

Staphylococcus aureus Bakteriyemisi Olan Hastaların Yönetiminde Minimum Değerlendirme Demeti Uygulamasının Klinik Sonuçlara Etkisi

The Impact of Implementing a Minimum Evaluation Bundle on Clinical Outcomes in the Management of Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Muammer Çelik¹ , Adnan Karabacak¹ , Nazlı Arzu¹ , Mahmut Cem Ergon² , Vildan Avkan-Oğuz¹ 

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; ²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye;

ÖZET

Amaç: *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi (SAB) dünya genelinde mortalitenin ve antimikrobiyal direnç oranlarındaki artışın en önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, SAB olan hastaların klinik özelliklerinin, metisilin direnç oranının, tanı ve tedavi yönetiminde "minimum değerlendirme demeti" uygulamasının klinik sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, 2018–2021 yılları arasında SAB nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkin hastalar değerlendirildi. Hastalara ait demografik veriler, klinik ve laboratuvar bulguları, antimikrobiyal duyarlılık sonuçları ve mortalite oranları tıbbi kayıtlar üzerinden elde edildi. SAB yönetiminde minimum değerlendirme demeti, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (İHKM) konsültasyonu yapılması, ekokardiyografi uygulanması ve kontrol kan kültürü alınmasına tam uyum sağlanması olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya 260 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (57–80) yıl olup %55.4'ü ≥65 yaş grubundaydı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%46.2), diabetes mellitus (%30) ve kronik kalp hastalığı (%26.2) olarak saptandı. Hastaların %45.8'inde primer bakteriyemi olduğu belirlendi. *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %17.3 olarak saptandı. Hastaların %38.5'inde minimum değerlendirme demetine tam uyum sağlandığı görüldü. Kontrol kan kültürü alınması 207 (%79.6), İHKM konsültasyonu 180 (%69.2) ve ekokardiyografi uygulanması 119 (%45.8) olguda gerçekleştirilmişti. Genel mortalite oranı %33.8 idi. İleri yaş (≥65 yaş) (OR: 2.878; $p=0.002$), malignite varlığı (OR: 2.952; $p=0.010$) ve yoğun bakım ihtiyacı (OR: 13.527; $p<0.001$) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Minimum değerlendirme demetine uyum sağlanan hastalarda mortalite oranının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (OR: 0.489; $p=0.041$).

Sonuç: Özellikle yaşlı hastalarda, malignite varlığında ve YBÜ ihtiyacı olanlarda SAB yüksek mortalite riski taşımaktadır. Hastalığın yönetiminde önerilen minimum değerlendirme demetine tam uyumun sağkalımı artırabileceği belirlendi. Bu bulgular, SAB yönetiminde standart protokoller ve çok merkezli prospektif çalışmalar ile uyum düzeyini artırmaya yönelik stratejiler geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Staphylococcus aureus*, bakteriyemi, yönetim, minimum değerlendirme demeti

ABSTRACT

Objective: *Staphylococcus aureus* bacteremia (SAB) is a significant global cause of mortality and a growing concern due to increasing antimicrobial resistance. This study aimed to evaluate the clinical features, methicillin resistance rates, and the impact of implementing a "minimum evaluation bundle" on clinical outcomes in the management of SAB.

Methods: This retrospective, single-center study included adult patients hospitalized for SAB between 2018 and 2021. Demographic data, clinical and laboratory findings, antimicrobial susceptibility results, and mortality rates were retrieved from medical records. Complete adherence to the minimum evaluation bundle in SAB management was defined as obtaining an infectious diseases (ID) consultation, performing echocardiography, and collecting follow-up blood cultures.

Results: A total of 260 patients were enrolled in the study. The median age was 67 years (IQR: 57–80), with 55.4% of patients aged 65 years or older. Hypertension (46.2%), diabetes mellitus (30%), and chronic heart disease (26.2%) were the most common comorbidities. Primary SAB was identified in 45.8% of patients. Methicillin resistance was detected in 17.3% of *S. aureus* isolates. Complete adherence to the minimum evaluation bundle occurred in 38.5% of cases. Follow-up blood cultures, ID consultation, and echocardiography were performed in 79.6%, 69.2%, and 45.8% of cases, respectively. Overall mortality was 33.8%. Advanced age (≥65 years) (OR: 2.878; $p=0.002$), presence of malignancy (OR: 2.952; $p=0.010$), and intensive care unit (ICU) admission (OR: 13.527; $p<0.001$) were identified as independent risk factors for mortality. Adherence to the minimum evaluation bundle was significantly associated with lower mortality (OR: 0.489; $p=0.041$).

