



**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAğLIK**  
**UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**KLİNİğİ**

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİYEMİLERİNDE MORTALİTE**  
**ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN VE METİSİLİN DİRENCİ RİSK**  
**FAKTÖRLERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Ceyda Geyiktepe-Güçlü**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gönül şengöz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2023**



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK**  
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**KLİNİĞİ**

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİYEMİLERİNDE MORTALİTE**  
**ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN VE METİSİLİN DİRENCİ RİSK**  
**FAKTÖRLERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Ceyda Geyiktepe-Güçlü**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gönül Şengöz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tezimin planlanıp yürütülmesine destek olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, destediğini hep hissettiğim sayın tez danışmanım Doç. Dr. Gönül Şengöz'e,

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan sayın hocalarım Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU'na,

Başta tezimin hazırlanmasında olmak üzere asistanlık eğitimimin her aşamasında bana hem bir öğretmen hem de bir abi gibi desteğini hissettiren Doç. Dr. Serkan Sürme'ye,

İyi bir hekim olmak adına kendisini her zaman örnek aldığım, çalışma azmine hayranlık duyduğum, hayatımın en zor anları dahil yanımdan bir an olsun ayrılmayan ve hakkını ödeyemeyeceğim canım ablam Uz. Dr. Gülşah Tunçer'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki tecrübeleri ve bilgi birikimleri ile eğitimime katkıda bulunan ve beni birçok konuda destekleyen Uzm. Dr. Betül Çopur'a,

Uzmanlık tezim ve asistanlığım boyunca içinde bulunduğum bilimsel çalışmalar sayesinde tanıdığım, eğitim sürecimde kendimi sürekli geliştirmeme katkı sağlayan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Osman Faruk Bayramlar'a,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım ve bilgilerinden yaralandığım Uzm. Dr. Esra Zerdali, Uzm. Dr. İnci Yılmaz Nakir'e,

Asistanlık yıllarıma keyifle hatırlanacak güzel hatıralar kazandıran, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığım değerli hemşire, laborant, sekreter ve personellere,

Bugünlere gelmemin en büyük mimarı, yanımda olamasa da beni her zaman izlediğini bildiğim ve her geçen gün büyük bir özlem duyduğum canımın içi anneciğime,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim canım babam ve biricik kardeşim Ceren'e,

Tanıştığım günden bu yana hayatımın her anında yanımda olan, sevgisine, şefkatine ve yol arkadaşım oluşuna şükrettiğim, çok kıymetli eşim Görkem'e,

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1 <i>S. AUREUS'UN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ</i> .....	2
2.2 <i>S. AUREUS ENFEKSİYONLARINDA PATOGENEZ</i> .....	2
2.3 <i>S. AUREUS'UN NEDEN OLDUĞU KLİNİK TABLOLAR</i> .....	3
2.4 <i>S. AUREUS'TA ANTİBİYOTİK DİRENCİ</i> .....	4
2.4.1 Penisilin Direnci .....	4
2.4.2 Metisilin Direnci.....	4
2.4.3 Vankomisin Direnci.....	5
2.4.4 Daptomisin Direnci.....	5
2.4.5 Linezolid Direnci .....	6
2.5 <i>S. AUREUS BAKTERİYEMİSİ</i> .....	6
2.5.1 <i>S. aureus</i> Bakteriyemisinde Epidemiyoloji .....	6
2.5.2 <i>S. aureus</i> Bakteriyemisinde Risk Faktörleri .....	7
2.5.2 <i>S. aureus</i> Bakteriyemisine Klinik Yaklaşım.....	8
2.5.4 <i>S. aureus</i> Bakteriyemisinde Tedavi .....	9
2.5.5 <i>S. aureus</i> Bakteriyemisinde Mortalite .....	10

2.6 METİSİLİNE DİRENÇLİ <i>S. AUREUS</i> .....	11
2.6.1 Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> Epidemiyolojisi.....	11
2.6.2 Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> Risk Faktörleri .....	12
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>13</b>
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ .....	13
3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	13
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Tanımlamalar .....	13
3.2.2 Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri .....	14
3.3 KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	16
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>16</b>
4.1 14 GÜNLÜK MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	20
4.2 28 GÜNLÜK MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	32
4.3 MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	44
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>55</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ALT: Alanin aminotransferaz
- AST: Aspartat aminotransferaz
- CCI: Charlson komorbidite indeksi
- CDC: Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi
- CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
- DM: Diyabetes mellitus
- DNA: Deoksiribonükleik asit
- EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı
- HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
- IDS: Infectious disease specialist
- IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
- KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu
- KNS: Koagülaz negatif stafilokok
- KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- LDH: Laktat dehidrogenaz
- MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*
- MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*
- PBP: Penisilin bağlayan protein
- RNA: Ribonükleik asit
- SAB: *S. aureus* bakteriyemisi
- SVK: Santral venöz kateter
- TK-SBİ: Toplum kökenli sağlık bakımıyla ilişkili
- TSŞT-1: Toksik şok sendromu toksini-1
- TTE: Transtorasik ekokardiyografi
- VISA: Vankomisine orta düzeyde duyarlı *S. aureus*
- VRSA: Vankomisine dirençli *S. aureus*

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Hastaların yatış yılı ve takip edildiği kliniklerin dağılımı

**Tablo 2:** Hastaların demografik verileri ve yandaş hastalıkları

**Tablo 3:** 14 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

**Tablo 4:** Vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin 14 günlük mortalite üzerine etkisi

**Tablo 5:** Hastalarda altta yatan predispozan durumların 14 günlük mortalite üzerine etkisi

**Tablo 6:** 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-1

**Tablo 7:** 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-2

**Tablo 8:** 14 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

**Tablo 9:** 14 günlük mortalite için tek değişkenli analiz

**Tablo 10:** 14 günlük mortalite için yapılan çok değişkenli analiz modelleri

**Tablo 11:** 28 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

**Tablo 12:** Vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin 28 günlük mortalite üzerine etkisi

**Tablo 13:** Hastalarda altta yatan predispozan durumların 28 günlük mortalite üzerine etkisi

**Tablo 14:** 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-1

**Tablo 15:** 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-2

**Tablo 16:** 28 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

**Tablo 17:** 28 günlük mortalite için tek değişkenli analiz

**Tablo 18:** 28 günlük mortalite için yapılan çok değişkenli analiz modelleri

**Tablo 19:** MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan kategorik değişkenler

**Tablo 20:** MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan sürekli değişkenler

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Çalışmadan dışlanma kriterlerinin akış şeması

**Şekil 2:** Hastalarda gelişen komplikasyonlar

**Şekil 3:** 14 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

**Şekil 4:** 14 günlük mortalite değerlendirmesi için yapılan sağkalım analizi

**Şekil 5:** 28 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

**Şekil 6:** 28 günlük mortalite değerlendirmesi için yapılan sağkalım analizi



## ÖZET

**Amaç:** *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakteriyemisi günümüzde etkili antibiyotik tedavilerine rağmen halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada *S. aureus* bakteriyemisinde 14. ve 28. gün mortalitesinin öngördürücülerinin saptanması ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif gözlemsel olarak tasarlanan çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 1 Ocak 2015 ve 31 Ocak 2022 tarihleri arasında *S.aureus* bakteriyemisi gelişen ve yatarak takip edilen >18 yaş hastalar dahil edildi. Hasta verilerine, hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden ulaşıldı. Çalışmada elde edilen veriler SPSS-25 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) programında analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 266 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 99 (%37.2)'u kadın, ortalama yaş 62 (48-72) yılı. Toplam 41 (%15.4) hasta ilk 14 günde, 60 (%23) hasta ise ilk 28 günde kaybedildi. MRSA sıklığı %33.8 (n=90) olarak saptandı. 14 günlük mortalitenin değerlendirildiği çok değişkenli analiz modellerinde hastaların Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı (EHU) tarafından değerlendirilmesinin sağkalımı artırdığı görüldü ve modifiye Charlson komorbidite skorunun (CCI) yüksekliği mortaliteyle ilişkili bulundu. Kadın cinsiyette 28 günlük mortalite de erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p=0.043). Hastalarda 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde ölenlerde ortalama yaş 69.5 (62-78.5) yıl, sağkalanlarda 60 (44-71) yılı (p<0.001). 28 günlük mortalitenin değerlendirildiği çok değişkenli analiz modellerinde hastaların EHU tarafından değerlendirilmesinin sağkalımı artırdığı görüldü; modifiye CCI skorunun yüksekliği ve LDH yüksekliği mortaliteyle ilişkili bulundu. MRSA risk faktörleri değerlendirildiğinde diyabetes mellitus (DM) varlığı MRSA için bir risk faktörü olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda *S. aureus* bakteriyemisinde hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalitenin öngördürücüleri irdelendiğinde hastalarda yüksek CCI skorunun mortalite için öngördücü olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, hastaların EHU konsültasyonu istenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *S. aureus*, mortalite, öngördürücü, MRSA

## ABSTRACT

**Aim:** *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bacteremia is still an important cause of morbidity and mortality despite effective antibiotic treatments. This study aimed to determine the predictors of 14th and 28th day mortality in *S. aureus* bacteremia and to evaluate the risk factors of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

**Materials and Methods:** Our study, designed as a single-center retrospective observational study, included patients aged >18 years who developed *S.aureus* bacteremia and were followed up as inpatients between January 1, 2015 and January 31, 2022 at the Haseki Health Application and Research Center of the University of Health Sciences. Patient data were accessed from patient files and hospital data system. The data obtained in the study were analyzed in the SPSS-25 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) program.

**Results:** 266 patients were included in the study. 99 (37.2%) of the patients included in the study were women, and the median age was 62 (48-72) years. A total of 41 (15.4%) patients were stored in the first 14 days, and 60 (23%) patients were stored in the first 28 days. MRSA infection was detected in 33.8% (n=90). In multivariate analyzes evaluating 14-day deaths, evaluation of patients by an Infectious Diseases Specialist (EHU) was seen to increase survival, and modified Charlson comorbidity score (CCI) differences were seen in association with deaths. 28-day mortality was found to be significantly higher in female gender than in male gender ( $p = 0.043$ ). When 28-day mortality was evaluated in patients, the median age was 69.5 (62-78.5) years in those who died and 60 (44-71) years in those who survived ( $p<0.001$ ). In multivariate analyzes evaluating 28-day mortality, it was seen that evaluation of patients by EHU increased survival; Distribution of modified CCI score and LDH rescue with deaths were found. When MRSA risk factors were evaluated, the presence of Diabetes Mellitus (DM) was found to be a risk factor for MRSA.

**Conclusion:** In our study, when the predictors of both 14-day and 28-day mortality in *S. aureus* bacteremia were examined, high CCI was found to be a predictor of mortality in patients. However, it has been shown that asking patients for IDS consultation reduces mortality.

**Key words:** *S. aureus*, mortality, predictor, MRSA

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Stafilokoklar insanlarda yumuşak doku enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonu, enfektif endokardit de dahil olmak üzere çok geniş bir yelpazede hayatı tehdit eden klinik tablolara yol açabilir (1). *Staphylococcus aureus* stafilokoklar içerisinde virülans faktörleriyle ayrı bir öneme sahiptir (2). *S. aureus*, toplum kökenli ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların başlıca nedenlerindedir.

Bakteriyemi, *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar arasında oldukça mortal seyreden bir klinik tablodur. Özellikle ortopedik protezler, kardiyak cihazlar, intravasküler kateter gibi yabancı cisimler bakteriyemiye kaynak oluşturabilir ve hastalarda sık metastatik enfeksiyonlar (spondilodiskit, dalak enfarktı gibi) görülebilir (3). *S. aureus* bakteriyemisi (SAB) şüphesinde ya da doğrulanmış bakteriyemi tanısında mümkün olan en kısa sürede uygun antibiyoterapinin başlanması ve kaynak kontrolünün sağlanması gerekmektedir.

SAB'da mortalite oranı antibiyotik öncesi dönemde %75-80'lerde iken antibiyotik tedavilerinin uygulanmaya başlamasıyla bu oranlarda azalma görülmüştür (4). Günümüzde etkili antibiyotik tedavisiyle bile ölüm oranları %15 ila %40 arasında olduğu bildirilmektedir (5). SAB, yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda SAB ile ilişkili mortalitede çeşitli risk faktörleri ve mortalite öngördürücüleri tanımlanmıştır. Buna karşın, şiddetli hastalık ve kötü sonuçlar açısından yüksek risk altındaki hastaların yönetimini kolaylaştırmaya yardımcı olmak adına daha fazla veri ve çalışma gerekmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) metisilinin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra tanımlanmış olup özellikle saptandığı ilk yıllarda hastane salgınlarına neden olmuştur (6). Avrupa'daki güncel sürveyans verilerine göre ülkemiz, MRSA oranı yüksek olan ülkelerden biridir. Bu nedenle, metisiline karşı dirence sebep olacak risk faktörlerinin araştırılarak erken ve uygun tedavinin sağlanmasına katkı sağlayacak verilerin elde edilmesine ihtiyaç vardır (7).

Bu çalışmada halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan SAB'ın yönetimini kolaylaştırmak, yüksek riskli hastalara erken müdahalede bulunmak, hastalıkla ilgili olası kötü sonuçların tahminini sağlayabilmek için mortalite öngördürücülerinin saptanması amaçlanmıştır. Buna ek olarak, MRSA oranı ve risk faktörlerinin tespit edilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 S. AUREUS'UN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Stafilokoklar, düzensiz üzüm salkımına benzeyen kümeler yapan 0.5–1.5 µm çapında Gram pozitif koklardır. İlk kez 1880 yılında Yunanca'da salkım üzüm anlamına gelen “*staphyle*” kelimesinden yola çıkılarak Alexander Ogston tarafından tanımlanmıştır (8). Stafilokoklar hareketsiz, sporsuz ve katalaz pozitifdir. Genellikle kapsülsüzdür veya kısmi bir kapsül oluşturur. Türlerin büyük kısmı fakültatif anaeroptur (9). Cins 80'den fazla tür ve alt türden oluşmaktadır ve bunların çoğu insanların deri ve mukozalarında bulunmaktadır.

Stafilokoklar insanlarda yumuşak doku enfeksiyonu, kemik-eklem enfeksiyonu, enfektif endokardit de dahil olmak üzere çok geniş bir yelpazede hayatı tehdit eden klinik tablolara yol açabilir. İnsanda hastalıkla en sık ilişkilendirilen türler *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus*'tur (1). Koyun kanlı agarda 18-24 saatte üreyen *S. aureus* kolonileri beta hemoliz yapar, ksafiloksantin adı verilen pigmentiyle altın sarısı renge parlak, pürüzsüz ve yarı saydam görünür (10).

*S. aureus* kolonilerini tanımlamak için koagülaz ve deoksiribonükleaz üretimi, mannitolü fermente etme veya *S. aureus*'a özgü antijenlerin varlığı kullanılarak yapılan birçok biyokimyasal test mevcuttur (1). Koagülaz testi *S. aureus*'u diğer stafilokoklardan ayırt etmek için kullanılır; 4-24 saat civarında sonuç vermektedir. Bazı laboratuvarlarda koagülaz testinin yerini birkaç dakikada sonuç veren ve ticari olarak temin edilebilen hızlı lateks aglütinasyon testleri almıştır (11). Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) 10'dan az adezin geni bulundurur ve neredeyse hiç toksin geni taşımaz. Buna karşın, *S. aureus* 20'den fazla adezin geni ve 30'dan fazla toksin geni taşımaktadır. Bu durum *S. aureus*'un stafilokoklar içerisinde ayrı bir patojen olarak değerlendirilmesine neden olur (2, 12).

### 2.2 S. AUREUS ENFEKSİYONLARINDA PATOGENEZ

*S. aureus*'a bağlı enfeksiyon gelişimi bakterinin virülans faktörleri ve konağın immün sisteminin oluşturacağı cevapla ilişkilidir (13). *S. aureus* virülans faktörleri; hücre yüzeyi bileşenleri, enzimler ve toksinlerdir. Bu virülans faktörleri aksesuar gen düzenleyici, stafilokokal yardımcı düzenleyici tarafından temsil edilen deoksiribonükleik asit (DNA) bağlayıcı proteinler ve küçük düzenleyici ribonükleik asitler (RNA) denilen genetik elemanlar tarafından düzenlenir (10). Yüzey bileşenleri arasında polisakkarit yapıda bir kapsül

bulunmaktadır, bakterinin fagositozdan korunmasını sağlar. Hücre duvarının yapısında yer alan peptidoglikan tabaka endotoksin benzeri davranış sergileyerek kompleman sisteminin aktivasyonu ve sitokin salınımında görev alır. Başka bir hücre duvarı bileşeni olan teikoik asit ise mukozal hücrelere yapışmanın gerçekleşmesinde yardımcıdır (13). *S. aureus*' ta bulunan adheziv matriks moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey bileşenleri konak proteinlerine yapışmayı sağlar, bu da deri ve mukozalarda kolonizasyona yol açar (10). Bakteriler tarafından üretilen polisakkarit yapıda slime faktör de biyofilm oluşmasına sebep olur. Böylelikle, biyofilm tabakası özellikle yabancı cisim enfeksiyonlarında büyük öneme sahiptir (1, 14).

*S. aureus*' un katalaz, koagülaz, deoksiribonükleaz, beta laktamaz, proteaz, lipaz ve stafilokinaz enzimleri bulunmaktadır. Bu enzimler fagositozdan kaçma, hücre reseptörüne bağlanma, antibiyotik direnci gibi işlevlerden sorumludur (1, 10).

*S. aureus*' un bir diğer virülans faktörü ise ürettiği toksinlerdir. *S. aureus* hemolizin, enterotoksin, lökositin, toksik şok sendromu toksini (TŞST-1) ve epidermolitik toksinini üretir. Toksinler insanlarda çeşitli klinik tablolardan sorumludur. Panton Valentine lökositininin bakteriyofajlar aracılığıyla aktarımı gerçekleşebilmektedir (15). Bununla birlikte, TŞST-1, enterotoksin ve ekfoliyatif toksinler süperantijen işlevi görür (16).

### **2.3 S. AUREUS'UN NEDEN OLDUĞU KLİNİK TABLOLAR**

*S. aureus* oldukça virülan bir patojendir. İnsanlarda ve hayvanlarda deri ve mukozalarda kolonize olabilmektedir. Sağlıklı insanlarda yaklaşık %30 oranında burunda kolonizedir ve çok çeşitli klinik tablolara yol açar (10). Bu klinik tablolar arasında folikülit, fronkül gibi yüzeysel deri enfeksiyonlarından; erizipel, selülit, nekrotizan fasit gibi ciddi yumuşak doku enfeksiyonları yer almaktadır. Buna ek olarak, kardiyak cihaz ve intravasküler kateterle ilişkili enfeksiyonlar, enfektif endokardit, kemik-eklem enfeksiyonları, menenjit, pnömoniye yol açabilmektedir. Bakteriyemi, sepsis ve septik şoka yol açarak hayatı tehdit edebilmektedir (3).

Tüm bu klinik tabloların yanı sıra *S. aureus* ürettiği toksinlerle de hastalıklara yol açabilir. Bu toksinler deri ve mukozada ya da dolaylı olarak yiyecek ve içeceklerde kolonize olan bakteriler tarafından üretilebilir. Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (eksfolyatif toksin A veya B), stafilokokkal toksik şok sendromu (toksik şok sendromu toksini-1, ekzotoksin B veya C) ve enterotoksinlerin yol açtığı gıda zehirlenmeleri toksinle ilişkili hastalıklara örnek olarak verilebilir (17, 18, 19).

## 2.4 S. AUREUS'TA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotiklerin keşfinden önce *S. aureus* enfeksiyonlarında mortalite oranları yaklaşık %80 iken, penisilin G'nin 1941 yılında kullanıma girmesiyle enfeksiyon oranlarında azalma gözlemlenmiştir. Buna karşın, *S. aureus* birkaç yıl içerisinde penisiline karşı direnç geliştirmiştir (20). Yine 1960'ların başında metisilin kullanılmaya başlanmış beraberinde direnç tespit edilmesi uzun sürmemiştir (21). Günümüzde klinik kullanımda olan neredeyse tüm antibiyotik sınıflarına karşı direnç gelişimi tanımlanmıştır.

### 2.4.1 Penisilin Direnci

*S. aureus*'un  $\beta$ -laktamlara karşı en yaygın direnç mekanizması penisilinaz üretimidir. Penisilinaz genellikle bir plazmid üzerinde taşınır ve bla geni tarafından kodlanır. Penisilin ve diğer penisilinaza duyarlı bileşikler hidrolize ederek inaktif hale getirir. 1960'ların sonlarında hem toplumdan hem de hastaneden edinilen stafilokok izolatlarının %80'den fazlası penisiline karşı direnç kazanmıştır (22). Artık izolatların %90'ından fazlası klinik ortamdan bağımsız olarak penisilinaz üretmektedir (23).

### 2.4.2 Metisilin Direnci

Metisilin direncinin ana mekanizması penisilinaz üretimiyle ilişkili değildir. Metisiline direnç kromozomal *mecA* geni tarafından kodlanan penisilin bağlayıcı protein 2a (PBP2a) üretimine bağlıdır. *S. aureus*'un hücre duvarı sentezinde rol oynayan normal stafilokokal PBP'lerden farklı olarak PBP2a, düşük  $\beta$ -laktam afinitesine sahiptir. Böylece normal stafilokokal PBP'ler  $\beta$ -laktamlar tarafından inhibe edildiğinde PBP2a hücre duvarı sentezinde görevi devralır ve bakteri çoğalmaya devam eder. PBP2a'nın düşük  $\beta$ -laktam afinitesi metisiline direnç durumunda diğer tüm  $\beta$ -laktamlara dirence yol açar (24).

