, A., Ghanem-Zoubi, N., ... & Leibovici, L. (2015). Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled.
124. van der Vaart, T. W., Prins, J. M., Soetekouw, R., van Twillert, G., Veenstra, J., Herpers, B. L., ... & van der Meer, J. T. (2022). Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*.
125. Jensen, A. G., Espersen, F., Skinhøj, P., & Frimodt-Møller, N. (1998). Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Archives of Internal Medicine*, 158(5), 509-517.
126. Widdrington, J. D., Emmerson, I., Cullinan, M., Narayanan, M., Klejnow, E., Watson, A., ... & Duncan, C. J. (2018). Pyogenic spondylodiscitis: Risk factors for adverse clinical outcome in routine clinical practice. *Medical Sciences*, 6(4), 96.
127. Koslow, M., Kuperstein, R., Eshed, I., Perelman, M., Maor, E., & Sidi, Y. (2014). The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *The American journal of medicine*, 127(7), 669-e9.
128. Sexton, D. J., & Spelman, D. (2003). Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiology clinics*, 21(2), 273-282.
129. Berestein, M. Á. C., Salerno, M. C., Giralda, R. N., Ferrer, M. L., Gil, M. F., & Fasano, M. V. (2021). Metastatic infections in pediatric patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia assisted at a children's hospital in La Plata, Argentina. *Arch Argent*.
130. Vella, V., Galgani, I., Polito, L., Arora, A. K., Creech, C. B., David, M. Z., ... & Bagnoli, F. (2021). *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection recurrence rates in outpatients: a retrospective database study at 3 US medical centers. *Clinical*.
131. Kovacs, C. S., Fatica, C., Butler, R., Gordon, S. M., & Fraser, T. G. (2016). Hospital-acquired *Staphylococcus aureus* primary bloodstream infection: a comparison of events that do and do not meet the central line-associated bloodstream infection definition.
132. Vos, F. J., Kullberg, B. J., Sturm, P. D., Krabbe, P. F., van Dijk, A. P., Wanten, G. J., ... & Bleeker-Rovers, C. P. (2012). Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia. *Medicine*, 91(2).
133. Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaikow, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2016). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wmj*, 115(6), 317-21.
134. Le Moing, V., Alla, F., Doco-Lecompte, T., Delahaye, F., Piroth, L., Chirouze, C., ... & VIRSTA Study Group. (2015). *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and endocarditis-a prospective cohort study. *PloS one*, 10(5), e0127385.
135. Fowler, V. G., Olsen, M. K., Corey, G. R., Woods, C. W., Cabell, C. H., Reller, L. B., ... & Oddone, E. Z. (2003). Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of internal medicine*, 163(17), 2066-2072.
136. Mylotte, J. M., & Tayara, A. (2000). *Staphylococcus aureus* bacteremia: predictors of 30-day mortality in a large cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 31(5), 1170-1174.
137. Abu Saleh, O., Fida, M., Asbury, K., Narichania, A., Sotello, D., Bosch, W., ... & Sohail, M. R. (2021). Prospective validation of PREDICT and its impact on the transesophageal echocardiography use in management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinic*.

138. Lalueza, A., Morales-Cartagena, A., Chaves, F., San Juan, R., Laureiro, J., Lora-Tamayo, J., ... & Aguado, J. M. (2015). Risk factors for metastatic osteoarticular infections after a long follow-up of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clini*.
139. Peacock, S. J., Moore, C. E., Justice, A., Kantzanou, M., Story, L., Mackie, K., ... & Day, N. P. (2002). Virulent combinations of adhesin and toxin genes in natural populations of *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity*, 70(9), 4987-4996.
140. Papadimitriou-Olivgeris, M., Caruana, G., Senn, L., & Guery, B. (2023). Predictors of mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients hospitalized in a Swiss University Hospital and the role of early source control ve stu, a retrospective cohort.
141. Austin, E. D., Sullivan, S. S., Macesic, N., Mehta, M., Miko, B. A., Nematollahi, S., ... & Uhlemann, A. C. (2020). Reduced mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in a retrospective cohort study of 2139 patients: 2007–2015. *Clinical Infectious Dise*.
142. Bassetti, M., Peghin, M., Trecarichi, E. M., Carnelutti, A., Righi, E., Del Giacomo, P., ... & Tumbarello, M. (2017). Characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia and predictors of early and late mortality. *PLoS One*, 12(2), e0170236.
143. Gasch, O., Camoez, M., Dominguez, M. A., Padilla, B., Pintado, V., Almirante, B., ... & REIPI/GEIH Study Groups. (2013). Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome.
144. Ternavasio-De La Vega, H. G., Castaño-Romero, F., Ragozzino, S., González, R. S., Vaquero-Herrero, M. P., Siller-Ruiz, M., ... & Marcos, M. (2018). The updated Charlson comorbidity index is a useful predictor of mortality in patients with *Staphylococcus a*.
145. Quan, H., Li, B., Couris, C. M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., ... & Sundararajan, V. (2011). Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *American*.
146. Kuehl, R., Morata, L., Boeing, C., Subirana, I., Seifert, H., Rieg, S., ... & Price, J. (2020). Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 20(12), 1409-1417.