Stafilokokal kromozomal kaset *mec* (SCC*mec*), stafilokoklarda bulunan ve *mec* genini içeren mobil bir genetik elemandır. Bugüne kadar tanımlanmış en az on iki SCC*mec* tipi vardır. Sağlık bakımıyla ilişkili (çoğunlukla nozokomiyal) MRSA suşlarının çoğu, SCC*mec* tip I, II ve III ile ilişkili ve çoklu ilaca dirençlidir. Bununla birlikte, toplum kaynaklı MRSA suşlarının çoğu duyarlıyken günümüzde bu duyarlılık azalmıştır (25). MRSA suşlarından metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarına birkaç kez SCC*mec* aktarımının gerçekleştiği tespit edilmiş ve bu durum hızla yayılan yeni MRSA izolatlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bununla birlikte, bu aktarım sınırlı sayıda stafilokok türüyle sınırlıdır. 2011 yılında insan ve ineklerden

izole edilen yeni bir *mecA* homoloğu olarak *mecC* tanımlanmıştır. Bu durum çiftlik hayvanlarını insanlar için bir MRSA rezervuarı olarak göstermiştir (26).

### 2.4.3 Vankomisin Direnci

Vankomisin direnci ilk kez 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de tanımlanmıştır. Dünya genelinde vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA)'a yönelik çeşitli yayınlar mevcuttur. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından Ocak 2022'de yapılan güncellemede ABD'de bugüne kadar toplam 16 VRSA suşu saptandığı bildirilmiştir (27). VRSA direnci *vanA* genine bağlıdır ve *vanA* genini taşıyan Tn1546 transpozonu plazmidler aracılığıyla taşınmaktadır (28).

Vankomisine orta düzeyde dirençli *S. aureus* (VISA) izolatları ilk olarak Japonya ve ABD'de tanımlanmış olmasına karşın dünya genelinde yaygındır. VISA hücre duvarı yapısındaki peptidoglikan tabakasını etkileyen pleiotropik kromozomal mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Mutasyonlar sonucunda bakteri hücre duvarı kalınlaşmakta böylece antibiyotik bağlanması gereken hedefe ulaşamamaktadır (29). Heterodirençli VISA olarak adlandırılan direnç tipi ise vankomisine duyarlı olduğu bilinen (vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) izolatların arasında vankomisine orta dirençli alt popülasyonların bulunmasıdır (30).

ABD'de Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'ne (CLSI) göre *S. aureus* izolatları vankomisin MİK değeri  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  ise vankomisine duyarlı, 4-8  $\mu\text{g/ml}$  ise VISA,  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  ise VRSA olarak tanımlanır (27). Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi ise orta düzeyde direnç için bir MİK tanımlamamıştır;  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  duyarlı,  $>2$   $\mu\text{g/ml}$  dirençli kabul edilir (31).

### 2.4.4 Daptomisin Direnci

*De novo* daptomisin direnci nadiren görülmektedir. Daptomisin direncine genellikle VISA ilişkili gen mutasyonları neden olur. Sitoplazmik membrandaki yük değişimiyle direnç gelişir. İlaç direncinin ortaya çıkması için risk faktörleri arasında önceki vankomisin kullanımı, vankomisin MİK değerinin  $>2$   $\mu\text{g/ml}$  olması, MRSA enfeksiyonlarının yetersiz tedavisi yer almaktadır (32).

## 2.4.5 Linezolid Direnci

Stafilokoklar arasında linezolid direnci KNS izolatlarında *S. aureus*'a göre daha sık görülmektedir. Linezolide direnç 23S rRNA genlerinde birden fazla mutasyon gelişirse ortaya çıkmaktadır; bu direncin gelişimi için cfr geni tanımlanmıştır. Buna ek olarak, plazmid aracılı direnç de görülebilmektedir. Plazmid aracılı dirençte daha yüksek MİK düzeyleri saptanmıştır (33).

## 2.5 S. AUREUS BAKTERİYEMİSİ

Bakteriyemi, *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar arasında oldukça mortal seyreden bir klinik tablodur. *S. aureus* bakteriyemileri üç gruba ayrılmaktadır (34):

1. Sağlık bakımıyla ilişkili, hastanede gelişen bakteriyemi; nozokomiyal bakteriyemi
2. Sağlık bakımıyla ilişkili, toplum kaynaklı bakteriyemi
3. Toplum kaynaklı bakteriyemi

### 2.5.1 S. aureus Bakteriyemisinde Epidemiyoloji

*S. aureus*, hastane kökenli ve sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların başlıca nedenlerinden biridir. Yıllık SAB insidansı ABD'de 100.000 hasta yılı başına 38.2-45.7 arasında değişmektedir (35). Türkiye'de ise tüm bakteriyemiler arasındaki sağlık bakımıyla ilişkili SAB oranı yaklaşık %13.6'dır (36). ABD'de SAB'ların sadece %18'i toplum kaynaklıdır ve vakarın %32'sini MRSA oluşturmaktadır (37). CDC tarafından 2019 yılında yayınlanan bir raporda ABD'de sağlık bakımındaki enfeksiyon kontrol önlemlerinin de etkisiyle birlikte 2005-2012 yılları arasında MRSA sıklığı %17 azalırken, 2013-2016 yılları arasında değişiklik göstermemiştir. Bununla birlikte, toplum kaynaklı MSSA sıklığı 2012-2017 yılları arasında %3.9 oranında artmıştır (38). Metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* dağılımı bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. 2022 yılı Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans raporuna göre Türkiye'de invazif *S. aureus* enfeksiyonlarında 2020 yılı metisilin direnci oranı %33.4 olarak saptanmıştır (7).

#### 2.5.1.1 Nozokomiyal Bakteriyemi

*S. aureus*'a bağlı bakteriyemiler nozokomiyal Gram pozitif bakteriyemilerin KNS'lerden sonra %20 ile ikinci en sık etkenidir (39). Türkiye'de güncel halk sağlığı verilerine

göre nozokomiyal bakteriyemilerde MRSA oranı %52.6'dır (36). Santral venöz kateter (SVK) varlığı tek başına en büyük risk faktörü olmakla birlikte, birçok retrospektif kohort çalışmasında malignite, immünosüpresyon, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus gibi risk faktörleri tanımlanmıştır (40). Nozokomiyal SAB hastalarının %20'sinde enfektif endokardit gibi metastatik enfeksiyonlar gelişir ve mortalite oranları %20-30 civarındadır (41, 42). Nozokomiyal SAB'ın metilisine dirençli olma olasılığı toplum kaynaklı olanlardan daha fazladır (43).

### **2.5.1.2 Sağlık Bakımıyla İlişkili, Toplum Kaynaklı Bakteriyemi**

Yakın zamanda sağlık bakımı alan hastalarda, hastaneye yatış öncesi gelişen ya da hastaneye yattıktan sonraki ilk 48 saat içerisinde gelişen bakteriyemiler sağlık bakımıyla ilişkili toplumdaki kaynaklı bakteriyemi (TK-SBİ) olarak tanımlanır. Son üç ay içinde iki günden fazla hastane yatışı olan, diyaliz veya intravenöz tedavi (kemoterapi) alan hastalar, huzur evinde kalan hastalar TK-SBİ bakteriyemi tanımına uymaktadır (34). Çok merkezli bir kohort çalışmasında TK-SBİ SAB oranı %28 saptanmıştır. Bu hastalarda da en önemli risk faktörü intravasküler kateter varlığı olarak belirlenmiştir (44).

### **2.5.1.3 Toplum Kaynaklı Bakteriyemi**

Toplum kaynaklı enfeksiyonlar yakın zamanda herhangi bir sağlık bakımıyla ilişkisi olmayan bakteriyemileri kapsar. Osteomyelit, endokardit, apse gibi genel olarak kaynağı belli olmayan enfeksiyonlar çoğunlukla bu grupta yer almaktadır. Bir çalışmada toplum kaynaklı *S. aureus* bakteriyemilerinin %40'ının başta enfektif endokardit olmak üzere metastatik enfeksiyonlarla komplike olduğu görülmüştür (42). SAB'lı 500 hastanın bulunduğu başka bir çalışmada toplum kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonlarında endokardit oranı %21 bulunmuştur, bu oran nozokomiyal SAB tanısı olan hastaların üç katıdır (45, 46).

### **2.5.2 *S. aureus* Bakteriyemisinde Risk Faktörleri**

SAB gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İntravasküler kateterler, ortopedik protezler gibi vücuda yerleştirilen yabancı cisimler enfekte olduğunda SAB için potansiyel bir kaynak oluşturmaktadır. 1995-2015 yılları arasında yapılan ve 2300'den fazla SAB gelişen hastanın olduğu bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında en az bir kalıcı protez varlığı saptanmıştır (47). Kaash ve ark.'nın yaptığı 3000 SAB belirlenen hastanın dahil edildiği gözlemsel çalışmada vakaların %28'inde intravasküler kateter varlığı enfeksiyon odağı olarak

belirlenmiştir (48). SAB insidansı erkek cinsiyette ve uç yaşlarda daha yüksektir. Konakçıyla ilişkili SAB riskini artıran diğer faktörler arasında diyabetes mellitus, kanser, diyaliz, romatoid artrit, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, intravenöz ilaç kullanımı ve alkolizm yer almaktadır (49). Bazı kalıtsal kemotaksis ve fagositoz kusurları (Job sendromu, Chédiak-Higashi sendromu gibi) tekrarlayan *S. aureus* enfeksiyonlarına neden olabilir. Nazal *S. aureus* kolonizasyonu da SAB için bağımsız bir risk faktörüdür (10). Nazal taşıyıcılıkla SAB prognozu arasındaki ilişki netleştirilememiştir. Toplam 14.008 hastayla yapılan ve bunlardan 3420'sinin nazal taşıyıcı olduğu bir çalışmada bakteriyemiye bağlı ölüm oranları taşıyıcılar arasında daha düşük saptanmıştır (50). Bununla birlikte, MRSA ile kolonize 3000'den fazla hastayı içeren başka bir çalışmada SAB gelişen hastalarda taşıyıcı olanlarla olmayanlar arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından fark bulunamamıştır (51).

### **2.5.2 *S. aureus* Bakteriyemisine Klinik Yaklaşım**

SAB tespit edildiğinde, ayrıntılı bir öykü alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bununla birlikte, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmeli ve başta ekokardiyografi olmak üzere hastanın klinik özelliklerine göre yapılacak ek görüntülemeler planlanmalıdır (52, 53). Klinik değerlendirmenin başlangıcı olan öykü ve fizik muayene özellikle enfeksiyon kaynağının belirsiz olduğu durumlarda daha da önem kazanmaktadır. Özellikle kaynak oluşturabilecek ortopedik protezler, kardiyak cihazlar, intravasküler kateter gibi yabancı cisim varlığı sorgulanmalıdır. Hastalar ortaya çıkabilecek metastatik enfeksiyonlar (spondilodiskit, dalak enfarktı, enfektif endokardit gibi) açısından da değerlendirilmelidir. Hastalarda başvuru anında ve takip sürecinde yapılan seri fizik muayenelerle gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi mümkün olabilmektedir (54, 55).

Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu SAB nedeniyle takip edilen hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Çalışmalarda hasta başı yapılan değerlendirmelerin mortalite ve nüks oranlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (56, 57). Tek bir şişe de bile üreme olsa *S. aureus* kan kültüründe ürediğinde her zaman klinik olarak anlamlı kabul edilmelidir (58). Kan kültürü negatifliği sağlanana dek her 24-48 saatte bir kontrol kan kültürleri alınmalıdır (52).

SAB saptanan tüm hastalarda enfektif endokardit varlığını değerlendirmek için ekokardiyografi yapılmalıdır. Öncelikle transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmalı ve TTE'nin tanısız olmadığı durumlarda hastalar klinik risk faktörleri göz önünde bulundurularak transözofajial ekokardiyografiyle değerlendirilmelidir (52, 59). SAB olan hastalarda

kullanılacak diğerk görüntüleme yöntemlerine hasta bazlı karar verilmelidir. Sırt ağrısı olan hastalar vertebral osteomyelit ve diskrit açısından değerlendirilmelidir. Yine karın ağrısı, yan ağrısı olan hastalarda batın içi organ enfarktleri açısından görüntüleme yapılmalıdır. Öykü ve saptanan fizik muayene bulgularına göre yapılacak görüntüleme değışebilir (60).

### **2.5.3 *S. aureus* Bakteriyemisinin Yönetimi**

SAB saptanan hastalarda mümkün olan en kısa sürede kaynak kontrolünün sağlanması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hastaların takibinde en önemli unsurları oluşturmaktadır (61, 62). Kaynak kontrolü enfekte olmuş prostetik cihaz veya kateterlerin çıkarılmasını ve enfekte doku veya organlara yönelik cerrahi girişimi içermektedir. SAB saptanan 800'den fazla hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada kaynak kontrolünün gecikmesiyle birlikte uzayan bakteriyemisinin ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir (62).

### **2.5.4 *S. aureus* Bakteriyemisinde Tedavi**

SAB geliştiğinde seçilen empirik antibiyotik rejimi çok önemlidir. Aynı zamanda kan kültüründe üreme saptanır saptanmaz antibiyotik duyarlılığı beklenmeden empirik tedaviye başlanmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda antibiyotik tedavisine başlanırken yaşanan gecikmenin mortaliteyi artırdığı ve uzamış hastane yatışlarına neden olduğu görülmüştür (63). Antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlanıncaya kadar MRSA'ya karşı etkinliği olan bir empirik antibiyotik seçilmelidir. Vankomisin ve daptomisin stafilokok bakteriyemisinde kullanılabilecek ajanlardır. Mortalite ve morbidite riskinin yüksek olduğu klinik durumlarda (endokardit, şiddetli sepsis gibi) MRSA'ya yönelik empirik tedaviye ek olarak MSSA etkinliği yüksek olan bir beta laktam ajanla kombinasyon tedavisi önerilen yayınlar mevcuttur (53, 64, 65). Bununla birlikte, MSSA bakteriyemisi gelişen 5000'den fazla hastanın bulunduğu bir retrospektif kohort çalışmasında empirik olarak vankomisin ya da antistafilokokal beta laktam antibiyotik başlanan hastalar arasında 30 günlük mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır (66). Empirik kombinasyon tedavileriyle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

MSSA bakteriyemilerinde nafsilin, oksasilin gibi antistafilokokal penisilinler ve sefazolin ilk tedavi seçenekleridir (53). Eğer izolat penisiline duyarlıysa penisilin de tedavide kullanılabilir; ancak günümüzde izolatların çoğu penisiline dirençlidir (23). Antistafilokokal penisilinler ve sefazolinle tedavinin etkinliği benzerdir bununla birlikte sefazolin yan etki

profili açısından daha güvenilir bir ajandır (67). Türkiye’de nafsilin ve oksasilin bulunmadığı için; MSSA bakteriyemilerinde sefazolin tercih edilmektedir. Vankomisin MSSA etkinliği ise beta laktam ajanlardan daha zayıftır ve herhangi bir kontrendikasyon bulunmadıkça ilk tercih olarak kullanılmamalıdır (68). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzuna göre MRSA bakteriyemilerinde vankomisin veya daptomisin tedavisini önermektedir. Daptomisin MİK değerleri daptomisinle tedavi sırasında veya öncesinde vankomisin kullanıldığında artabilir; bu sebeple kan kültürü pozitifliği devam ettiğinde veya klinik yanıt alınmadığında daptomisin duyarlılık testi tekrarlanmalıdır (69). Teikoplanin ABD’de bulunmamaktadır; ülkemiz de dahil olmak üzere bulunduğu bölgelerde, MRSA bakteriyemisi için tercih edilmektedir (70). IDSA kılavuzu, MRSA bakteriyemilerinde linezolid kullanımını önermemektedir. Linezolidin bakteriyemide kullanımı, daptomisin ve vankomisin ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (71).

SAB olgularında tedavi süresi bakteriyeminin komplike olup olmadığına göre değişmektedir.

- Komplike SAB;
  - o Kan kültürü pozitifliğinin 72 saatten uzun süre devam etmesi
  - o 72 saat içinde ateş yanıtı ve klinik cevabın olmaması
  - o Endovasküler yabancı cisim varlığı (vasküler greft, protez kapak gibi)
  - o Metastatik enfeksiyon gelişimi
  - o Enfektif endokardit
  - o Kaynak kontrolünün sağlanamadığı durumlar olarak tanımlanabilir.
- Komplike olmayan SAB tedavisinde ilk negatif kan kültüründen sonra en az iki haftalık antistafilokokal tedavi verilmelidir. Komplike SAB olgularında ise en az dört haftalık tedavi önerilmekle birlikte osteomyelit, enfektif endokardit, endovasküler yabancı cisim enfeksiyonlarında minimum altı haftalık tedaviler önerilmektedir (52, 53).

### **2.5.5 *S. aureus* Bakteriyemisinde Mortalite**

SAB olgularında mortalite oranı antibiyotik öncesi dönemde %75-80'lere ulaşmıştır (4). Antibiyotik tedavilerinin uygulanmaya başlamasıyla birlikte mortalite oranlarında azalma görülmüştür (41). 1991-2021 arasında yapılmış 341 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemeye göre SAB gelişen hastalarda son üç dekatta mortalite oranları azalmıştır (72). Etkili

antibiyotik tedavisiyle bile %15 ila %40 arasında değişen 30 günlük mortalite oranları bildirilmektedir (5). ABD’de 2007-2015 yılları arasında yapılan 2139 hastanın bulunduğu retrospektif bir kohort çalışmasında yıllar içerisinde tiplendirme ve duyarlılık çalışmalarının da hızlanmasıyla birlikte MSSA bakteriyemilerinde mortalitenin azaldığı, MRSA bakteriyemilerindeyse bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (73). SAB mortalite ve morbidite oranlarıyla önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Yapılan alışmalarda SAB ile ilişkili mortalitede çeşitli risk faktörleri ve mortalite öngördürücüleri tanımlanmıştır. Yaş, SAB olgularında mortalite için önemli bir belirleyici olarak saptanmıştır (41, 74, 75, 76). Retrospektif 337 hastanın bulunduğu gözlemsel bir çalışmada, 75 yaş ve üzeri hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (75). Metisilin direncinin de 30 günlük mortalite için yapılan çok değişkenli regresyon analizlerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu grlmştur (77, 78, 79). Bakteriyemi sresinin SAB prognozuna etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada üç günden uzun süren bakteriyemi ve yüksek Pitt bakteriyemi skoru mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (62). Yine enfektif endokardit varlığı ve septik şok da yüksek mortaliteyle ilişkilidir (77, 79). Bununla birlikte, hastanede yatış süresi, yoğun bakım endikasyonu alma/yoğun bakımda kalış süresi, yüksek Charlson komorbidite skoru, santral venöz kateter varlığı, mekanik ventilasyon gibi birbirinden farklı mortaliteyle ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (76, 77, 78, 79). Ayrıca hastaların enfeksiyon hastalıklarına konsültasyonuyla birlikte takip edilmesi daha düşük mortaliteyle sonuçlanmıştır (77, 79). şiddetli hastalık ve kötü sonuçlar açısından yüksek risk altındaki hastaların yönetimini kolaylaştırmaya yardımcı olmak için daha fazla veri ve çalışma gerekmektedir.

## **2.6 METİSİLİNE DİRENÇLİ *S. AUREUS***

### **2.6.1 Metisiline Dirençli *S. aureus* Epidemiyolojisi**

MRSA, 1961 yılında metisilinin kullanıma girmesinden kısa bir süre sonra ilk kez İngiltere’de tanımlanmıştır (21). MRSA tanımlandıktan sonraki yıllar içerisinde tüm dünyada hastane salgınlarına neden olmuştur (6). MRSA’nın dünya çapında yayılmasıyla birlikte artık hem insanlarda hem de çeşitli hayvan türlerinde görüldüğü bilinmektedir. ABD’de hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının oranları 2005 ile 2017 yılları arasında belirgin şekilde azalarak insidans 10.000 hastane yatışında 114’ten 94’e dşmştur (80). Buna karşın, bu oranlardaki düşme 2017’de yavaşlamaya başlamış ve ardından COVID-19 pandemisiyle

birlikte yeniden artmıştır (38, 81). Türkiye’de ise 2022 yılı Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans raporuna göre metisilin direnci oranı 2016’da %22.7; 2017’de %25.8; 2018’de %29.6; 2019’da %31.3; 2020 yılında ise %33.4 olarak saptanmıştır. Toplam 40 ülkenin yer aldığı raporda Türkiye, %25 ve üzeri sıklık bildirilen 10 ülke içerisinde yer almaktadır (7).

### **2.6.2 Metisiline Dirençli *S. aureus* Risk Faktörleri**

MRSA enfeksiyonu risk faktörleri arasında; hemodiyaliz, bakım evinde yaşama, yoğun bakım yatış öyküsü, cerrahi operasyon öyküsü, son altı ay içerisinde antibiyotik kullanımı (özellikle sefalosporin ve kinolon kullanımı), MRSA kolonizasyonu veya geçirilmiş MRSA enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, intravenöz madde kullanımıyla birlikte evsiz olma ve erkek homoseksüel ilişki yer almaktadır (82, 83, 84).

Sağlık bakımıyla ilişkili MRSA görülme riski, özellikle antibiyotik kullanımı, hemodiyaliz, yoğun bakım yatış öyküsü ve MRSA kolonizasyonu/geçirilmiş MRSA enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda daha sıktır (83, 84). Kronik yara varlığı, SVK ya da diğer invazif cihazların bulunması da yine MRSA için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (85). MRSA vücutta bulunan yabancı cisimler üzerinde biyofilm oluşturarak daha kolay çoğalır ve daha fazla canlı kalır. Böylece organizmanın antibiyotiklere maruz kalma süresi uzar; bu durum da antibiyotik direncinin aktarılmasını kolaylaştırır (86).

HIV enfeksiyonunda özellikle antiretroviral tedavi almayan, ileri düzeyde immünoşüprese (CD4+ T lenfosit <50/mikrolitre) ve yüksek plazma HIV-RNA (>100.000 kopya/mikrolitre) düzeyine sahip hastalarda MRSA ilişkili enfeksiyon riski vardır (87).

ABD’de 2018’de yayınlanan bir rapora göre intravenöz madde kullanan kişilerde osteomyelit, enfektif endokardit gibi invazif MRSA enfeksiyonu gelişme riskinin kullanmayanlara göre 16.3 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yine intravenöz madde kullananlarda 2011’de %4.1 olarak saptanan invazif MRSA enfeksiyonu oranı 2016’da %9.2’ye yükselmiştir (88).

Toplum kaynaklı MRSA nedeniyle gelişen deri apselerinde toplu yaşam (hapishane, askeri servisler, spor takımları gibi) ve hijyenik olmayan ortak eşya veya ekipman kullanımının

risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (89, 90). Buna ek olarak, MRSA taşıyan hayvanlarla temas da bulaşma kaynağı olarak değerlendirilebilir (91).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

#### **3.2 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ**

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. 01.01.2015 ve 31.01.2022 tarihleri arasında hastanede yatırılarak takip edilen ve kan kültüründe *S. aureus* (en az bir şişe) üremiş olan >18 yaş hastalar hastane veri sisteminden taranarak kaydedildi. Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 09.11.2022 tarih ve 199-2022 karar numarasıyla onay almıştır. Çalışmamızda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

##### **3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Tanımlamalar**

Çalışmaya;

- 18 yaş ve üzerinde olan hastalar,
- Kan kültüründe *S. aureus* (periferik venden veya santral venöz kateterden alınan en az bir şişede) üreyen,
- Hastanede yatırılarak takip edilen hastalar dahil edildi.

*S. aureus* bakteriyemileri; nozokomiyal, sağlık bakımıyla ilişkili ve toplumdan kaynaklanan ya da toplum kaynaklı olarak üçe ayrıldı. Yakın zamanda sağlık bakımı almamış hastalarda gelişen bakteriyemiler toplum kaynaklı bakteriyemi; hastaneye yatışından 48 saat sonra gelişen bakteriyemiler nozokomiyal ve yakın zamanda sağlık bakımı almış olup ayaktan ya da hastaneye yatışından sonraki ilk 48 saat içerisinde gelişen bakteriyemiler ise sağlık bakımıyla ilişkili toplumdan kaynaklanan bakteriyemi (TK-SBİ) olarak tanımlandı. TK-SBİ tanımına aşağıdaki ölçütlere sahip olan hastalar dahil edildi:

1. Bakımevinde yaşayan bireyler

2. Son üç ay içinde hastane yatışı öyküsü varlığı
3. Hemodiyaliz alıcıları
4. İmmünoşüpresyon varlığı (yakın zamanda kemoterapi ya da radyoterapi almış olmak >5 mg/gün prednizolon ya da eşdeğerini alıyor olmak, HIV enfeksiyonu, primer ya da sekonder immün yetmezlik sendromu, kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu öyküsü)

### 3.2.2 Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmadan;

- Kan kültüründe polimikrobiyal üreme saptanan,
- Ayaktan takip edilen,
- Yoğun bakım ünitesinde takip edilen,
- Hastane veri sisteminde bilgilerine erişilemeyen hastalar dışlandı.

### 3.3 KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalara ait bilgilere hastane veri sisteminden ulaşıldı. Hasta takip formu oluşturularak elde edilen veriler kaydedildi. Her bir hastaya ait yaş, cinsiyet, hastane yatış tarihi, COVID-19 pandemisinden önce veya sonra hastaneye yatmış olması, eşlik eden hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar, demans, geçirilmiş miyokard infarktüsü, bağ doku hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, peptik ülser, hematolojik maligniteler, solid tümör varlığı, kronik karaciğer hastalığı, demans, HIV/AIDS veya diğer immünoşüpresif hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı) ve altta yatan diğer durumlar hasta formlarına kaydedildi. Hastaların yabancı cisim varlığı (ortopedik protez, kalp kapağı, endovasküler greft veya cihaz, santral venöz kateter, hemodiyaliz kateteri, dren, sonda), son üç ay içerisinde hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı kaydedildi. Vital bulguları (ateş, nabız, dakika solunum sayısı, tansiyon), takip edildiği klinik, kan kültürünün kaç şişe ürettiği, kaç saatte ürettiği, Gram pozitif kok üremesi öğrenildiğinde empirik tedavi başlanıp başlanmadığı, empirik tedavinin başlanma zamanı, başlanan empirik tedavinin uygunluğu kontrol edildi. Üreyen etkenin duyarlılığı, antibiyotik duyarlılığına göre tedavi değişikliği yapılıp yapılmadığı, antibiyotik değişikliğinin ne kadar süre içerisinde yapıldığı, etkin tedavi süresi, takip kan kültürlerinin alınması ve negatifleşme zamanı, yoğun bakım ihtiyacı gelişip gelişmediği, kan

kültürü üremesine eşlik eden farklı kültür üremeleri, bakteriyeminin kökeni, bakteriyeminin kaynağı (pnömoni, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE), kemik-eklem enfeksiyonu, enfektif endokardit, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, diğer enfeksiyonlar) değerlendirildi. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nden konsültasyon istenip istenmediği, Charlson komorbidite indeksi, Pitt bakteriyemi skoru, saptanan anormal görüntüleme bulguları, gelişen komplikasyonlar, laboratuvar parametreleri (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, albümin, C-reaktif protein, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, total bilirubin, laktat dehidrogenaz) kaydedildi. Sağkalım durumu (14 ve 28. günde), tedavi başarısızlığı olup olmadığı değerlendirildi.

Kan kültürü örnekleri kan kültürü izleme sistemlerinden sinyal alınması sonrasında Gram boyaması yapılarak %5 koyun kanlı agar, çikolatalı agar ve Mac-Conkey agara ekildi. Üreyen etkenin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığı VITEK-2 otomatize sistemiyle yapıldı.

Hastalığın ciddiyetini belirlemede Charlson komorbidite indeksi ve Pitt bakteriyemi skorları kullanıldı (92, 93). Hastalar kan kültüründe MSSA veya MRSA üremesine göre iki gruba ayrıldı; kaydedilen parametreleri karşılaştırılarak MRSA risk faktörleri araştırıldı. 14 ve 28. günde sağkalım ve ölüm durumlarına göre ayrıca gruplandırıldı; mortalite öngördürücüsü olan faktörler tespit edildi.

SAB ile ilişkili komplikasyon gelişip gelişmediği kaydedildi. Gelişen komplikasyonlar; apseler, enfektif endokardit, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, septik tromboflebit, embolik komplikasyonlar, spondilodiskit, osteomyelit, psoas apsesi, epidural apse olarak tanımlandı.

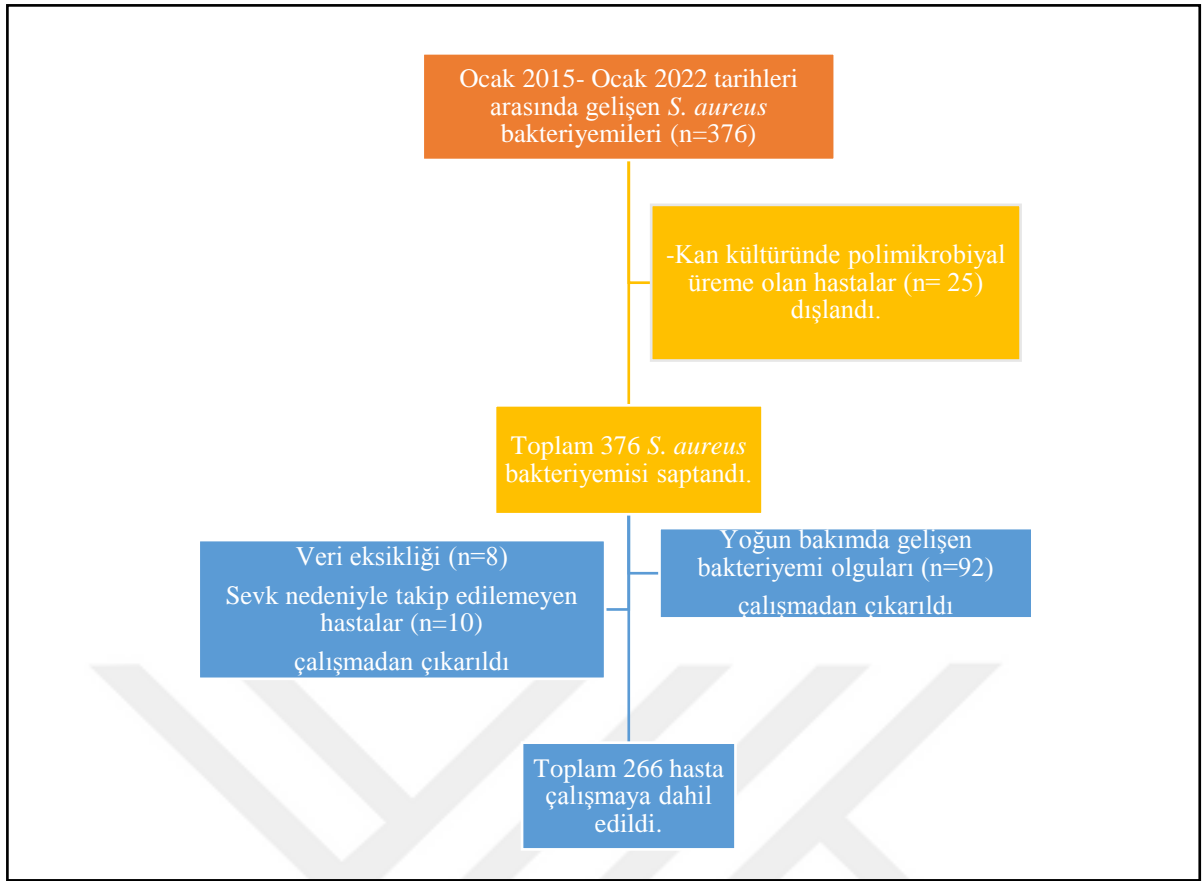
Başlanan empirik tedavi *S. aureus* izolatına *in vitro* aktivitesi olan bir antibiyotikse uygun empirik tedavi olarak değerlendirildi. Kan kültüründe üreyen *S. aureus* izolatının antibiyotik duyarlılığına bakıldı; kullanılan antibiyotik duyarlıysa uygun tedavi olarak değerlendirildi ve etkin tedavi süresi hesaplandı. Hiçbir antibiyotik tedavisi almamış hastalar ayrıca kaydedildi. Kan kültürü alınma zamanından antibiyotik başlanana kadar geçen süre kaydedilerek tedavideki gecikme değerlendirildi. Tedaviyi takiben 30 gün içinde ölüm, uygun tedavinin başlamasından >10 gün sonra kalıcı bakteriyemi veya tedavinin kesilmesinden sonraki 60 gün içinde bakteriyeminin nüksetmesi tedavi başarısızlığı olarak tanımlandı.

### **3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmada elde edilen veriler SPSS-25 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) programında analiz edilmiştir. Verilerin çözümlenmesinde frekans, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, 1 ve 3. çeyrekler gibi betimsel istatistiklerden faydalanıldı. Kategorik veri içerenler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Normal dağılımın varlığı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro Wilk, Kurtosis- Skewness testleri ve kutu grafiği (box plot) dağılımı ile incelendi. Kategorik değişkenlerin grup içi karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılırken, sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında gruplara düşen birim göz önünde bulunduruldu ve non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Bağımlı değişkenler olarak 14. gün, 28. gün mortaliteleri ve metisiline direnç varlığı alındı. Anlamlı çıkan sürekli veriler için alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analiziyle kesme noktaları belirlendi grafikleştirildi ve ileri analizlerde kullanıldı. Ölüm süresi verileriyle Kaplan Meier Testi yapıldı ve grafikleştirildi. En nihayetinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bağımsız değişkenlerle tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### **4. BULGULAR**

Ocak 2015- Ocak 2022 tarihleri arasında 376 hastada SAB saptandı. Polimikrobiyal üreme nedeniyle 25 hasta, veri eksikliği nedeniyle sekiz hasta, başka bir hastaneye sevk edildiği için takip edilemeyen 10 hasta çalışmadan çıkarıldı. Yoğun bakımda gelişen SAB saptanan 92 hasta da dışlandı. Toplamda 266 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).



**Şekil 1:** Çalışmadan dışlanma kriterlerinin akış şeması

Hastaların yatış yılı ve yattığı kliniklerin dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların yatış yılı ve takip edildiği kliniklere göre dağılımı

Parametre	Hasta sayısı, n (%)
<b>Yatış yılı</b>	
2015	24 (9)
2016	28 (10.5)
2017	36 (13.5)
2018	45 (16.9)
2019	24 (9)
2020	43 (16.2)
2021	63 (23.7)
2022	3 (1.2)
Pandemi öncesi dönem	170 (63.9)
Pandemi dönemi	96 (36.1)

Toplam	266 (100)
<b>Yattığı Klinik</b>	
İç Hastalıkları	137 (51.5)
Nefroloji	26 (9.8)
Gastroenteroloji	6 (2.3)
Nöroloji	12 (4.5)
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	32 (12)
Kardiyoloji	5 (1.9)
Dermatoloji	3 (1.1)
Ortopedi ve Travmatoloji	3 (1.1)
Genel Cerrahi	10 (3.8)
Beyin ve Sinir Cerrahisi	6 (2.3)
Kalp ve Damar Cerrahisi	0 (0)
Pandemi Kliniği	23 (8.6)
Diğer	3 (1.1)
Toplam	266 (100)

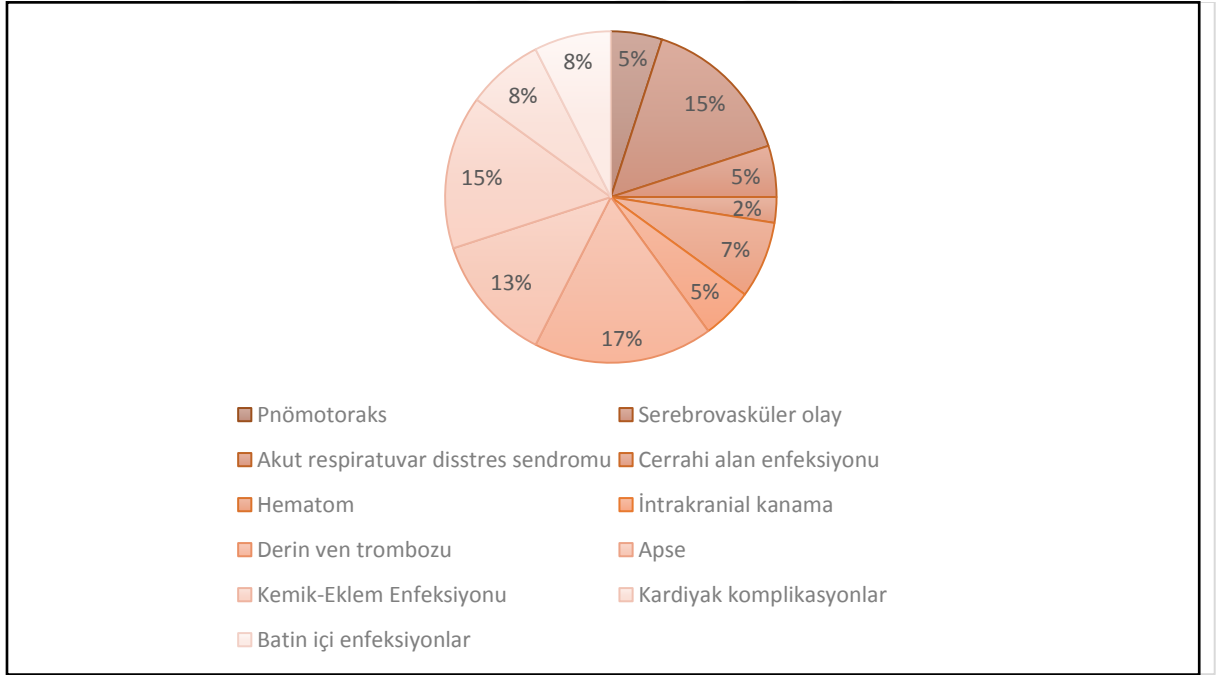
Çalışmaya dahil edilen hastaların 99 (%37.2)'u kadın, ortalama yaş 62 (48-72) yılı. Hastaların 239 (%89.8)'unda eşlik eden bir yandaş hastalık saptandı. En sık eşlik eden yandaş hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliğiydi (Tablo 2). Hastaların 40 (%15)'inde en az bir komplikasyon gelişti. Gelişen komplikasyonların dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Toplam 41 (%15.4) hasta ilk 14 günde, 60 (%23) hasta ise ilk 28 günde kaybedildi.

**Tablo 2:** Hastaların demografik verileri ve yandaş hastalıklarının dağılımı

Parametreler		Hasta sayısı, n (%)
Yaş, yıl	<50	72 (27)
	50-59	42 (15.8)
	60-69	68 (25.6)
	70-79	50 (18.8)
	>80	34 (12.8)
Cinsiyet	Erkek	167 (62.8)
	Kadın	99 (37.2)
Yandaş hastalık	Var	239 (89.8)
	Yok	27 (10.2)
Diyabetes mellitus	Var	104 (39)
	Yok	162 (61)
Hipertansiyon	Var	143 (53.7)
	Yok	123 (46.3)
Koroner arter hastalığı	Var	71 (26.7)
	Yok	195 (73.3)
KOAİ	Var	25 (9)
	Yok	241 (91)
Konjesif kalp yetmezliği	Var	51 (19.1)
	Yok	215 (80.9)
Periferik arter hastalığı	Var	10 (3.8)
	Yok	256 (96.2)
Serebrovasküler hastalık	Var	26 (9.8)
	Yok	240 (90.2)
Bağ doku hastalığı	Var	6 (2.2)
	Yok	260 (97.8)
Kronik böbrek yetmezliği	Var	102 (38.3)
	Yok	164 (61.7)
Lösemi	Var	6 (2.2)
	Yok	260 (97.8)

<b>Lenfoma</b>	Var	5 (1.9)
	Yok	261 (98.1)
<b>Solid tümör</b>	Var	34 (12.8)
	Yok	232 (87.2)
<b>Kronik karaciğer hastalığı</b>	Var	12 (4.6)
	Yok	254 (95.4)
<b>Komplikasyon gelişimi</b>	Var	40 (15)
	Yok	226 (85)
<b>14 gün içerisinde ölüm</b>	Var	41 (15.4)
	Yok	225 (84.6)
<b>28 gün içerisinde ölüm</b>	Var	60 (32.6)
	Yok	206 (77.4)

(KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)



**Şekil 2:** Hastalarda gelişen komplikasyonlar

#### 4.1 14 GÜNLÜK MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların 14 günlük mortalite ile ilişkili demografik verileri ve eşlik eden yandaş hastalıkları Tablo 3'te gösterilmiştir. Kadın cinsiyette 14 günlük mortalite (%21.2) erkek

cinsiyete göre daha yüksek bulundu ( $p=0.044$ ). Eşlik eden yandaş hastalıklar arasında mortaliteye etkili olduğu görülen bir hastalık yoktu (Tablo 3).

**Tablo 3:** 14 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

Parametreler, n (%)		Toplam	14. gün		
			Ölüm	Sağkalım	p değeri
Cinsiyet	Erkek	167	20 (48.8)	147 (65.3)	<b>0.044</b>
	Kadın	99	21 (51.2)	78 (34.7)	
Komorbidite	Var	239	40 (97.6)	199 (88.4)	0.075
	Yok	27	1 (2.4)	26 (11.6)	
Diyabetes mellitus	Var	104	20 (48.8)	84 (37.3)	0.167
	Yok	162	21 (51.2)	141 (62.7)	
Hipertansiyon	Var	143	26 (63.4)	117 (52)	0.177
	Yok	123	15 (36.6)	108 (48)	
Koroner arter hastalığı	Var	71	13 (31.7)	58 (25.8)	0.429
	Yok	195	28 (68.3)	167 (74.2)	
KOAHA	Var	25	1 (2.4)	24 (10.7)	0.097
	Yok	241	40 (97.6)	201 (89.3)	
Konjesif kalp yetmezliği	Var	51	12 (29.3)	39 (17.3)	0.074
	Yok	215	29 (70.7)	186 (82.7)	
Periferik arter hastalığı	Var	10	3 (7.3)	7 (3.1)	0.193
	Yok	256	38 (92.7)	218 (96.9)	
Serebrovasküler hastalık	Var	26	4 (9.8)	22 (9.8)	0.997
	Yok	240	37 (90.2)	203 (90.2)	
Bağ doku hastalığı	Var	6	2 (4.9)	4 (1.8)	0.219
	Yok	260	39 (95.1)	221 (98.2)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	102	21 (51.2)	81 (36)	0.065
	Yok	164	20 (48.8)	144 (64)	
Lösemi	Var	6	2 (4.9)	4 (1.8)	0.219

	Yok	260	39 (95.1)	221 (98.2)	
Lenfoma	Var	5	2 (4.9)	3 (1.3)	0.124
	Yok	261	39 (95.1)	222 (98.7)	
Solid tümör	Var	34	5 (12.2)	29 (12.9)	0.902
	Yok	232	36 (87.8)	196 (87.1)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	12	1 (2.4)	11 (4.9)	0.480
	Yok	254	40 (97.6)	214 (95.1)	

(KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)

Ölen hastalar sağkalan hastalara göre daha yaşlıydı ve bu fark anlamlı bulundu (69 ve 61,  $p=0.002$ ). Kan kültürü alınırken kaydedilen vital bulgular incelendiğinde, sistolik ve diyastolik kan basıncının ölen hastalarda daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.007$ ). Dakika solunum sayısı ( $p<0.001$ ) ve dakikadaki kalp tepe atımı ( $p=0.003$ ) ise ölen hastalarda sağ kalanlarla kıyaslandığında daha yüksekti (Tablo 4). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde lenfosit sayısı ( $p<0.001$ ) ve trombosit sayısı ( $p=0.006$ ) ölen hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. Bununla birlikte, kan üre azotu ( $p=0.013$ ), AST ( $p=0.003$ ), ALT ( $p=0.037$ ), LDH ( $p<0.001$ ) ve total bilirubin ( $p=0.046$ ) düzeyleri ölen hastalarda sağ kalanlara göre daha yüksek saptandı. CRP ve prokalsitonin düzeyleri her iki grup arasında benzerdi ( $p=0.983$ ,  $p=0.963$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin 14 günlük mortalite üzerine etkisi

Parametreler, ortanca (CAA)	Toplam	14. gün		
		Ölüm	Sağkalm	p değeri
Yaş, yıl	62 (48-73)	69 (60-77)	61 (46-72)	<b>0.002</b>
Ateş (°C)	37.8 (37-38.3)	37.2 (37-38.2)	37.8 (37-38.4)	0.317
Sistolik kan basıncı, mmHg	110 (100-120)	100 (90-120)	110 (100-120)	<b>0.007</b>
Diyastolik kan basıncı, mmHg	70(60-70)	60 (60-70)	70 (60-70)	<b>0.016</b>
Solunum sayısı/dk	20 (18-24)	24.5 (20-30)	20 (18-22)	<b>&lt;0.001</b>
Nabız/dk	90 (78-100)	100 (80-110)	89 (76-100)	<b>0.003</b>
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	11135 (7460-16530)	13730 (7960-18920)	10800 (7300-15610)	0.113
Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup>	9505 (5450-13900)	11930 (6140-17560)	9000 (5430-13630)	0.064

Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>	780 (550-1230)	560 (290-960)	830 (590-1290)	<0.001
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>	173 (120-242)	136 (111-178)	181 (122-250)	0.006
Hemoglobin gr/dl	9.8 (8.6-11.2)	9.6 (8.8-10.5)	9.8 (8.5-11.3)	0.437
Kan üre azotu	30 (14.5-55)	40 (20-62.5)	26.5 (13.5-50)	0.013
Kreatinin	1.5 (0.8-3.6)	1.6 (0.8-3.1)	1.5 (0.8-3.7)	0.963
AST, Ü/lt	25.5 (18-42)	32 (23-55)	25 (18-40)	0.003
ALT, Ü/lt	19.5 (12-36)	23 (16-43)	18 (11-34)	0.037
Albümin, g/lt	2.9 (2.5-3.3)	2.9 (2.5-3.3)	2.9 (2.5-3.3)	0.91
C-reaktif protein, mg/lt	128 (52-207)	113 (75-207)	128 (52-205)	0.983
Prokalsitonin, ug/lt	2 (0.4-7.3)	1.5 (0.4-9)	2 (0.4- 7.3)	0.963
LDH, Ü/lt	281 (223-383)	349 (258-598)	271 (220-354)	<0.001
Total bilirubin, mg/dl	0.7 (0.5-1.2)	0.9 (0.5-2.1)	0.7 (0.4-1.1)	0.046
Vankomisin MİK	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.876
Daptomisin MİK	0.5 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.5)	0.5 (0.3-1)	0.058

(ÇAA: Çeyrekler arası aralık, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, MİK: minimum inhibitör konsantrasyon)

Toplam 213 (%80.1) hastada altta yatan bir yatkinlaştırıcı durum mevcuttu. Santral venöz kateter varlığı, hemodiyaliz alıyor olma, son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı veya hastane yatışı, yabancı cisim varlığı, intravenöz madde kullanımı açısından hastalar karşılaştırıldığında ölenler ve sağkalanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Trakeostomisi bulunan 10 hastada 14 günlük mortalite trakeostomisi bulunmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.028) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastalarda altta yatan yatkinlaştırıcı durumların 14 günlük mortalite üzerine etkisi

Yatkinlaştırıcı durum, n (%)		Toplam	14. gün		
			Ölüm	Sağkalım	p değeri
Yatkinlaştırıcı durum	Var	213 (80.1)	37 (90.2)	176 (78.2)	0.076
	Yok	53 (19.9)	4 (9.8)	49 (21.8)	
Santral venöz kateter	Var	91 (34.2)	13 (31.7)	78 (34.7)	0.713

	Yok	175 (65.8)	28 (68.3)	147 (65.3)	
Hemodiyaliz kateteri olmayan santral kateter	Var	20 (7.5)	4 (9.8)	16 (7.1)	0.555
	Yok	246 (92.5)	37 (90.2)	209 (92.9)	
Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı	Var	13 (22.4)	45 (20)	58 (21.8)	0.094
	Yok	28 (13.5)	180 (80)	208 (78.2)	
Son üç ay içerisinde hastane yatışı	Var	135 (50.8)	23 (56.1)	112 (49.8)	0.456
	Yok	131 (49.2)	18 (43.9)	113 (50.2)	
Hemodiyaliz	Var	76 (28.6)	10 (24.4)	66 (29.3)	0.519
	Yok	190 (71.4)	31 (75.6)	159 (70.7)	
Yabancı cisim varlığı	Var	19 (7.1)	3 (7.3)	16 (7.1)	0.962
	Yok	247 (92.9)	38 (92.7)	209 (92.9)	
İmmünoşüpresyon	Var	40 (15)	6 (14.6)	34 (15.1)	0.937
	Yok	226 (85)	35 (85.4)	191 (84.9)	
Son üç ay içerisinde yoğun bakım öyküsü	Var	30 (11.3)	6 (14.6)	24 (10.7)	0.460
	Yok	236 (88.7)	35 (85.4)	201 (89.3)	
Trakeostomi varlığı	Var	10 (3.8)	4 (9.8)	6 (2.7)	<b>0.028</b>
	Yok	256 (96.2)	37 (90.2)	219 (97.3)	
İntravenöz madde kullanımı	Var	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.9)	0.545
	Yok	264 (99.2)	41 (100)	223 (99.1)	
Total parenteral nutrisyon	Var	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.9)	0.545
	Yok	264 (99.2)	41 (100)	223 (99.1)	
Üriner kateter varlığı	Var	35 (13.2)	7 (17.1)	28 (12.4)	0.420
	Yok	231 (86.8)	34 (82.9)	197 (87.6)	
Dren varlığı	Var	12 (4.5)	1 (2.4)	11 (4.9)	0.487
	Yok	254 (95.5)	40 (97.6)	214 (95.1)	

Metisiline dirençli *S. aureus* sıklığı %33.8 (n=90) olarak saptandı. Metisiline direncin 14 günlük mortaliteye etkisi olmadığı görüldü (p=0.138). Toplum kökenli bakteriyemi 57 (%33) hastada, TK-SBİ bakteriyemi 95 (%35.7) hastada, nozokomiyal bakteriyemi ise 114

(%42.9) hastada gelişmiş olup bakteriyemi kökeninin mortalite üzerine etkisi yoktu ( $p=0.650$ ) (Tablo 6). Toplam 233 (%87.6) hastaya empirik tedavi başlanmış, 188 (%80.7) hastada başlanan empirik tedavi uygun bulunmuştur. Takiplerinde 57 (%21.4) hastanın tedavisinde eskalasyon, 51 (%19.2) hastanın tedavisindeyse deeskalasyon yapılmıştır. Deeskalasyon yapılan hastalarda 14 günlük mortalite daha düşük bulundu ( $p=0.011$ ) (Tablo 6). Hastaların 161 (%69.1) 'i kan kültüründe üreme olması üzerine EHU konsültasyonu istenmiş; EHU tarafından değerlendirilen hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (48,7 ve 73,2,  $p=0.003$ ). Takip kontrol kan kültürleri alınan (19,5 ve 49,8,  $p<0.001$ ) ve ekokardiyografi yapılan (58,5 ve 77,5,  $p=0.011$ ) hastalarda mortalite daha düşüktü (Tablo 6). Santral venöz kateteri bulunan hastalardan üreme sonrası kateteri çekilenlerde mortalitenin kateteri çekilmeyenlere kıyasla daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.002$ ). İlk 14 günde ölen hastaların %41.4 ( $n=29$ )'ünde takibinde yoğun bakım ihtiyacı gelişti (Tablo 6).

**Tablo 6:** 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-1

Parametreler, n (%)		Toplam	14.gün		
			Ölüm	Sağkalm	p değeri
Etken	MSSA	176 (66.2)	23 (56.1)	153 (68)	0.138
	MRSA	90 (33.8)	18 (43.9)	72 (32)	
Bakteriyemi kökeni	Toplum	57 (33.3)	7 (17.1)	50 (22.2)	0.65
	TK-SBİ	95 (35.7)	14 (34.1)	81 (36)	
	Nozokomiyal	114 (42.9)	20 (48.8)	94 (41.8)	
Pandemi öncesi dönem	Var	170 (63.9)	24 (58.5)	146 (64.9)	0.436
	Yok	96 (36.1)	17 (41.5)	79 (35.1)	
Empirik tedavi	Var	233 (87.6)	34 (82.9)	199 (88.4)	0.324
	Yok	33 (12.4)	7 (17.1)	26 (11.6)	
Empirik tedavi uygunluğu	Var	188 (80.7)	24 (70.6)	164 (82.4)	0.106
	Yok	45 (19.3)	10 (29.4)	35 (17.6)	
Eskalasyon	Var	57 (21.4)	11 (26.8)	46 (20.4)	0.359
	Yok	209 (78.6)	30 (73.2)	179 (79.6)	
Deeskalasyon	Var	51 (19.2)	2 (4.9)	49 (21.8)	<b>0.011</b>
	Yok	215 (80.8)	39 (95.1)	176 (78.2)	

Etkene yönelik tedavi	Var	16 (6)	2 (4.9)	14 (6.2)	0.739
	Yok	250 (94)	39 (95.1)	211 (93.8)	
Hiç tedavi almamış	Var	17 (6.4)	5 (12.2)	12 (5.3)	0.099
	Yok	249 (93.6)	36 (87.8)	213 (94.7)	
Yoğun bakıma gidiş	Var	70 (26.3)	29 (70.7)	41 (18.2)	<0.001
	Yok	196 (73.7)	12 (29.3)	184 (81.8)	
Kan kültürü alınan gün EHU konsültasyonu	Var	156 (67)	21 (53.8)	135 (69.6)	0.056
	Yok	77 (33)	18 (46.2)	59 (30.4)	
Kan kültürü üredikten sonra EHU konsültasyonu	Var	161 (69.1)	19 (48.7)	142 (73.2)	0.003
	Yok	72 (30.9)	20 (51.3)	52 (26.8)	
Bakteriyemi kaynağı tespiti	Var	166 (62.4)	22 (53.7)	144 (64)	0.208
	Yok	100 (37.6)	19 (46.3)	81 (36)	
Bakteriyemi sırasında pnömoni	Var	53 (19.9)	11 (26.8)	42 (18.7)	0.228
	Yok	213 (80.1)	30 (73.2)	183 (81.3)	
Kateterle ilişkili KDE	Var	72 (27.1)	6 (14.6)	66 (29.3)	0.051
	Yok	194 (72.9)	35 (85.4)	159 (70.7)	
İnfektif endokardit	Var	19 (7.1)	5 (12.2)	14 (6.2)	0.172
	Yok	247 (92.9)	36 (87.8)	211 (93.8)	
Kemik-eklem enfeksiyonu	Var	7 (2.6)	1 (2.4)	6 (2.7)	0.933
	Yok	259 (97.4)	40 (97.6)	219 (97.3)	
Yumuşak doku enfeksiyonu	Var	37 (13.9)	4 (9.8)	33 (14.7)	0.403
	Yok	229 (86.1)	37 (90.2)	192 (85.3)	
Diğer	Var	16 (6)	2 (4.9)	14 (6.2)	0.739
	Yok	250 (94)	39 (95.1)	211 (93.8)	
Kateterin çekilmesi	Var	62 (68.1)	4 (30.8)	58 (74.4)	0.002
	Yok	29 (31.9)	9 (69.2)	20 (25.6)	
Kontrol kan kültürü	Var	120 (45.1)	8 (19.5)	112 (49.8)	<0.001

	Yok	146 (54.9)	33 (80.5)	113 (50.2)	
Ekokardiyografi	Var	198 (74.4)	24 (58.5)	174 (77.3)	<b>0.011</b>
	Yok	68 (25.6)	17 (41.5)	51 (22.7)	
Komplikasyon gelişimi	Var	43 (16.2)	10 (24.4)	33 (14.7)	0.119
	Yok	223 (83.8)	31 (75.6)	192 (85.3)	

(MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, TK-SBİ: Sağlık bakımıyla ilişkili toplumdaki kaynaklanan, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu)

Ölen hastaların ortanca yaşı 69 (60-77) yıl, sağ kalan hastaların ise 61 (46-72) yılıdır ( $p=0.002$ ). Modifiye Charlson komorbidite indeksi ve Pitt bakteriyemi skoru ölenlerde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Ölen hastaların bakteriyemi geliştikten sonra hastanede yatış süresi 6 (3-9) gün, etkin antibiyotik tedavi süresi ise 4 (2-7) gündü (Tablo 7).

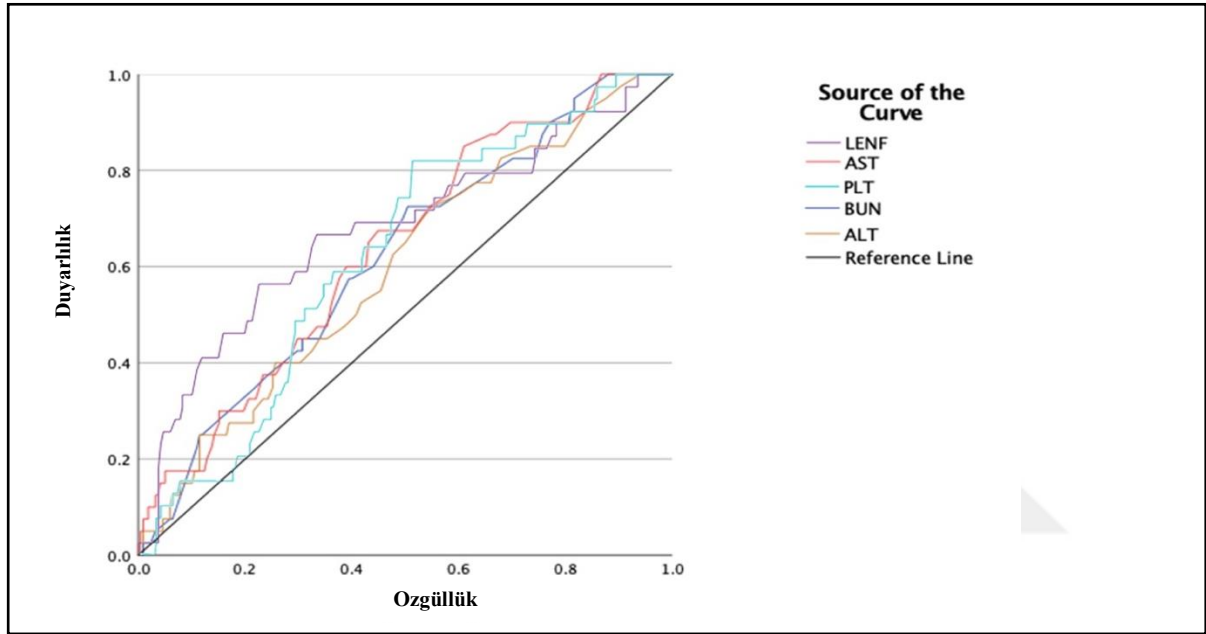
**Tablo 7:** 14 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-2

Parametreler, ortanca (ÇAA)	Toplam	14. gün		
		Ölüm	Sağkalım	p değeri
Yaş, yıl	62 (48-73)	69 (60-77)	61 (46-72)	<b>0.002</b>
Kan kültürü sinyal verme süresi, saat	18 (9-24)	16 (6-24)	18 (10-24)	0.662
Ampirik tedavi başlanma süresi, saat	4 (2-10)	6(2-8)	4 (2-10)	0.896
Empirik tedavi süresi, gün	7 (3-14)	3 (2-7)	7 (4-14)	<b>&lt;0.001</b>
Eskalasyon süresi, saat	71 (48-120)	56.5 (36-84)	72 (48-120)	0.302
Etkene yönelik tedavi, gün	4 (3-5)	7.5 (5-10)	4 (3-4)	0.083
Bakteriyemi öncesi hastane yatış süresi, gün	2.5 (0-7)	3 (1-10)	2 (0-7)	0.279
Bakteriyemi sonrası hastane yatış süresi, gün	14 (7-23)	6 (3-9)	16 (10-26)	<b>&lt;0.001</b>
Charlson komorbidite indeksi	4 (2-6)	6 (4-7)	4 (2-6)	<b>&lt;0.001</b>
Pitt bakteriyemi skoru	0 (0-1)	2 (0-3)	0 (0-0.5)	<b>&lt;0.001</b>
Qsofa skoru	0 (0-1)	1 (1-2)	0 (0-1)	<b>&lt;0.001</b>
EHU konsültasyonu, gün	3 (2-5)	3 (1-3)	3 (2-5)	0.064
Kateter çekilme günü	3 (1-5)	2 (1.5-2.5)	3 (1-5)	0.343

Kültür negatifleşme süresi, gün	5 (3-7.5)	4 (3-5.5)	5 (3.5-8)	0.236
Etkin tedavi süresi, gün	14 (7-20)	4 (2-7)	14 (10-21)	<0.001

(CAA: Çeyrekler arası aralık, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı)

Laboratuvar parametrelerinin (lenfosit sayısı, trombosit sayısı, AST, ALT, kan üre azotu) kötü prognozu tahmin etme gücü Şekil 3 ve Tablo 8’de belirtilmiştir.



**Şekil 3:** 14 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

(LENF: Lenfosit, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit sayısı ALT: Alanin aminotransferaz)

**Tablo 8:** 14 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

Parametreler	EAA	Sınır değeri	p değeri	%95 GA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Lenfosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.679	665	<0.001	0.221-0.420	66.7	66.8
AST, Ü/lt	0.637	26.5	0.006	0.275-0.451	67.5	55

Trombosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.627	185.500	<b>0.012</b>	0.287-0.459	82.1	48.9
Kan üre azotu, Ü/lit	0.620	26.5	<b>0.016</b>	0.290-0.470	72.5	49.5
ALT, Ü/lit	0.596	17.5	0.053	0.311-0.497	70	46.8

(EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

14 günlük mortalite için yapılan tek değişkenli analizde ALT düzeyi (p=0.299) dışındaki parametrelerin istatistiksel anlamlı olarak mortaliteye etkisi olduğu görüldü (Tablo 9).

**Tablo 9:** 14 günlük mortalite için tek değişkenli analiz

14 gün			
Parametreler	Tek değişkenli analiz		
	OO	%95 GA	p değeri
Yaş, yıl	1.036	1013-1.060	<b>0.002</b>
Cinsiyet, kadın	1.908	1.011-3.875	<b>0.046</b>
Kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu	2.873	1.422-5.813	<b>0.003</b>
Kateter çekilmesi	6.535	1.876- 23.809	<b>0.004</b>
Modifiye Charlson komorbidite indeksi	1.236	1.086-1406	<b>0.001</b>
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>	0.994	0.990- 0.998	<b>0.006</b>
Pitt bakteriyemi skoru	2.145	0.355-0.611	<b>&lt;0.001</b>
LDH, Ü/lit	1.003	1.001-1.004	<b>0.001</b>
ALT, Ü/lit	1.001	0.999-1.004	0.299
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>	0.999	0.998-1.000	<b>0.006</b>
Tansiyon, sistolik	0.973	0.954-0.993	<b>0.008</b>
Nabız/dk	1.027	1.011-1.044	<b>0.001</b>
Dakika solunum sayısı	1.162	1.097-1233	<b>&lt;0.001</b>

(OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

Tek değişkenli analiz sonucunda mortaliteye anlamlı etkisi olduğu saptanan parametrelerle çok değişkenli analiz modellemeleri yapıldı. Yapılan korelasyon analizi sonrasında modellemeler için parametreler belirlendi (Tablo 10). Model 1 ile yapılan çok

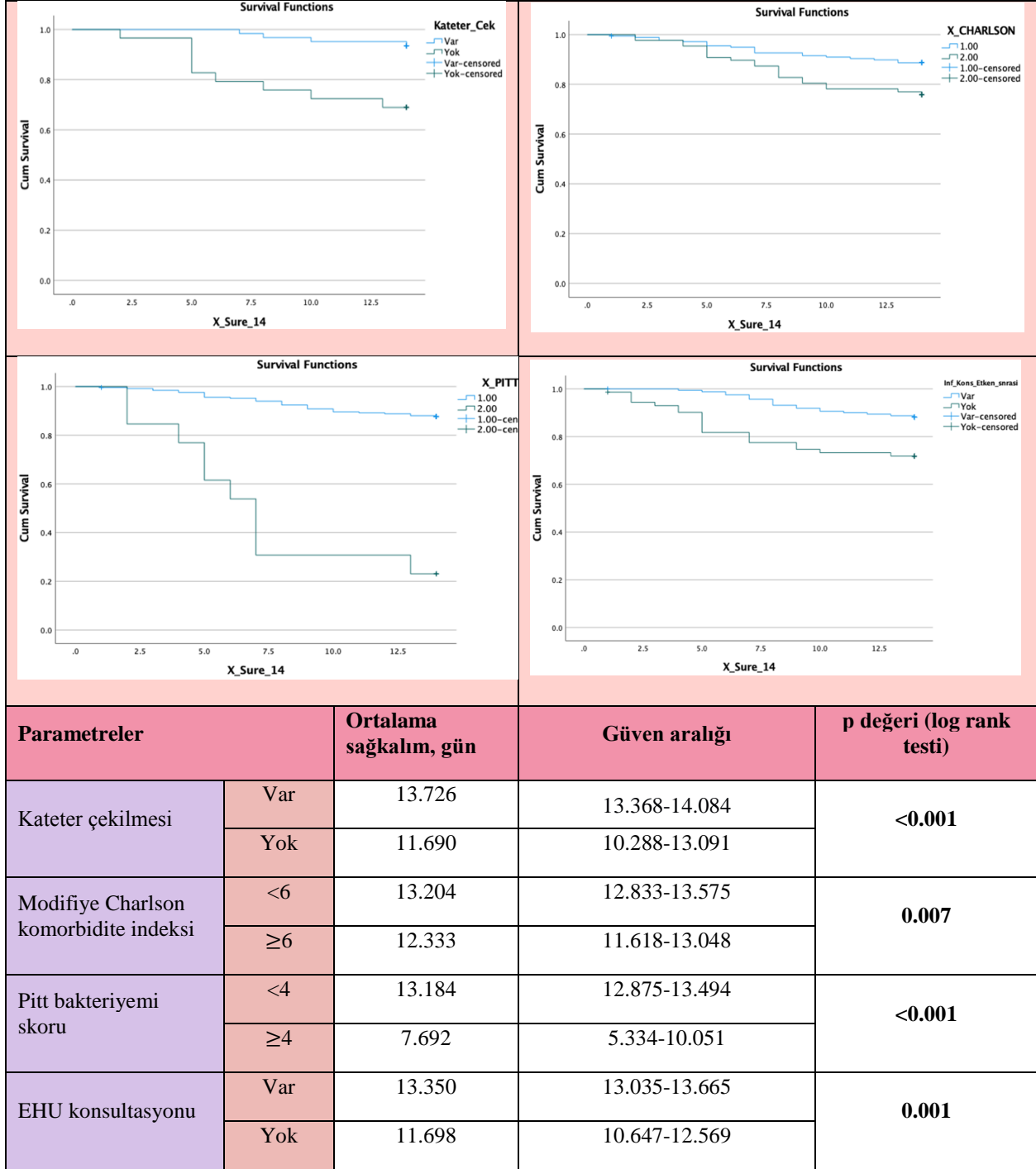
değişkenli analizde kan kültüründe üreme olduğunda hastaların EHU tarafından değerlendirilmesinin mortaliteyi azalttığı görüldü (p=0.015). Model 2 ile yapılan çok değişkenli analizde de yine EHU değerlendirmesinin mortalitede azalma sağladığı saptandı. Model 3 ile yapılan analizdeyse Modifiye Charlson komorbidite indeksinin mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü (p=0.049) (Tablo 10).

**Tablo 10:** 14 günlük mortalite için yapılan çok değişkenli analiz modelleri

Parametreler	14 gün											
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz								
	OO	%95 GA	p değeri	Model 1			Model 2			Model 3		
OO				%95 GA	p değeri	OO	%95 GA	p değeri	OO	%95 GA	p değeri	
Yaş, yıl	1.036	1013-1.060	<b>0.002</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cinsiyet, kadın	1.908	1.011-3.875	<b>0.046</b>									
Kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu	2.873	1.422-5.813	<b>0.003</b>	6.289	1.420-27.777	<b>0.015</b>	5.586	1.138-27.027	<b>0.034</b>	4.184	0.973-17.857	0.054
Kateter çekilmesi	6.535	1.876-23.809	<b>0.004</b>							3.448	0.821-14.492	0.091
Modifiye Charlson komorbidite indeksi	1.236	1.086-1.406	<b>0.001</b>	1.398	0.988-1.980	0.058	1.410	0.989-2.012	0.057	1.379	1.002-1.901	<b>0.05</b>
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>	0.994	0.990-0.998	<b>0.006</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pitt bakteriyemi skoru	2.145	0.355-0.611	<b>&lt;0.001</b>									
LDH, Ü/lt	1.003	1.001-1.004	<b>0.001</b>	-	-	-	1.004	1.000-1.008	0.065	-	-	-
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>	0.999	0.998-1.000	<b>0.006</b>	0.998	0.995-1.000	0.063	0.998	0.995-1.000	0.078	-	-	-
Tansiyon, sistolik	0.973	0.954-0.993	<b>0.008</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nabız/dk	1.027	1.011-1.044	<b>0.001</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dakika solunum sayısı	1.162	1.097-1.233	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Model 1: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, Modifiye Charlson komorbidite indeksi, lenfosit sayısı												
Model 2: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, modifiye Charlson komorbidite indeksi, lenfosit sayısı, LDH												
Model 3: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, modifiye Charlson komorbidite indeksi												

(OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

14 günlük Kaplan Meier sağkalım oranlarının kateteri olan hastalarda bakteriyemi sonrası kateteri çekilenlerin çekilmeyenlere göre önemli ölçüde farklı olduğu gösterildi ( $p<0.001$ , log rank testi). EHU tarafından değerlendirilen hastaların sağkalım oranları da değerlendirilmeyenlere kıyasla anlamlı derecede farklıydı ( $p:0.001$ , log rank testi). Pitt bakteriyemi skoru  $\geq 4$  olanların sağkalım oranı düşüktü ( $p<0.001$ , log rank testi) (Şekil 4).



Şekil 4: 14 günlük mortalite değerlendirmesi için yapılan sağkalım analizi

## 4.2 28 GÜNLÜK MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların demografik verileri ve eşlik eden yandaş hastalıkları Tablo 11’de gösterilmiştir. Kadın cinsiyette mortalite (%29.3) erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p=0.043$ ). Hastalarda en az bir yandaş hastalığın eşlik etmesi ( $p=0.047$ ), koroner arter hastalığı ( $p=0.047$ ) ve konjestif kalp yetmezliği ( $p=0.015$ ) varlığı 28 günlük mortalite ile ilişkiliydi (Tablo 11).

**Tablo 11:** 28 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

Parametreler, n (%)		Toplam	28. gün		
			Ölüm	Sağkalım	p değeri
Cinsiyet	Erkek	167	31 (51.7)	136 (66)	<b>0.043</b>
	Kadın	99	29 (48.3)	70 (34)	
Komorbidite	Var	239	58 (96.7)	181 (87.9)	<b>0.047</b>
	Yok	27	2 (3.3)	25 (12.1)	
Diyabetes mellitus	Var	104	29 (48.3)	75 (36.4)	0.095
	Yok	162	31 (51.7)	131 (63.6)	
Hipertansiyon	Var	143	38 (63.3)	105 (51)	0.09
	Yok	123	22 (36.7)	101 (49)	
Koroner arter hastalığı	Var	71	22 (36.7)	49 (23.8)	<b>0.047</b>
	Yok	195	38 (63.3)	157 (76.2)	
KOAİ	Var	25	3 (5)	22 (10.7)	0.184
	Yok	241	57 (95)	184 (89.3)	
Konjestif kalp yetmezliği	Var	51	18 (30)	33 (16)	<b>0.015</b>
	Yok	215	42 (70)	173 (84)	
Periferik arter hastalığı	Var	10	3 (5)	7 (3.4)	0.566
	Yok	256	57 (95)	199 (96.6)	
Serebrovasküler hastalık	Var	26	6 (10)	20 (9.7)	0.946
	Yok	240	54 (90)	186 (90.3)	
Bağ doku hastalığı	Var	6	3 (5)	3 (1.5)	0.104

	Yok	260	57 (95)	203 (98.5)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	102	26 (43.3)	76 (36.9)	0.366
	Yok	164	34 (56.7)	130 (63.1)	
Lösemi	Var	6	3 (5)	3 (1.5)	0.104
	Yok	260	57 (95)	203 (98.5)	
Lenfoma	Var	5	2 (3.3)	3 (1.5)	0.346
	Yok	261	58 (96.7)	203 (98.5)	
Solid tümör	Var	34	7 (11.7)	27 (13.1)	0.768
	Yok	232	53 (88.3)	179 (86.9)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	12	2 (3.3)	10 (4.9)	0.617
	Yok	254	58 (96.7)	196 (95.1)	

(KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı)

Ölen hastalar sağ kalanlarla kıyaslandığında daha yaşlıydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (69,5 ve 60,  $p<0.001$ ). Kan kültürü alınırken kaydedilen vital bulgular incelendiğinde sistolik kan basıncı ölen hastalarda sağ kalanlara göre daha düşüktü ( $p=0.016$ ). Dakika solunum sayısı ( $p<0.001$ ) ve dakikadaki kalp tepe atımı ( $p=0.027$ ) ise ölen hastalarda daha yüksekti (Tablo 12). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ölen hastaların lenfosit sayısı ( $p<0.001$ ) ve trombosit sayısı (0.006) sağ kalanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulundu. Kan üre azotu ( $p=0.001$ ), AST ( $p=0.001$ ), ALT ( $p=0.019$ ), LDH ( $p<0.001$ ) ve total bilirubin ( $p=0.006$ ) düzeyleri ise sağkalanlara göre daha yüksekti (Tablo 12).

**Tablo 12:** Vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin 28 günlük mortalite üzerine etkisi

Parametreler, ortanca (ÇAA)	Toplam	28. gün		
		Ölüm	Sağkalm	P değeri
Yaş	62 (48-73)	69.5 (62-78.5)	60 (44-71)	<0.001
Ateş (°C)	37.8 (37-38.3)	37.4 (37-38.3)	37.8 (37-38.4)	0.324
Sistolik kan basıncı, mmHg	110 (100-120)	100 (90-120)	110 (100-120)	0.016
Diyastolik kan basıncı, mmHg	70(60-70)	67.5 (60-70)	70 (60-70)	0.057
Solunum sayısı/dk	20 (18-24)	24 (20-30)	20 (18-20)	<0.001

Nabız/dk	90 (78-100)	100 (79-110)	89 (77-100)	<b>0.027</b>
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	11135 (7460-16530)	13125 (7615-18240)	10800 (7300-15500)	0.207
Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup>	9505 (5450-13900)	11310 (5430-15770)	9000 (5470-13520)	0.148
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>	780 (550-1230)	590 (380-960)	850 (590-1310)	<b>&lt;0.001</b>
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>	173 (120-242)	141 (101-215)	181 (127-252)	<b>0.006</b>
Hemoglobin gr/dl	9.8 (8.6-11.2)	9.6 (8.6-10.6)	9.8 (8.6-11.3)	0.208
Kan üre azotu	30 (14.5-55)	40 (20-60)	25 (12-50)	<b>0.001</b>
Kreatinin	1.5 (0.8-3.6)	1.6 (0.8-2.9)	1.5 (0.8-4.1)	0.865
AST, Ü/lt	25.5 (18-42)	32.5 (22-53.5)	24 (17-38)	<b>0.001</b>
ALT, Ü/lt	19.5 (12-36)	22.5 (16-39.5)	18 (11-32)	<b>0.019</b>
Albümin, g/lt	2.9 (2.5-3.3)	2.8 (2.5-3.3)	3 (2.5-3.3)	0.244
C-reaktif protein, mg/lt	128 (52-207)	127 (67-230)	128 (51-199)	0.613
Prokalsitonin, ug/lt	2 (0.4-7.3)	2.6 (0.4-9.6)	1.3 (0.4-7.1)	0.358
LDH, Ü/lt	281 (223-383)	346 (254-590)	271 (220-343)	<b>&lt;0.001</b>
Total bilirubin, mg/dl	0.7 (0.5-1.2)	1 (0.6-2.1)	0.7 (0.4-1)	<b>0.006</b>
Vankomisin MİK	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.818
Daptomisin MİK	0.5 (0.3-1)	0.5 (0.3-0.5)	0.5 (0.3-1)	0.118

(ÇAA: Çeyrekler arası aralık AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon)

Hastalara ait predispozan durumlar Tablo 13'te gösterilmiştir. Predispozan durumlar içerisinde trakeostomi ( $p<0.001$ ) ve üriner kateter varlığı 28 günlük mortalite ( $p=0.027$ ) için birer risk faktörüdür.

**Tablo 13:** Hastalarda altta yatan predispozan durumların 28 günlük mortalite üzerine etkisi

Predispozan durum, n (%)		Toplam	28. gün		
			Ölüm	Sağkalım	p değeri
SVK	Var	91 (34.2)	19 (31.7)	72 (35)	0.636
	Yok	175 (65.8)	41 (68.3)	134 (65)	
	Var	20 (7.5)	6 (10)	14 (6.8)	0.408

Hemodiyaliz kateteri olmayan santral kateter	Yok	246 (92.5)	54 (90)	192 (93.2)	
Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı	Var	13 (22.4)	17 (28.3)	41 (19.9)	0.164
	Yok	28 (13.5)	43 (71.7)	165 (80.1)	
Antibiyotik altında gelişen bakteriyemi	Var	14 (5.3)	7 (11.7)	7 (3.4)	<b>0.012</b>
	Yok	252 (94.7)	53 (88.3)	199 (96.6)	
Son üç ay içerisinde hastane yatışı	Var	135 (50.8)	37 (61.7)	98 (47.6)	0.054
	Yok	131 (49.2)	23 (38.3)	108 (52.4)	
Hemodiyaliz	Var	76 (28.6)	13 (21.7)	63 (30.6)	0.178
	Yok	190 (71.4)	47 (78.3)	143 (69.4)	
Yabancı cisim varlığı	Var	19 (7.1)	7 (11.7)	12 (5.8)	0.122
	Yok	247 (92.9)	53 (88.3)	194 (94.2)	
İmmünoşüpresyon	Var	40 (15)	10 (16.7)	30 (14.6)	0.688
	Yok	226 (85)	50 (83.3)	176 (85.4)	
Son üç ay içerisinde yoğun bakım öyküsü	Var	30 (11.3)	8 (13.3)	22 (10.7)	0.567
	Yok	236 (88.7)	52 (86.7)	184 (89.3)	
Trakeostomi varlığı	Var	10 (3.8)	7 (11.7)	3 (1.5)	<b>&lt;0.001</b>
	Yok	256 (96.2)	53 (88.3)	203 (98.5)	
İntravenöz madde kullanımı	Var	2 (0.8)	0 (0)	2 (1)	0.444
	Yok	264 (99.2)	60 (100)	204 (99)	
Total parenteral nutrisyon	Var	2 (0.8)	0 (0)	2 (1)	0.444
	Yok	264 (99.2)	60 (100)	204 (99)	
Üriner kateter varlığı	Var	35 (13.2)	13 (21.7)	22 (10.7)	<b>0.027</b>
	Yok	231 (86.8)	47 (78.3)	184 (89.3)	
Dren varlığı	Var	12 (4.5)	1 (1.7)	11 (5.3)	0.228
	Yok	254 (95.5)	59 (98.3)	195 (94.7)	

(SVK: Santral venöz kateter)

Metisiline direncin ( $p=0.077$ ) ve bakteriyemi kökeninin ( $p=0.576$ ) 28 günlük mortaliteyle ilişkili olmadığı görüldü (Tablo 14). Takiplerinde 57 (%21.4) hastanın tedavisinde eskalasyon, 51 (%19.2) hastanın tedavisindeyse deeskalasyon yapılmıştır. Eskalasyon yapılan

hastalarda 28 günlük mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.004$ ). Deeskalasyon yapılan hastalarda 28 günlük mortalite daha düşük bulundu ( $p=0.002$ ) (Tablo 14). Hastaların 161'i (%69.1) kan kültüründe üreme olması üzerine EHU konsültasyonu istenmiş; EHU tarafından değerlendirilen hastalarda mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (57.1 ve 72.9,  $p=0.026$ ). Kontrol kan kültürleri alınan (33.3 ve 48.5,  $p=0.037$ ) ve ekokardiyografi yapılan (61.7 ve 78.2,  $p=0.010$ ) hastalarda mortalite daha düşüktü (Tablo 14). Santral venöz kateteri bulunan hastalardan üreme sonrası kateteri çekilenlerde mortalite daha düşük bulundu ( $p=0.006$ ). Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ( $p=0.039$ ) ve infektif endokardit ( $p=0.001$ ) tanısı konan hastalarda 28 günlük mortalite anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 14). İlk 28 günde ölen hastaların %68.6'sında ( $n=48$ ) yoğun bakım ihtiyacı gelişti.

**Tablo 14:** 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-1

Parametreler, n (%)		Toplam	28.gün		
			Ölüm	Sağkalım	p değeri
Etken	MSSA	176 (66.2)	34 (56.7)	142 (68.9)	0.077
	MRSA	90 (33.8)	26 (43.3)	64 (31.1)	
Bakteriyemi kökeni	Toplum	57 (33.3)	10 (16.7)	47 (22.8)	0.576
	TK-SBİ	95 (35.7)	22 (36.7)	73 (35.4)	
	Nozokomiyal	114 (42.9)	28 (46.7)	86 (41.7)	
Pandemi öncesi dönem	Var	170 (63.9)	37 (61.7)	133 (64.6)	0.680
	Yok	96 (36.1)	23 (38.3)	73 (35.4)	
Empirik tedavi	Var	233 (87.6)	50 (83.3)	183 (88.8)	0.255
	Yok	33 (12.4)	10 (16.7)	23 (11.2)	
Empirik tedavi uygunluğu	Var	188 (80.7)	36 (72)	152 (83.1)	0.079
	Yok	45 (19.3)	14 (28)	31 (16.9)	
Eskalasyon	Var	57 (21.4)	21 (35)	36 (17.5)	0.004
	Yok	209 (78.6)	39 (65)	170 (82.5)	
Deeskalasyon	Var	51 (19.2)	3 (5)	48 (23.3)	0.002
	Yok	215 (80.8)	57 (95)	158 (76.7)	
Etkene yönelik tedavi	Var	16 (6)	4 (6.7)	12 (5.8)	0.809
	Yok	250 (94)	56 (93.3)	194 (94.2)	
	Var	17 (6.4)	6 (10)	11 (5.3)	0.194

Hiç tedavi almamış	Yok	249 (93.6)	54 (90)	195 (94.7)	
Yoğun bakıma gidiş	Var	70 (26.3)	48 (80)	22 (10.7)	<b>&lt;0.001</b>
	Yok	196 (73.7)	12 (20)	184 (89.3)	
Kan kültürü alınan gün EHU konsültasyonu	Var	156 (67)	34 (60.7)	122 (68.9)	0.254
	Yok	77 (33)	22 (39.3)	55 (31.1)	
Kan kültürü üredikten sonra EHU konsültasyonu	Var	161 (69.1)	32 (57.1)	129 (72.9)	<b>0.026</b>
	Yok	72 (30.9)	24 (42.9)	48 (27.1)	
Bakteriyemi kaynağı tespiti	Var	166 (62.4)	34 (56.7)	132 (64.1)	0.296
	Yok	100 (37.6)	26 (43.3)	74 (35.9)	
Bakteriyemi sırasında pnömoni	Var	53 (19.9)	17 (28.3)	36 (17.5)	0.063
	Yok	213 (80.1)	43 (71.7)	170 (82.5)	
Kateterle ilişkili KDE	Var	72 (27.1)	10 (16.7)	62 (30.1)	<b>0.039</b>
	Yok	194 (72.9)	50 (83.3)	144 (69.9)	
Enfektif endokardit	Var	19 (7.1)	10 (16.7)	9 (4.4)	<b>0.001</b>
	Yok	247 (92.9)	50 (83.3)	197 (95.6)	
Kemik-eklem enfeksiyonu	Var	7 (2.6)	1 (1.7)	6 (2.9)	0.596
	Yok	259 (97.4)	59 (98.3)	200 (97.1)	
Yumuşak doku enfeksiyonu	Var	37 (13.9)	5 (8.3)	32 (15.5)	0.156
	Yok	229 (86.1)	55 (91.7)	174 (84.5)	
Diğer	Var	16 (6)	2 (3.3)	14 (6.8)	0.321
	Yok	250 (94)	58 (96.7)	192 (93.2)	
Kateterin çekilmesi	Var	62 (68.1)	8 (42.1)	54 (75)	<b>0.006</b>
	Yok	29 (31.9)	11 (57.9)	18 (25)	
Kontrol kan kültürü	Var	120 (45.1)	20 (33.3)	100 (48.5)	<b>0.037</b>
	Yok	146 (54.9)	40 (66.7)	106 (51.5)	
Ekokardiyografi	Var	198 (74.4)	37 (61.7)	161 (78.2)	<b>0.010</b>
	Yok	68 (25.6)	23 (38.3)	45 (21.8)	
Komplikasyon gelişimi	Var	43 (16.2)	15 (25)	28 (13.6)	<b>0.035</b>
	Yok	223 (83.8)	45 (75)	178 (86.4)	

(MRSA: Jetisiline dirençli *S. aureus*, MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, TK-SBİ: Sağlık bakımıyla ilişkili toplumdaki kaynaklanan, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu)

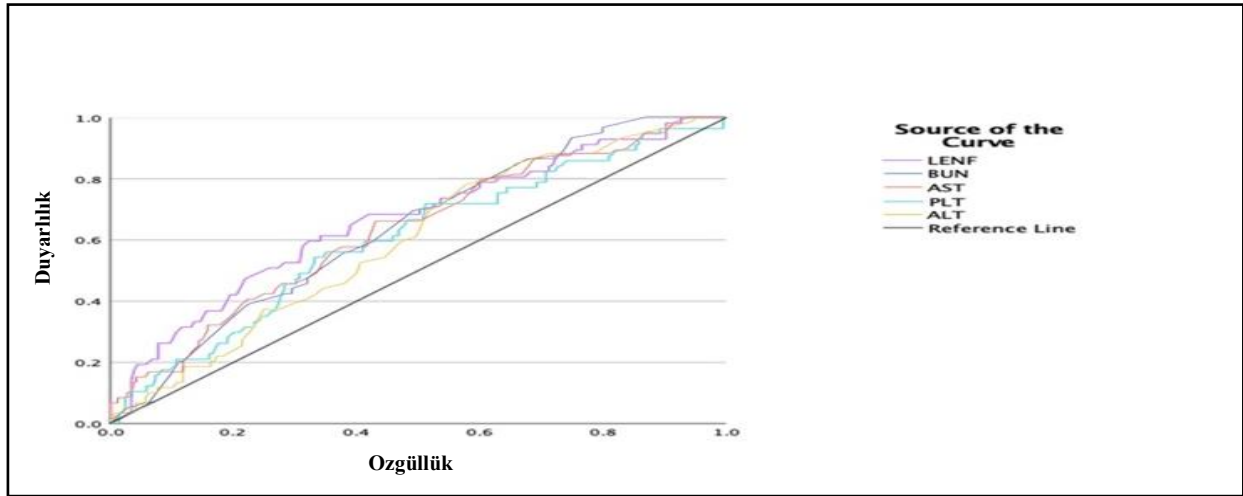
Hastalarda 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde ölenlerde ortanca yaş 69.5 (62-78.5) yıl, sağkalanlarda 60 (44-71) yıldır ( $p<0.001$ ). Modifiye Charlson komorbidite indeksi ve Pitt bakteriyemi skoru ölenlerde daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Ölen hastaların bakteriyemi geliştikten sonra hastanede yatış süresi 8.5 (4-15) gün, etkin antibiyotik tedavi süresi yedi (3-13.5) gündü (Tablo 15).

**Tablo 15:** 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler-2

Parametreler, ortanca (ÇAA)	Toplam	28. gün		
		Ölüm	Sağkalım	p değeri
Yaş, yıl	62 (48-73)	69.5 (62-78.5)	60 (44-71)	<0.001
Alınan kan kültürü sayısı, şişe	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.257
Kan kültürü sinyal verme süresi, saat	18 (9-24)	16 (8-24)	18 (10-24)	0.557
Empirik tedavi başlanma süresi, saat	4 (2-10)	4 (2-8)	4 (2-10)	0.741
Empirik tedavi süresi, gün	7 (3-14)	4 (2-8)	7 (4-14)	<0.001
Eskalasyon süresi, saat	71 (48-120)	56.5 (40-96)	72 (48-130)	0.366
Etkene yönelik tedavi, gün	4 (3-5)	5 (4-7.5)	4 (3-4)	0.182
Bakteriyemi öncesi hastane yatış süresi, gün	2.5 (0-7)	3 (1-9.5)	2 (0-7)	0.388
Bakteriyemi sonrası hastane yatış süresi, gün	14 (7-23)	8.5 (4-15)	14 (9-26)	<0.001
Charlson komorbidite indeksi	4 (2-6)	5 (4-6.5)	4 (2-6)	<0.001
Pitt bakteriyemi skoru	0 (0-1)	2 (0-3)	0 (0-0)	<0.001
Qsofa skoru	0 (0-1)	1 (1-2)	0 (0-1)	<0.001
EHU konsültasyonu, gün	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-5)	0.469
Kateter çekilme günü	3 (1-5)	2.5 (1.5-4)	3 (1-5)	0.765
Kültür negatifleşme süresi, gün	5 (3-7.5)	6 (3.5-9.5)	5 (3-7)	0.376
Etkin tedavi süresi, gün	14 (7-20)	7 (3-13.5)	14 (10-21)	<0.001

(ÇAA: Çeyrekler arası aralık, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı)

Laboratuvar parametrelerinin (lenfosit sayısı, trombosit sayısı, AST, ALT, kan üre azotu) kötü prognozu tahmin etme gücü Şekil 5 ve Tablo 16 belirtilmiştir.



**Şekil 5:** 28 günde ölen ve ölmeyen hastaların demografik verilerinin ve yandaş hastalıklarının karşılaştırılması

(LENF: Lenfosit, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, PLT: Trombosit sayısı ALT: Alanin aminotransferaz)

**Tablo 16:** 28 günlük mortalitede laboratuvar parametrelerinin kötü prognoz için ROC analizi ile değerlendirilmesi

Parametreler	EAA	Sınır değeri	p değeri	%95 GA	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Lenfosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.663	665	<0.001	0.256-0.419	59.6	67.8
Kan üre azotu, Ü/lit	0.633	26.5	0.002	0.292-0.442	69.5	50.8
AST, Ü/lit	0.630	26.5	0.002	0.290-0.450	66.1	56.8
Trombosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.604	153.500	0.016	0.313-0.479	56.1	64.9
ALT, Ü/lit	0.596	17.5	0.026	0.327-0.482	69.5	48.2

(EAA: eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

28 günlük mortalite için yapılan tek değişkenli analizde ALT düzeyi (p=0.493) dışındaki parametreler istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 17).

**Tablo 17:** 28 günlük mortalite için tek değişkenli analiz

28 gün			
Parametreler	Tek değişkenli analiz		
	OO	%95 GA	p değeri
Yaş, yıl	1.046	0.936-0.937	<0.001
Cinsiyet, kadın	1.818	1.015-3.257	0.044
Kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu	2.873	1.422- 5.813	0.003
Kateter çekilmesi	4.132	1.434-11.904	0.009
Modifiye Charlson komorbidite indeksi	1.228	1.096-1.375	<0.001
Trombosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.996	0.993-1.000	0.024
Pitt bakteriyemi skoru	2.164	1.658-2.816	<0.001
Üriner kateter varlığı	2.313	1.085-4.931	0.030
Enfektif endokardit	4.378	1.689-11.348	0.002
LDH, Ü/lt	1.003	1.002-1.005	<0.001
ALT, Ü/lt	1.001	0.998-1.000	0.493
Lenfosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.999	0.998-1.000	0.002
Tansiyon, sistolik	0.979	0.962-0.996	0.017
Nabız/dk	1.018	1.002-1.004	0.014
Dakika solunum sayısı	1.179	1.113-1.250	<0.001

(OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

Tek değişkenli analiz sonucunda mortaliteye anlamlı etkisi olduğu saptanan parametrelerle çok değişkenli analiz modellemeleri yapıldı. Yapılan korelasyon analizi sonrasında modellemeler için parametreler belirlendi (Tablo 18). Model 1 ile yapılan çok değişkenli analizde kan kültüründe üreme olduğunda hastaların EHU tarafından değerlendirilmesinin mortaliteyi azalttığı görüldü (p=0.006). Ayrıca Modifiye Charlson

komorbidite indeksinin mortaliteyle ilişkisi saptandı (p=0.011). Model 2 ile yapılan çok değişkenli analizde de yine EHU değerlendirmesinin mortalitede azalma sağladığı görüldü (p=0.034). Modifiye Charlson komorbidite indeksi ve LDH düzeyi mortaliteyle ilişkiliydi (p=0.006, p=0.048). Model 3 ile yapılan analizde de Modifiye Charlson komorbidite indeksinin mortaliteyle ilişkili olduğu bulundu (p=0.008). EHU değerlendirmesinin bu modelde de mortaliteyi azalttığı saptandı (p=0.009) (Tablo 18).

**Tablo 18:** 28 günlük mortalite için yapılan çok değişkenli analiz modelleri

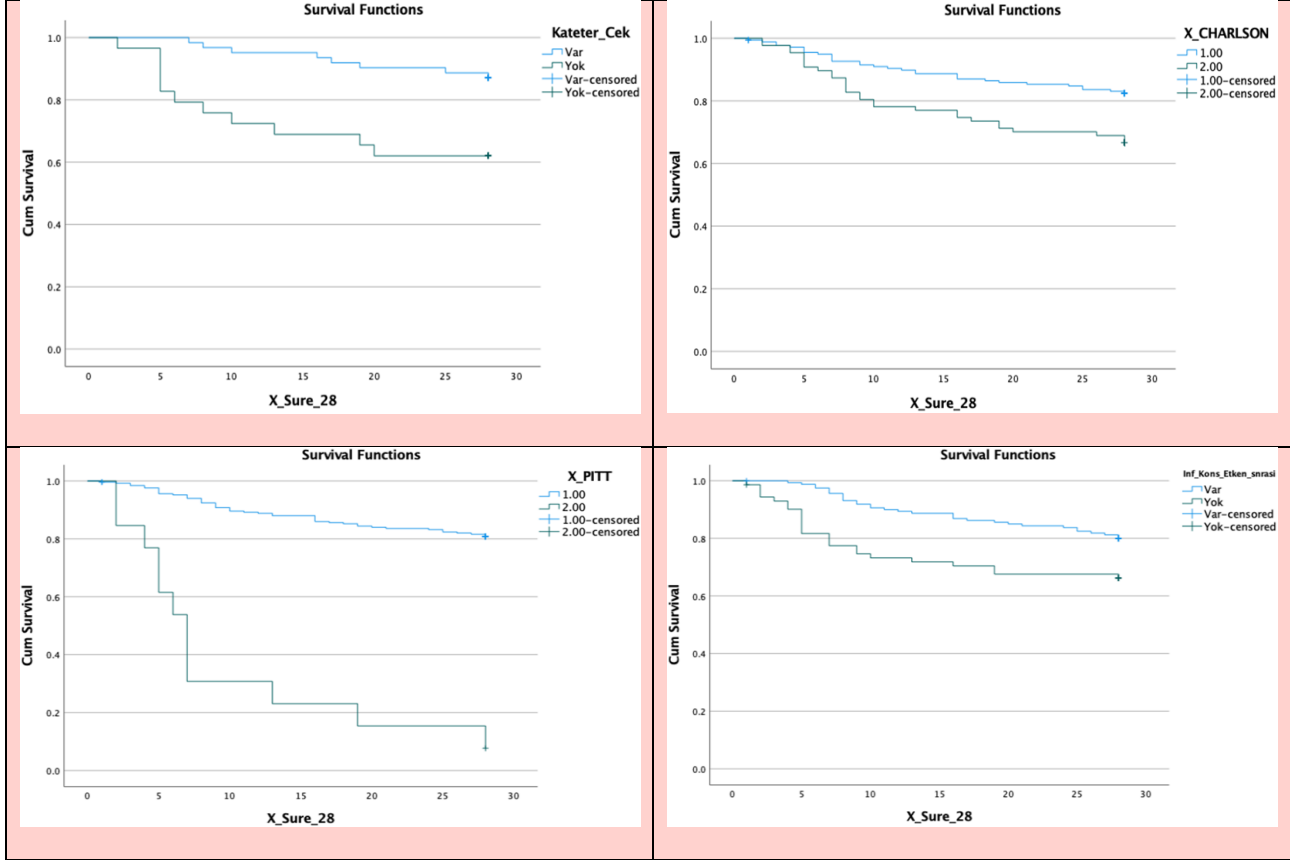
28 gün												
Parametreler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz								
				Model 1			Model 2			Model 3		
	OO	%95 GA	p değeri	OO	%95 GA	p değeri	OO	%95 GA	p değeri	OO	%95 GA	p değeri
Yaş, yıl	1.046	0.936- 0.937	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cinsiyet, kadın	1.818	1.015- 3.257	0.044									
Kültür üremesi sonrası EHU konsultasyonu	2.873	1.422- 5.813	0.003	6.250	1.683- 23.255	0.006	5.586	1.210- 25.641	0.027	5.617	1.533- 20.408	0.009
Kateter çekilmesi	4.132	1.434- 11.904	0.009				3.278	0.804- 13.333	0.098			
Modifiye Charlson komorbidite indeksi	1.228	1.096- 1.375	<0.001	1.432	1.085- 1.893	0.011	1.562	1.138- 2.145	0.006	1.445	1.100- 1.897	0.008
Trombosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.996	0.993- 1.000	0.024	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Pitt bakteriyemi skoru	2.164	1.658-2.816	<0.001									
Üriner kateter varlığı	2.313	1.085-4.931	0.030	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İnfektif endokardit	4.378	1.689-11.348	0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH, Ü/lt	1.003	1.002-1.005	<0.001	-	-	-	1.004	1.000-1.008	0.048	-	-	-
Lenfosit sayısı, mm <sup>3</sup>	0.999	0.998-1.000	0.002	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tansiyon, sistolik	0.979	0.962-0.996	0.017	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nabız/dk	1.018	1.002-1.004	0.014	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dakika solunum sayısı	1.179	1.113-1.250	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>Model 1: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, Modifiye Charlson komorbidite indeksi, lenfosit sayısı</p> <p>Model 2: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, Modifiye Charlson komorbidite indeksi, lenfosit sayısı, LDH</p> <p>Model 3: Cinsiyet, kültür üremesi sonrası EHU konsültasyonu, kateter çekilmesi, Pitt bakteriyemi skoru, Modifiye Charlson komorbidite indeksi</p>												

(OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, ALT: Alanin aminotransferaz)

28 günlük Kaplan Meier sağkalım oranlarının kateteri olan hastalarda bakteriyemi sonrası kateteri çekilenlerin çekilmeyenlere göre önemli ölçüde farklı olduğu gösterildi (p:0.003, log rank testi). EHU tarafından değerlendirilen hastaların sağkalım oranları da

değerlendirilmeyenlere kıyasla anlamlı derecede farklıydı (p:0.009, log rank testi). Pitt bakteriyemi skoru dört ve üzerinde olanların sağkalım oranı düşüktü (p<0.001, log rank testi). 28 günlük Kaplan Meier sağkalım oranları Şekil 6’da gösterilmiştir.



Parametreler		Ortalım sağkalım, gün	%95 GA	p değeri (log rank testi)
Kateter çekilmesi	Var	26.484	25.230-27.738	<b>0.003</b>
	Yok	20.759	17.151-24.366	
Modifiye Charlson komorbidite indeksi	<6	25.211	24.178-26.243	<b>0.003</b>
	≥6	22.391	20.461-24.320	
Pitt bakteriyemi skoru	<4	24.997	24.119-25.874	<b>&lt;0.001</b>
	≥4	10.231	5.265-15.196	
EHU konsültasyonu	Var	25.250	24.230-26.270	<b>0.009</b>
	Yok	21.243	18.825-23.662	

(EHU: Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, GA: Güven aralığı)

**Şekil 6:** 28 günlük mortalite değerlendirmesi için yapılan sağkalım analizi

#### 4.3 MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 266 SAB tanılı olgunun 90 (%33.8)'ı MRSA bakteriyemisiydi. Kadın ve erkek cinsiyette MRSA oranları benzerdi. COVID-19 pandemisi öncesinde MRSA oranı %31.8 iken, pandemi sonrasında bu oran %37.5 olmuştur (p=0.342). Diyabetes mellitusu olanlarda MRSA oranı olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.038) (Tablo 19). Hastalarda SVK varlığı, hemodiyaliz uygulanması, son üç ay içerisinde hastane yatışı, antibiyotik kullanımı, yabancı cisim varlığının MRSA riski için anlamlı fark oluşturmadığı görüldü (Tablo 18). Nozokomiyal bakteriyemilerde MRSA oranları, toplum kökenli ve TK-SBİ bakteriyemilerdeki MRSA oranlarından daha yüksekti (p=0.330). Ayrıca MRSA bakteriyemisi olan hastalarda MSSA bakteriyemisi olanlara göre daha fazla yoğun bakım ihtiyacı gelişmişti (p=0.117). Buna karşın, istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 19:** MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan kategorik değişkenler

Parametreler		Toplam, n (%)	MSSA, n=176 (%)	MRSA, n=90 (%)	P değeri
Cinsiyet	Erkek	167 (62.8)	109 (61.9)	58 (64.4)	0.69
	Kadın	99 (37.2)	67 (38.1)	32 (35.6)	
Covid-19 pandemisi öncesinde	Evet	170 (63.9)	116 (65.9)	54 (60)	0.34
	Hayır	96 (36.1)	60 (34.1)	36 (40)	
Komorbidite	Var	239 (89.8)	155 (88.1)	84 (93.3)	0.18
	Yok	27 (10.2)	21 (11.9)	6 (6.7)	
Diyabetes mellitus	Var	104 (39.1)	61 (34.7)	43 (47.8)	<b>0.038</b>
	Yok	162 (60.9)	115 (65.3)	47 (52.2)	
Hipertansiyon	Var	143 (53.8)	94 (53.4)	49 (54.4)	0.87
	Yok	123 (46.2)	82 (46.6)	41 (45.6)	
Koroner arter hastalığı	Var	71 (26.7)	41 (23.3)	30 (33.3)	0.08
	Yok	195 (73.3)	135 (76.7)	60 (66.7)	
KOAHA	Var	25 (9.4)	14 (8)	11 (12.2)	0.26
	Yok	241 (90.6)	162 (92)	79 (87.8)	
	Var	51 (19.2)	34 (19.3)	17 (18.9)	0.93

Konjesif kalp yetmezliği	Yok	215 (80.8)	142 (80.7)	73 (81.1)	
Periferik arter hastalığı	Var	10 (3.8)	6 (3.4)	4 (4.4)	0.67
	Yok	256 (96.2)	170 (96.6)	86 (95.6)	
Serebrovasküler hastalık	Var	26 (9.8)	17 (9.7)	9 (10)	0.92
	Yok	240 (90.2)	159 (90.3)	81 (90)	
Demans	Var	6 (2.3)	4 (2.3)	2 (2.2)	0.98
	Yok	260 (97.7)	172 (97.7)	88 (97.8)	
Bağ doku hastalığı	Var	6 (2.3)	4 (2.3)	2 (2.2)	0.98
	Yok	260 (97.7)	172 (97.7)	88 (97.8)	
Kronik böbrek yetmezliği	Var	102 (38.3)	65 (36.9)	37 (41.1)	0.51
	Yok	164 (61.7)	111 (63.1)	53 (58.9)	
Lösemi	Var	6 (2.3)	6 (3.4)	0 (0)	0.076
	Yok	260 (97.7)	170 (96.6)	90 (100)	
Lenfoma	Var	5 (1.9)	4 (2.3)	1 (1.1)	0.51
	Yok	261 (98.1)	172 (97.7)	89 (98.9)	
Solid tümör	Var	34 (12.8)	24 (13.6)	10 (11.1)	0.56
	Yok	232 (87.2)	152 (86.4)	80 (88.9)	
EİYS	Var	4 (1.5)	2 (1.1)	2 (2.2)	0.49
	Yok	262 (98.5)	174 (98.9)	88 (97.8)	
Kronik karaciğer hastalığı	Var	12 (4.5)	10 (5.7)	2 (2.2)	0.19
	Yok	254 (95.5)	166 (94.3)	88 (97.8)	
<b>Yatkınlaştıracı durum</b>					
SVK	Var	91 (34.2)	59 (33.5)	32 (35.6)	0.74
	Yok	175 (65.8)	117 (66.5)	58 (64.4)	
Hemodiyaliz kateteri olmayan santral kateter	Var	20 (7.5)	11 (6.3)	9 (10)	0.27
	Yok	246 (92.5)	165 (93.8)	81 (90)	
Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı	Var	58 (21.8)	39 (22.2)	19 (21.1)	0.84
	Yok	208 (78.2)	137 (77.8)	71 (78.9)	
Antibiyotik altında gelişen bakteriyemi	Var	14 (5.3)	4 (2.3)	10 (11.1)	<b>0.002</b>
	Yok	252 (94.7)	172 (97.7)	80 (88.9)	

Son üç ay içerisinde hastane yatışı	Var	135 (50.8)	85 (48.3)	50 (55.6)	0.26
	Yok	131 (49.2)	91 (51.7)	40 (44.4)	
Hemodiyaliz	Var	76 (28.6)	50 (28.4)	26 (28.9)	0.93
	Yok	190 (71.4)	126 (71.6)	64 (71.1)	
Yabancı cisim varlığı	Var	19 (7.1)	10 (5.7)	9 (10)	0.195
	Yok	247 (92.9)	166 (94.3)	81 (90)	
İmmünoşüpresyon	Var	40 (15)	31 (17.6)	9 (10)	0.100
	Yok	226 (85)	145 (82.4)	81 (90)	
Son üç ay içerisinde yoğun bakım öyküsü	Var	30 (11.3)	16 (9.1)	14 (15.6)	0.114
	Yok	236 (88.7)	160 (90.9)	76 (84.4)	
Mekanik ventilasyon	Var	10 (3.8)	4 (2.3)	6 (6.7)	0.075
	Yok	256 (96.2)	172 (97.7)	84 (93.3)	
İntravenöz madde kullanımı	Var	2 (0.8)	2 (1.1)	0 (0)	0.310
	Yok	264 (99.2)	174 (98.9)	90 (100)	
Total parenteral nutrisyon	Var	2 (0.8)	0 (0)	2 (2.2)	<b>0.047</b>
	Yok	264 (99.2)	176 (100)	88 (97.8)	
Foley sonda	Var	35 (13.2)	19 (10.8)	16 (17.8)	0.110
	Yok	231 (86.8)	157 (89.2)	74 (82.2)	
Dren varlığı	Var	12 (4.5)	7 (4)	5 (5.6)	0.557
	Yok	254 (95.5)	169 (96)	85 (94.4)	
Bakteriyemi kökeni	Toplum	57 (21.4)	41 (23.3)	16 (17.8)	0.330
	TK-SBİ	95 (35.7)	65 (36.9)	30 (33.3)	
	Nozokomiyal	114 (42.9)	70 (39.8)	44 (48.9)	
Yoğun bakıma gidiş	Var	70 (26.9)	41 (23.3)	29 (32.2)	0.117
	Yok	196 (73.7)	135 (76.7)	61 (67.8)	
Bakteriyemi sırasında pnömoni	Var	53 (19.9)	36 (20.5)	17 (18.9)	0.762
	Yok	213 (80.1)	140 (79.5)	73 (81.1)	
Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	Var	72 (27.1)	43 (24.4)	29 (32.2)	0.176
	Yok	194 (72.9)	133 (75.6)	61 (67.8)	
Enfektif endokardit	Var	19 (7.1)	12 (6.8)	7 (7.8)	0.773

	Yok	247 (92.9)	164 (93.2)	83 (92.2)	
Kemik-eklem enfeksiyonu	Var	7 (2.6)	4 (2.3)	3 (3.3)	0.609
	Yok	259 (97.4)	172 (97.7)	87 (96.7)	
Yumuşak doku enfeksiyonu	Var	37 (13.9)	24 (13.6)	13 (14.4)	0.856
	Yok	229 (86.1)	152 (86.4)	77 (85.6)	
Diğer	Var	16 (6)	13 (7.4)	3 (3.3)	0.188
	Yok	250 (94)	163 (92.6)	87 (96.7)	

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVK: Santral venöz kateter)

Alınan kan kültürlerinin sinyal verme sürelerine bakıldığında MRSA suşlarının MSSA suşlarına göre daha erken sinyal verdiği görüldü ( $p=0.011$ ). Laboratuvar parametrelerine bakıldığında lenfosit sayısı ( $p=0.046$ ) dışında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19:** MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan sürekli değişkenler

Parametreler, ortanca (CAA)	Toplam	MSSA	MRSA	p değeri
Yaş, yıl	62 (48-73)	62 (47.5-72.5)	62.5 (52-73)	0.57
Kan kültürü sinyal verme süresi, saat	18 (9-24)	20 (10-26)	14 (6-24)	<b>0.011</b>
Bakteriyemi öncesi yatış süresi, gün	2.5 (0-7)	2 (0-7)	3.5 (1-9)	<b>0.04</b>
Bakteriyemi sonrası yatış süresi, gün	14 (7-23)	13 (7-21.5)	15 (8-26)	0.19
Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	11135 (7460-16530)	11000 (7560-16635)	11355 (7210-15860)	0.79
Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup>	9505 (5450-13900)	9435 (5790-13840)	9515 (5210-13960)	0.71
Lenfosit sayısı/mm <sup>3</sup>	780 (550-1230)	720 (525-1095)	940 (600-1300)	<b>0.05</b>
Trombosit sayısı/mm <sup>3</sup>	173 (120-242)	168 (120-235)	187 (133-263)	0.11
Hemoglobin gr/dl	9.8 (8.6-11.2)	9.8 (8.8-11.6)	9.6 (8.4-10.7)	0.09
Kan üre azotu, mg/dl	30 (14.5-55)	30 (15-50)	26.5 (12-60)	0.71
Kreatinin, mg/dl	1.5 (0.8-3.6)	1.5 (0.8-3.4)	1.5 (0.8-3.7)	0.66

AST, Ü/lt	25 (18-42)	26 (18-42)	25 (16.5-41.5)	0.56
ALT, Ü/lt	19.5 (12-36)	19 (11-36)	20 (12-35)	0.75
Albümin, g/lt	2.9 (2.5-3.3)	3 (2.5-3.3)	2.9 (2.5-3.3)	0.62
C-reaktif protein, mg/lt	128 (52-207)	127 (52-215)	129 (52-192)	0.78
Prokalsitonin, ug/lt	(0.4-7.3)	2 (0.4-7.3)	2 (0.5-7)	0.91
LDH, Ü/lt	281 (223-383)	282 (226-373)	278 (213-426)	0.68
Total bilirubin, mg/dl	0.7 (0.5-1.2)	0.7 (0.5-1.3)	0.7 (0.4-1)	0.11

(MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz)

MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesi için yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

**Tablo 20:** MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesi için yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri

Parametre	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OO	GA	p değeri	OO	GA	p değeri
Sinyal verme süresi	1.031	1.007-1.058	<b>0.012</b>	1.029	1.004-1.055	<b>0.022</b>
Diyabetes mellitus	1.725	1.028-2.893	<b>0.039</b>	2.040	1.122-3.717	<b>0.019</b>

(OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı)

## 5. TARTIŞMA

### 5.1 14 ve 28 günlük mortalitenin değerlendirilmesi

SAB'ta mortalite antibiyotik öncesi dönemde %75-80 oranlarında bildirilirken antibiyotik tedavilerinin uygulanmaya başlamasıyla birlikte mortalite oranlarında azalma görülmüştür (4, 41). 1991-2021 yılları arasında yapılmış 341 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede SAB'ta son üç dekatta mortalite oranlarının azaldığı belirtilmiştir (72). Buna rağmen etkin antibiyotik tedavisiyle bile %15 ila %40 arasında değişen 30 günlük mortalite oranları bildirilmektedir (5). Papadimitriou-Olivgeris ve ark. yaptığı 839 SAB gelişen hastanın dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında 28 günlük mortalite oranı %14.5 olarak bulunmuştur. Mortalite oranı düşük MRSA oranlarıyla (%7.9) ilişkilendirilmiştir (94). Rieg ve ark. tarafından yapılan 521 vakalık çalışmada MRSA oranı %13 olup hastane içi mortalite %22 olarak bulunmuş ve MRSA varlığının mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu belirtilmiştir (79). Bir başka gözlemsel çalışmada MRSA oranı %39 bulunmuş ve MRSA bakteriyemisinin 30 günlük mortaliteyi etkilediği görülmüştür (77). Otuz günlük mortalitenin %35.3 olduğu başka bir retrospektif çalışmada yine MRSA bakteriyemilerinde MSSA bakteriyemilerine kıyasla mortalite daha yüksek saptanmıştır (95). Çalışmamızda 28 günlük mortalite %23 bulunmuş olup MRSA oranı %33.8 olarak saptanmıştır. Park ve ark. tarafından SAB'da metisiline direncin mortaliteye etkisinin değerlendirildiği vaka kontrol çalışmasında MRSA bakteriyemisinin mortaliteyle anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (96). Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamıza göre MRSA oranının hem daha düşük hem daha yüksek olduğu çalışmalarda MRSA bakteriyemisinin mortaliteyle ilişkisi saptansa da yaptığımız çalışmada MRSA bakteriyemisinin mortaliteyle ilişkisi belirlenmemiştir. Wi ve ark. tarafında yapılan prospektif çalışmaya 371 SAB hastası dahil edilmiş; MRSA ve MSSA bakteriyemilerinin klinik sonuçları benzer bulunmuştur (97). İskoçya'da yapılan prospektif kohortta 30 günlük mortalite %22.7 olarak bulunmuş ve enfeksiyon kökeninin mortaliteyle ilişkisi vurgulanmıştır. Toplum kökenli bakteriyemi oranının %14.4 olduğu çalışmada mortalitenin toplum kökenli bakteriyemilerde daha düşük olduğu görülmüştür (98). Yaptığımız çalışmada nozokomiyal bakteriyemi oranı %42.9 olup hem 14 hem 28. günde mortalite nozokomiyal bakteriyemi grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (0.650; 0.576).

Papadimitriou-Olivgeris ve ark. çalışmasında ayrıca hastalarda yüksek CCI skoru, kan kültürünün sinyal verme süresi, nozokomiyal bakteriyemi, 48 saatten uzun süre kalıcı bakteriyemi ve alt solunum yolu enfeksiyonu varlığının mortaliteyle ilişkisi saptanmıştır (94).

Çalışmamızda ölen hastalarda kan kültürleri daha erken sinyal vermiştir, ancak ölenlerle sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (14. gün p:0.662; 28. gün p:0.557).

Basetti ve ark. tarafından SAB'lı hastaların mortaliteyle ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği gözlemsel çalışmada ise yedi günlük mortalite %13 ve 30 günlük mortalite %26 bulunmuştur. MRSA bakteriyemisiyle birlikte enfektif endokardit tanısı hem erken (yedi günlük) hem de geç (30 günlük) mortaliteyle ilişkiliyken Child C sirozun geç dönem mortaliteyle ilişkisi saptanmıştır. EHU konsultasyonunun hem erken hem de geç dönemde sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (77). Çalışmamızda EHU tarafından değerlendirilen hastalarda da hem 14 günlük hem de 28 günlük mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (0.003; 0.026). EHU konsultasyonu ile birlikte takip kontrol kan kültürleri alınan ve ekokardiyografi yapılan hastalarda mortalite daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir başka retrospektif gözlemsel çalışmada yaşlı erişkinlerde ( $\geq 65$  yaş) SAB'ın klinik özellikleri ve mortaliteyle ilişkili faktörlerin saptanması amaçlanmış ve SAB'li yaşlı hastalarda ölüm oranları, genç hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (%47.5 vs %23.2) (99). Bu çalışmada yaşlı erişkinlerin takibinde daha az tanısal çalışma yapıldığı ve EHU konsultasyonu istendiği görülmüş ve bu durumun mortalite üzerine etkili olabileceği vurgulanmıştır. Çalışmadaki tüm popülasyon için daha yüksek yaş ve CCI skoru, kadın cinsiyet, pnömoni mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olarak saptanmıştır. Nisan 2004 ile Mart 2011 arasında 340 SAB'lı hastayla yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ölen hastalar anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur (100). Prospektif gözlemsel çok merkezli bir başka çalışmada da ileri yaşın mortaliteyle bağımsız ilişkisi saptanmıştır (48). Literatürde SAB ilişkili mortaliteyle ilgili yapılan birçok çalışmada yaşın mortaliteyle ilişkisi saptanmıştır (48, 73, 76, 79, 95, 99, 100, 101, 102, 103). Çalışmamızda ilk 14 günde ölen hastaların ortalama yaşı 69 (60-77) yıl, ilk 28 günde ölenlerin ortalama yaşı 69.5 (62-78.5) yıldır ve sağ kalanlara kıyasla ölenlerde yaş anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yılmaz ve ark.'nın 255 SAB vakası içeren prospektif kohort çalışmasında 28 günlük mortalite %15.3 bulunmuştur. Tek değişkenli analizde ileri yaş, yüksek CCI skoru ve yoğun bakım ünitesine yatış, MRSA bakteriyemisi ve son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı mortalite için anlamlı iken; mortalitenin bağımsız öngördürücüleri ileri yaş, yüksek CCI skoru ve yoğun bakım ünitesine yatış olarak görülmüştür (76). Çalışmamızda toplam 70 (%26.4)

hastanın takiplerinde yoğun bakım ihtiyacı gelişirken bu hastalarda gelişmeyenlere göre mortalite benzer çalışmalarla uyumlu olarak daha yüksek saptanmıştır (76, 77, 79). Bu durum yoğun bakım ihtiyacı gelişen hasta grubunun daha kritik bir grup olup santral kateter, entübasyon gibi daha sık invazif girişimler yapılması ve takiplerinde sekonder enfeksiyon riskinin yükselmesiyle açıklanabilir.

Yapılan farklı çalışmalarda kadın cinsiyetin mortaliteyle ilişkisi vurgulanmıştır (95, 99, 101). Yılmaz ve ark. çalışmasındaysa kadın ve erkek cinsiyet arasında mortalite oranlarında fark saptanmamıştır (76). Yaptığımız çalışmadaysa kadın cinsiyette mortalite hem 14. günde hem de 28. günde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda 14 günlük mortaliteyle ilişkili bir komorbidite saptanmasa da 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde en az bir yandaş hastalığın varlığı, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı ölenlerde anlamlı olarak daha sık belirlenmiştir. Multivaryant analiz modellerimizde yüksek CCI skorunun 14 ve 28 günlük mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu görülmüştür. Literatür değerlendirildiğinde yüksek CCI skorunun mortaliteyle ilişkisini ortaya koyan çalışmalarla bulgularımız uyumlu bulunmuştur (73, 76, 77, 94, 99, 102).

SAB yönetiminde EHU değerlendirmesinin rolünün araştırıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada 30 günlük mortalitede anlamlı azalma olduğu görülmüştür. EHU konsültasyonu hasta takiplerinde kaynak kontrolünün, takip kan kültürleri alınmasının sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiştir. MRSA bakteriyemisine bağlı mortalite MSSA'dan yüksek olmakla birlikte EHU konsültasyonu her iki grupta da mortalitede azalma sağlamıştır (104). EHU konsültasyonu ile ilgili başka bir çalışmada cinsiyet, yaş, nozokomiyal enfeksiyon, MRSA enfeksiyonu ve CCI skoruyla yapılan çok değişkenli analizde rutin EHU konsültasyonu yapılan grupta daha düşük ölüm oranları bildirilmiştir. Yaş ve yüksek CCI skoru 30 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (102). Bai ve ark. tarafından yapılan çalışmada da SAB gelişen hastalarda EHU konsültasyonunun mortaliteyi %30 azalttığı gözlemlenmiştir (40). Başka bir retrospektif kohortta EHU konsültasyonu istenmesinin sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Aynı çalışmada yapılan farklı birçok değişkenli analiz modellemesinde kaynak kontrolünün sağlanmasının da daha iyi sağkalımla ilişkisi saptanmıştır. EHU konsültasyonunun hastalık yönetimine (takip kan kültürlerinin alınması, ekokardiyografi yapılması) ve tedaviye uyumu artırdığı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda EHU tarafından değerlendirilen hastaların sağkalım oranları değerlendirilmeyen hastalardan daha yüksek saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada santral venöz kateter bulunma oranı %34.2 olup, SVK varlığının mortaliteyle ilişkisi belirlenmemiştir. SVK varlığının mortaliteyle ilişkisi bulunmamakla birlikte bakteriyemi gelişimi sonrası kateterin çıkarılmasının 14 ve 28 günlük sağkalıma olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda da bakteriyemi gelişen hastalarda kateterin çıkarılmamasının mortaliteyi arttırdığı görülmüş olup saptadığımız bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. (74, 105).

Çalışmamızda en sık saptanan enfeksiyon odağı KİKDE (%27.1)'dir. Sıklıkla kaynağın kateterle ilişkili olduğu gösterilen SAB çalışmalarında KİKDE ile mortalite ilişkisi bulunmamıştır (74, 99). Bizim çalışmamızda ise 28 günlük mortalite KİKDE saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hollanda'da yapılan mortalite çalışmasında 14 günlük mortalite %15.3 ve 30 günlük mortalite %23.7 olarak saptanmıştır. Hastalar 90 gün boyunca takip edilmiş ve ölümlerin neredeyse tamamı ilk 30 gün içinde meydana gelmiş olup yaş, komorbidite varlığı, enfektif endokardit mortalite için bağımsız öngördürücüler olarak bulunmuştur (103). Farklı çalışmalarda pnömoni (48, 94, 99) ve enfektif endokardit (48, 77, 79, 101, 103) tanısı konan SAB hastalarında mortalite daha yüksek saptanmış olup yaptığımız çalışmada hastalarda pnömoni saptanmasının mortaliteyle ilişkisi gösterilmemiştir. Çalışmamızda; enfektif endokardit varlığının 14 günlük mortaliteye etkisi görülmemekle birlikte 28 günlük mortaliteyle üzerine etkisi belirlenmiştir.

2007-2015 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmada hastalar üçer yıllık gruplara ayrılmış (2007-2009, 2010-2012, 2013-2015) ve 30 günlük mortalite oranının 2013-2015 grubunda %21'den %18'e düştüğü görülmüştür. MSSA bakteriyemilerinde mortalite oranında anlamlı azalma görülürken, MRSA grubunda anlamlı değişiklik olmamıştır. Hem MRSA hem MSSA grubu için  $\geq 65$  yaş, Pitt bakteriyemi skorunun dört ve üzeri olması, yüksek CCI skoru, nozokomiyal enfeksiyon mortalite için bağımsız öngördürücüler olarak bulunmuştur. Ayrıca metisiline direncin de mortaliteyle ilişkisi saptanmıştır (73). Pitt bakteriyemi skoru çalışmamızda 14 ve 28 günlük mortalite için istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmakla birlikte yapılan çok değişkenli analizlerde mortaliteyle ilişkisi saptanmamıştır. Çoklu yandaş hastalıklara bağlı olarak artan CCI skoru ise mortalite için bağımsız bir öngördürücü olarak bildirilmiştir.

Yunanistan'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan retrospektif kohort çalışmasında SAB gelişen hastalarda ortalama hastane yatış süresi 20 gün olup hastane içi mortalite %15.9 görülmüştür. Tüm suşların %37.9'u MRSA olup, hastaların %6'sı yoğun bakım ünitesinde

yatarken SAB gelişmiştir Antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra hastaların sadece %14.4'ünde tekrar kan kültürü alınmış, enfektif endokardit oranı % 8 olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyet, ileri yaş, yüksek McCabe skoru, önceki antimikrobiyal kullanım, santral venöz kateter varlığı, nötropeni, şiddetli sepsis, septik şok ve MRSA bakteriyemisinin hastane içi mortalite ile pozitif, monomikrobiyal bakteriyemi ise negatif ilişkisi olduğu görülmüştür. Çok değişkenli analizde yalnızca ciddi sepsis ve septik şokun hastane içi mortalite ile bağımsız olarak ilişkisi bulunmuştur (101). Çalışmamızda %80.1'inde altta yatan bir predispozan durumu olan hastalar arasında 14 günlük mortalite yalnızca trakeostomi varlığında daha yüksek belirlenmiştir. Bununla birlikte, trakeostomize halde takip edilen 10 hastamızda 28 günlük mortalite de trakeostomize olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca üriner kateter varlığı 28 günlük mortalite için istatistiksel anlamlı bulunmakla birlikte çok değişkenli analizlerde bağımsız bir öngördürücü olarak belirlenmemiştir.

## **5.2 MRSA risk faktörlerinin değerlendirilmesi**

Wi ve ark. yaptığı prospektif çalışmada SAB olan 371 hastada metisiline direncin klinik belirleyicilerini ve bunların mortalite üzerindeki etkisini araştırılmıştır. MRSA ve MSSA bakteriyemileri kıyaslandığında nozokomiyal enfeksiyon, son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı, bakteriyemi gelişimi sırasında antibiyotik alıyor olmak, geçirilmiş MRSA enfeksiyonu, akut böbrek yetmezliği, SVK, kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu MRSA bakteriyemilerinde tek değişkenli analizde anlamlı olarak sık görülmüştür. Yapılan çok değişkenli analizde ise nozokomiyal enfeksiyon ve son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı MRSA enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (97). Çalışmamızda nozokomiyal bakteriyemilerde MRSA oranları toplum kökenli ve TK-SBİ bakteriyemilere göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Son 90 gün içinde antibiyotik kullanımı değerlendirildiğinde ise çalışmamızda MRSA ve MSSA bakteriyemileri arasında fark bulunmamıştır.

Arias- Ortiz ve ark. yaptığı 372 hastalık vaka kontrol çalışmasında intravasküler cihazlar ve santral venöz kateterler, daha önce antibiyotik kullanmış olmak, hastanın öncesinde geçirmiş olduğu cerrahi operasyonlar ve üriner kateter kullanımı MRSA için risk faktörü olarak saptanmıştır. Akılcı antibiyotik kullanımı ve invazif araç kullanımına dikkat edilmesinin MRSA sıklığını azaltacağına dair görüş bildirmişlerdir (106). Çalışmamızda da MRSA bakteriyemilerinde MSSA bakteriyemilerine kıyasla SVK oranı, yabancı cisim oranı ve üriner kateter oranı daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

ABD’de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında bakteriyemi gelişen hastaların çoğu toplumdaki edinilmiş olup, santral venöz kateter varlığı MRSA enfeksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (107). Ülkemizden Atmaca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada santral kateter varlığının MRSA bakteriyemisi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (108). Retrospektif gözlemsel başka bir çalışmaya 633 SAB vakası dahil edilmiş; MRSA oranı %29.1 olarak saptanmıştır. MRSA bakteriyemisinin erkek cinsiyet, yakın zamanda hastane yatışı ve yoğun bakıma kabulle yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür (109). Çalışmamızda her iki cinsiyette de MRSA oranları benzer bulunmuştur. Son üç ayda hastane yatışı öyküsü bulunan hastalarda MRSA ve MSSA bakteriyemisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

MRSA bakteriyemisinin klinik özelliklerinin ve mortalitenin değerlendirildiği retrospektif bir kohort çalışmasında ileri yaş ve komorbid hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği) MRSA için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (110). Yaptığımız çalışmada MRSA ve MSSA enfeksiyonları karşılaştırıldığında yaş anlamsız bulunmuştur. Diyabetes mellitus MRSA bakteriyemisi olan hastalarda bir risk faktörü olarak görülürken diğer yandaş hastalıklar değerlendirildiğinde ise MRSA ve MSSA arasında anlamlı fark belirlenmemiştir.

Fransa’da yapılan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmada MRSA bakteriyemileri ilişkili bakım evinde kalma, öncesinde bilinen MRSA kolonizasyonu/enfeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı olmak üzere üç faktör tanımlanmıştır (111). Çalışmamızda bakım evinde kalan hasta olmadığı için bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların ilk bakteriyemi epizodları çalışmaya dahil edilmiş olup öncesinde geçirilmiş bir MRSA enfeksiyonu saptanmamıştır. Buna ek olarak, hastaların daha önce MRSA ile kolonizasyon durumu bilinmemektedir. Chatterjee ve ark. yaptığı çalışmada MRSA ve MSSA enfeksiyonlarının özellikleri karşılaştırılmış; MRSA enfeksiyonlarında daha uzun hastane yatışı, daha sık akut böbrek hasarı, daha fazla yoğun bakım yatışı gibi klinik sonuçlar saptanmış olup yakın zamanda antibiyotik kullanımı ve kronik böbrek hastalığı MRSA için birer risk faktörü olarak bulunmuştur (112). Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda MRSA oranlarının MSSA oranlarından yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. MRSA bakteriyemilerinde yoğun bakıma gidiş oranı da daha yüksek belirlenmekle birlikte MSSA bakteriyemileriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda MRSA bakteriyemilerinde kan kültürlerinin daha erken sürede sinyal verdiği görülmüştür. Yapılan multivaryant analizde bu durumun MRSA enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Marra ve ark. çalışmasında ise yine MRSA bakteriyemilerinde sinyal saatinin daha erken olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (113).

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda *S. aureus* bakteriyemisinde 14 günlük mortalite öngördürücüleri irdelendiğinde hastalarda yüksek CCI skoru mortalite için bir öngördücü olarak saptanmıştır. EHU konsültasyonu istenmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Sağkalım analizlerinde kateteri olan hastalarda kateter çekilmesi de mortaliteyi azaltmıştır. 28 günlük mortalite için bakıldığında ise yüksek CCI ve LDH düzeyleri birer öngördücü olarak bulunmuştur. EHU konsültasyonu ve kateter çekilmesinin de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. *S. aureus* bakteriyemilerinde; EHU değerlendirmesinin muhtemelen uygun antimikrobiyal tedavi seçimi, daha hızlı enfeksiyon kaynağı tespiti ve kaynak kontrolüne katkı sağlamış olabilir. Buna ek olarak, bu durumun bakteriyemik hastalarda mortaliteye etkisinin hangi uygulamalardan kaynaklandığını inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MRSA risk faktörleri değerlendirildiğinde diyabetes mellitus varlığı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Buna ek olarak, kan kültürünün erken sinyal vermesinin MRSA için bir öngördürücü faktör olabileceği gösterilmiştir. Bu durum, MRSA enfeksiyonlarının karmaşık bir etyolojiye sahip olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, SAB yüksek oranda mortaliteyle sonuçlanan önemli bir sorundur. SAB tablosunun etkili bir şekilde yönetilebilmesi, hastanın komplikasyonlarını en aza indirmeye ve mortaliteyi azaltma açısından önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Staphylococcus* and Related Gram Positive Cocci. Medical Microbiology. 9th Edition. Elsevier/ Saunders. 2021 ve p.178-191.
2. Feng Y, Chen CJ, Su LH, et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: lesson learned from genotyping and comparative genomics. FEMS Microbiol Rev. 2008 ve 32:23–37. doi: 10.1111/j.1574-6976.2007.00086.x.
3. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med. 1998 Aug 20;339(8):520-32. doi: 10.1056/NEJM199808203390806.
4. Mendell TH. Staphylococccic septicemia: A review of thirty-five cases, with six recoveries, twenty-nine deaths and sixteen autopsies. Arch Intern Med. 1939 1068–83., 63(6). doi:10.1001/archinte.1939.00180230053004
5. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2003 Jan 1 36(1):53. doi: 10.1086/345476
6. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. Nat Rev Microbiol. 2009 Sep, 19680247, 7(9):629-41. doi: 10.1038/nrmicro2200.
7. [Internet]. [Cited 12.03.2023]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>.
8. Ogston A. Micrococcus Poisoning. J Anat Physiol. 1882 Oct;17(Pt 1):24-58. PMID: 17231450; PMCID: PMC1310127.
9. Gotz F, Bannerman T, Schleifer K-H. The genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Balows A, Truper AG, Dworkin M, et al, eds. The Prokaryotes. Vol. 4. 3rd ed. New York: Springer Science Business Media 2006:1–75. doi: 10.1007/0-387-30744-3\_1
10. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier. 2020 p.2393-2431.
11. Manual of Clinical Microbiology, 12th edition, Carroll KC, Pfaller MA, Landry ML et al (Eds), ASM Press, Washington DC 2019.
12. Gill SR, Fouts DE, Archer GL, et al. Insights on evolution of virulence and resistance from the complete genome analysis of an early methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain and a biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain. J Bacteriol. 2005 Apr;187(7):2426-38. doi: 10.1128/JB.187.7.2426-2438.2005.

13. Dündar D. Stafilokoklar. In: Topcu AW SG, Doğanay M (Ed), editor. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi(4.Baskı). 2017 ve p.1804-1813.
14. Foster TJ, Höök M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol. 1998 Dec ve 10036727., 6(12):484-8. doi: 10.1016/s0966-842x(98)01400-0.
15. Watkins RR, David MZ, Salata RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol. 2012 Sep, 22745137, 61(Pt 9):1179-1193. doi: 10.1099/jmm.0.043513-0.
16. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. Toxins (Basel). 2010 Aug, 22069679, 2(8):2177-97. doi: 10.3390/toxins2082177.
17. Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. Clin Microbiol Rev. 2013, 26:422–447. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
18. Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, et al. egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. J Immunol. 2001, 166:669–677. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.669.
19. Brosnahan AJ, Schlievert PM. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. FEBS J. 2011, 278:4649–4667. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08151.x.
20. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. Proc. Royal Soc. Exper. Biol. Med. 1942, 51:386–389. doi:10.3181/00379727-51-13986
21. Jevons MP. “Celbenin”- resistant Staphylococci. Br Med J. 1961 Jan 14;1(5219):124–5. PMID: PMC1952888.
22. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* Emerg Infect Dis. 2001 Mar-Apr;7(2):178-82. doi: 10.3201/eid0702.010204.
23. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect. 2007 Mar;13(3):222-35. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x.
24. Chambers HF, Hartman BJ, Tomasz A. Increased amounts of a novel penicillin-binding protein in a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to nafcillin. J Clin Invest. 1985 Jul, 4019783, 76(1):325-31. doi: 10.1172/JCI111965.
25. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Dis Primers. 2018 May 31;4:18033. doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
26. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and

Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011 Aug;11(8):595-603. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70126-8.

27. [Internet]. [Cited 10.06.2023]. Available from: [https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa\\_lab\\_search\\_containment.html](https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html).

28. Kos VN, Desjardins CA, Griggs A, Cerqueira G, Van Tonder A, Holden MT ve diğerleri. Comparative genomics of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their positions within the clade most commonly associated with Methicillin-resistant *S. aureus* hospital-acquired infection in the United States. *mBio*. 2012 May 22;3(3):e00112-12. doi: 10.1128/mBio.00112-12.

29. Pereira PM, Filipe SR, Tomasz A, et al. Fluorescence ratio imaging microscopy shows decreased access of vancomycin to cell wall synthetic sites in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 ve 51:3627–3633. doi: 10.1128/AAC.00431-07.

30. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997 ve 350:1670. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07324-8.

31. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_13.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf). [Internet]. [Son erişim tarihi: 15.06.2023].

32. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, et al. daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):831-6. doi: 10.1128/AAC.00869-07.

33. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, DiPersio J, Saubolle MA, Jones RN. First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jun, 52(6):2244-6. doi: 10.1128/AAC.00231-08.

34. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002, 137:791. doi: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007.

35. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, et al. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015, 36:1417. doi: 10.1017/ice.2015.213

36. [Internet]. [Cited 12.06.2023]. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN\\_DAGILIM\\_VE\\_DIRENC\\_2021.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/ETKEN_DAGILIM_VE_DIRENC_2021.pdf).

37. El Atrouni WI, Knoll BM, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Sia IG, Baddour LM. Temporal trends in the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Olmsted County, Minnesota, 1998 to 2005: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):e130-8. doi: 10.1086/648442.

38. Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, et al. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019, 68:214. doi: 10.15585/mmwr.mm6809e1
39. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004, 39:309. doi: 10.1086/421946.
40. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. Clin Infect Dis 2015, 60:1451. doi: 10.1093/cid/civ120
41. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clin Microbiol Rev 2012, 25:362. doi: 10.1128/CMR.05022-11.
42. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical case definitions. Clin Infect Dis 1993, 16:567. doi: 10.1093/clind/16.4.567.
43. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999 20:408. doi: 10.1086/501641.
44. Anderson DJ, Moehring RW, Sloane R, Schmader KE, Weber DJ, Fowler VG Jr, Smathers E, Sexton DJ. Bloodstream infections in community hospitals in the 21st century: a multicenter cohort study. PLoS One. 2014 Mar 18;9(3):e91713. doi: 10.1371/journal.pone.0091713.
45. Willcox PA, Rayner BL, Whitelaw DA. Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteraemia in patients who do not abuse intravenous drugs. QJM. 1998 Jan;91(1):41-7. doi: 10.1093/qjmed/91.1.41.
46. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE Jr, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. Medicine (Baltimore) 2003 82:322. doi: 10.1097/01.md.0000091185.93122.40.
47. Souli M, Ruffin F, Choi SH, et al. Changing Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. Clin Infect Dis 2019 69:1868-1877. doi: 10.1093/cid/ciz112.
48. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect 2014 68:242. doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.015.
49. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. Clin Microbiol Infect 2013 19:465. doi: 10.1016/j.jinf.2013.10.015.

50. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, Voss A, Kluytmans JA, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):703-5. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16897-9.
51. Marzec NS, Bessesen MT. Risk and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia among patients admitted with and without MRSA nares colonization. *Am J Infect Control*. 2016 Apr 1;44(4):405-8. doi: 10.1016/j.ajic.2015.11.006.
52. Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA*. 2014 312:1330–1341. doi: 10.1001/jama.2014.9743
53. Lam JC, Stokes W. The Golden Grapes of Wrath - *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. *Am J Med*. 2023 Jan 36179908., 136(1):19-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.09.017.
54. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15 8328740., 119(4):304-11. doi: 10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00010.
55. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2066-72. doi: 10.1001/archinte.163.17.2066.
56. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):478-86. doi: 10.1086/514686.
57. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(4):527-35. doi: 10.1093/cid/cis889.
58. Go JR, Challener D, Corsini Campioli C, Sohail MR, Palraj R, Baddour LM, Abu Saleh O. Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* in a Single Positive Blood Culture Bottle. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Dec 18;9(2): ofab642. doi: 10.1093/ofid/ofab642.
59. Kaasch AJ, Fowler VG Jr, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, Ket al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1;53(1):1-9. doi: 10.1093/cid/cir320.
60. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=staphylococcus%20aureus&topicRef=2139&source=see\\_lin](https://www.uptodate.com/contents/clinical-approach-to-staphylococcus-aureus-bacteremia-in-adults?search=staphylococcus%20aureus&topicRef=2139&source=see_lin), Clinical approach to *Staphylococcus aureus* bacteremia in adults [Internet]. [Son erişim tarihi:20 Mart 2023].
61. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, et al.; REIPI/SAB group. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care

management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2013 Nov;57(9):1225-33. doi: 10.1093/cid/cit499.

62. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clin Infect Dis. 2020 Feb 3;70(4):566-573. doi: 10.1093/cid/ciz257.

63. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2003 Jun 1 12766837., 36(11):1418-23. doi: 10.1086/375057.

64. McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a  $\beta$ -lactam for Staphylococcal bacteremia. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57(12):1760-5. doi: 10.1093/cid/cit560.

65. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al.; Combination Antibiotics for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CAMERA) study group; Combination of Vancomycin and  $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2016 Jan 15;62(2):173-180. doi: 10.1093/cid/civ808.

66. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis. 2015 Aug 1;61(3):361-7. doi: 10.1093/cid/civ308.

67. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The Safety and Economic Impact of Cefazolin versus Nafcillin for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. Infect Dis Ther. 2017 Jun;6(2):225-231. doi: 10.1007/s40121-017-0148-z.

68. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan ve Nov, 52(1):192-7. doi: 10.1128/AAC.00700-07.

69. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146.

70. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16 20556772., (6):CD007022. doi: 10.1002/14651858.CD007022.pub2.

71. Utery JB, Vo NH, Finch CK, Cleveland KO, Gelfand MS, Self TH. Evaluation of the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Am J Med Sci. 2015 Jan 25233042., 349(1):36-41. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000338.

72. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Aug;28(8):1076-1084. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.015.
73. Austin ED, Sullivan SS, Macesic N, Mehta M, Miko BA, Nematollahi S, et al. Reduced Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Retrospective Cohort Study of 2139 Patients: 2007-2015. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 10;70(8):1666-1674. doi: 10.1093/cid/ciz498.
74. De Rosa FG, Corcione S, Motta I, Petrolo A, Filippini C, Pagani N, et al. Risk factors for mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Chemother*. 2016 Jun;28(3):187-90. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000076.
75. Bassetti M, Righi E, Del Giacomo P, Sartor A, Ansaldo F, Trucchi C, et al. Predictors of Mortality with *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jul;66(7):1284-1289. doi: 10.1111/jgs.15391.
76. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Feb 9;15:7. doi: 10.1186/s12941-016-0122-8.
77. Bassetti M, Peghin M, Trecarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PLoS One*. 2017 Feb 2;12(2):e0170236. doi: 10.1371/journal.pone.0170236.
78. Wang FD, Chen YY, Chen TL, Liu CY. Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008 Mar ve 18313513., 36(2):118-22. doi: 10.1016/j.ajic.2007.02.005.
79. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect*. 2009 Oct;59(4):232-9. doi: 10.1016/j.jinf.2009.07.015.
80. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1309-1319. doi: 10.1056/NEJMoa1914433.
81. Evans ME, Simbartl LA, Kralovic SM, Clifton M, DeRoos K, McCauley BP, et al. Healthcare-associated infections in Veterans Affairs acute-care and long-term healthcare facilities during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023 Mar;44(3):420-426. doi: 10.1017/ice.2022.93.
82. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 1982 Sep;97(3):309-17. doi: 10.7326/0003-4819-97-3-309.

83. Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am*. 1989 Dec;3(4):901-13.
84. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15;39(6):776-82. doi: 10.1086/422997.
85. Epstein L, Mu Y, Belflower R, Scott J, Ray S, Dumyati G, et al. Risk Factors for Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection After Recent Discharge From an Acute-Care Hospitalization, 2011-2013. *Clin Infect Dis*. 2016 Jan 1;62(1):45-52. doi: 10.1093/cid/civ777.
86. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45 Suppl 3:S171-6. doi: 10.1086/519473.
87. Mathews WC, Caperna JC, Barber RE, Torriani FJ, Miller LG, May S, et al. Incidence of and risk factors for clinically significant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cohort of HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Oct 1;40(2):155-60. doi: 10.1097/01.qai.0000179464.40948.b9.
88. Jackson KA, Bohm MK, Brooks JT, Asher A, Nadle J, Bamberg WM, et al. Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections Among Persons Who Inject Drugs -Six Sites, 2005-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Jun 8;67(22):625-628. doi: 10.15585/mmwr.mm6722a2.
89. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, Larson EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. *Lancet Infect Dis*. 2006 Jun and PMI, 6(6):335-41. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70491-1.
90. Begier EM, Frenette K, Barrett NL, Mshar P, Petit S, Boxrud DJ, et al.; Connecticut Bioterrorism Field Epidemiology Response Team. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):1446-53. doi: 10.1086/425313.
91. Larsen J, Petersen A, Larsen AR, Sieber RN, Stegger M, Koch A, et al.; Danish MRSA Study Group. Emergence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 1;65(7):1072-1076. doi: 10.1093/cid/cix504.
92. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 3558716., 40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
93. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J*. 2001 Mar;31(2):97-103.
94. Papadimitriou-Olivgeris M, Caruana G, Senn L, Guery B. Predictors of mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients hospitalized in a Swiss University Hospital and the role of early source control;

a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Mar;42(3):347-357. doi: 10.1007/s10096-023-04557-1.

95. Horváth A, Dobay O, Sahin-Tóth J, Juhász E, Pongrácz J, Iván M, et al. Characterisation of antibiotic resistance, virulence, clonality and mortality in MRSA and MSSA bloodstream infections at a tertiary-level hospital in Hungary: a 6-year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 May 7;19(1):17. doi: 10.1186/s12941-020-00357-z.

96. Park SY, Son JS, Oh IH, Choi JM, Lee MS. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia based on propensity scores. *Infection*. 2011 Apr;39(2):141-7. doi:10.1007/s15010-011-0100-1.

97. Wi YM, Rhee JY, Kang CI, Chung DR, Song JH, Peck KR. Clinical predictors of methicillin-resistance and their impact on mortality associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Epidemiol Infect*. 2018 Jul;146(10):1326-1336. doi: 10.1017/S0950268818001255.

98. Morris AK, Russell CD. Enhanced surveillance of *Staphylococcus aureus* bacteraemia to identify targets for infection prevention. *J Hosp Infect*. 2016 Jun 27;107:617-24. doi: 10.1016/j.jhin.2016.03.003.

99. Yahav D, Schlesinger A, Shaked H, Goldberg E, Paul M, Bishara J, et al. Clinical presentation, management and outcomes of *Staph aureus* bacteremia (SAB) in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr Epub, 29(2):127-133. doi: 10.1007/s40520-016-0543-4.

100. Kobayashi D, Yokota K, Takahashi O, Arioka H, Fukui T. A predictive rule for mortality of inpatients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A classification and regression tree analysis. *Eur J Intern Med*. 2014 Dec;25(10):914-8. doi: 10.1016/j.ejim.2014.10.003.

101. Ioannou P, Zacharioudaki M, Spentzouri D, Koutoulakou A, Kitsos-Kalyvianakis K, Chontos C, et al. A Retrospective Study of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Hospital and Factors Associated with Mortality. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 5;13(11):1975. doi: 10.3390/diagnostics13111975.

102. Saunderson RB, Gouliouris T, Nickerson EK, Cartwright EJ, Kidney A, Aliyu SH, et al. Impact of routine bedside infectious disease consultation on clinical management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Aug;21(8):779-85. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.026.

103. van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, van Twillert G, Veenstra J, Herpers BL, et al. All-Cause and Infection-Related Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia, a Multicenter Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Nov 30;9(12):ofac653. doi: 10.1093/ofid/ofac653.

104. Lam JC, Gregson DB, Robinson S, Somayaji R, Welikovitch L, Conly JM, et al. Infectious diseases consultation improves key performance metrics in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: A multicentre cohort study. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2019 Mar 11;4(1):24-32. doi: 10.3138/jammi.2018-0036.

105. Burnham JP, Rojek RP, Kollef MH. Catheter removal and outcomes of multidrug-resistant central-line-associated bloodstream infection. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct, 30334966, 97(42):e12782. doi: 10.1097/MD.00000000000012782.
106. Arias-Ortiz PM, Calderón LD, Castillo JS, Moreno J, Leal AL, Cortés Jaet al. [Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A multicenter matched case-control study]. *Biomedica*. 2016 Dec 1;36(4):612-619. Spanish. doi: 10.7705/biomedica.v36i4.3193.
107. Yasmin M, El Hage H, Obeid R, El Haddad H, Zaarour M, Khalil A. Epidemiology of bloodstream infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital in New York. *Am J Infect Control*. 2016 Jan 1;44(1):41-6. doi: 10.1016/j.ajic.2015.08.005.
108. Atmaca O, Zarakolu P, Karahan C, Cakır B, Unal S. Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji hastanelerinde yatan hastalarda saptanan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* bakteriyemilerinde risk faktörleri (2004-2011), antibiyotik kullanımı ve izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları: Yuvalandırılmış olgu-kontrol çalışması. *Mikrobiyol Bul*. 2014 Oct;48(4):523-37. Turkish. doi: 10.5578/mb.8280.
109. Alhunaif SA, Almansour S, Almutairi R, Alshammari S, Alkhonain L, Alalwan B, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteremia: Epidemiology, Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes in a Tertiary Care Center in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2021 May 10;13(5):e14934. doi: 10.7759/cureus.14934.
110. Sit PS, Teh CSJ, Idris N, Ponnampalavanar S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: Correlations between clinical, phenotypic, genotypic characteristics and mortality in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *Infect Genet Evol*. 2018 Apr;59: 132-141. doi: 10.1016/j.meegid.2018.01.031.
111. Delerue T, Cordel H, Delerue T, Figoni J, Dziri S, Billard-Pomares T, et al. Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: do we need rapid diagnostic tests? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1319-1326. doi: 10.1007/s10096-019-03556-5.
112. Chatterjee A, Rai S, Guddattu V, Mukhopadhyay C, Saravu K. Is methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infection associated with higher mortality and morbidity in hospitalized patients? A cohort study of 551 patients from South Western India. *Risk Manag Healthc Policy*. 2018 Dec 3;11: 243-250. doi: 10.2147/RMHP.S176517.
113. Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, Wenzel RP, Bearman GM. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1342-6. doi: 10.1128/JCM.44.4.1342-1346.2006.