Conclusion: SAB is associated with a high risk of mortality, particularly in elderly patients, those with malignancy, and ICU admissions. Complete adherence to the recommended minimum evaluation bundle may improve survival. These findings underscore the need for standardized management protocols and strategies to enhance compliance, which prospective multicenter studies should support.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, bacteremia, management, minimum evaluation bundle

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, tüm dünyada kan dolaşımı infeksiyonlarına (KDI'lere) bağlı ölümlerin en önemli nedeni olarak öne çıkmaktadır (1). Metisiline dirençli *S. aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), antimikrobiyal direnç ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (2). *S. aureus*, primer bakteriyemiye neden olabilmesinin yanı sıra biyofilm oluşturma kapasitesi sayesinde kateter ilişkili kan dolaşımı infeksiyonları (Kİ-KDİ), infektif endokardit, implant veya protezle ilişkili infeksiyonlar (ör. kemik-eklem infeksiyonları), yumuşak doku infeksiyonları ve alt solunum yolu infeksiyonları gibi çeşitli klinik tablolarla ilişkili sekonder bakteriyemi gelişimine yol açabilir.

S. aureus bakteriyemisinin (SAB'ın) yönetiminde, primer infeksiyon odağının belirlenebilmesi için ayrıntılı anamnez alınması, fizik muayene yapılması, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (İHKM) uzmanı bir hekimen konsültasyon istenmesi, başta ekokardiyografi olmak üzere uygun görüntüleme yöntemleriyle değerlendirme yapılması ve takipte kontrol kan kültürlerinin alınması önerilmektedir (3).

Günümüzde, SAB yönetiminde rehberlere dayalı tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelere rağmen, mortalite oranı hâlâ %10–30 arasında değişmektedir (4); en uygun (optimal) SAB yönetimi yaklaşımı ise henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Altı kıtadan 71 farklı ülkede çalışan 2031 klinisyenin katılımıyla yapılan çok merkezli bir çalışmada, SAB tanı ve tedavi yönetiminde çok farklı uygulamaların olduğu ve henüz uluslararası kabul görüp yaygınlaşan standart bir yaklaşımın olmadığı bildirilmiştir (5). Türkiye'de *S. aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paternlerini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, SAB tanısı ve tedavi yönetimine odaklanan çalışmalar genellikle tek merkezli, sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip ve sayıca azdır. Bu nedenle, ülke genelinde SAB yönetimini değerlendiren daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, SAB tanısıyla hastanemizde yatarak izlenen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin, metisiline direnç oranlarının, SAB yönetiminde minimum değerlendirme demetine (bundle) uyum düzeyinin belirlenmesi ve tüm bu faktörlerin mortalite üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışma, 01 Ocak 2018 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi'nin 1100 yataklı üçüncü basamak uygulama ve araştırma hastanesinde yürütüldü. Belirlenen tarihler arasında kan kültüründe *S. aureus* üremesi olan hastaların listesine mikrobiyoloji laboratuvarından retrospektif olarak ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaşından büyük, en az bir kan kültüründe üreme saptanan, bakteriyemi ile uyumlu kliniği olan ve hastanede yatarak tedavi gören hastalar dahil edildi. Pediyatrik hastalar, ayaktan tedavi gören hastalar, yatışı esnasında tedavisi bitmeden başka merkeze sevk edilen veya kendi isteğiyle taburcu olarak takip dışı kalan hastalar ve infeksiyon ile uyumlu kliniği olmadığı için kan kültür üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31 Ağustos 2022 tarihli ve 2022/28-13 sayılı karar ile onay alındı.

Verilerin Toplanması

Hastaların demografik ve klinik verilerine hastane bilgi yönetim sisteminde ulaşıldı ve yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, rutin hemodiyaliz, solid organ malignitesi, hematolojik malignite, immünsupresyon ve nörolojik hastalıklar) bilgileri kaydedildi.

Bir İHKM uzmanı tarafından hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri değerlendirildi. En az bir kan kültüründe *S. aureus* üremesi olup bakteriyemiyle uyumlu bulguları (ateş, üşüme-titre, genel durum bozukluğu gibi) olan ve başka bir infeksiyon odağı saptanmayan hastalar primer bakteriyemi olarak kaydedildi. Mevcut kliniği açıklayacak başka bir infeksiyon odağı olan hastalar ise sekonder bakteriyemi olarak belirlendi ve infeksiyon odağı ayrıntılandırıldı.

Eş zamanlı olarak hem periferik venlerden hem de kateterden alınan kan kültürlerinde üreme saptanması ve kateter örneğinde üremenin periferik örneğe kıyasla en az 120 dakika daha erken gerçekleşmesi durumunda, infeksiyon Kİ-KDİ olarak tanımlandı. Güncellenmiş modifiye Duke kriterlerini karşılayan hastalara infektif endokardit tanısı konuldu (6). Pnömoni ile uyumlu klinik bulguları (yeni başlayan öksürük, balgam, nefes darlığı vb.) ve radyolojik bulguların yanı sıra balgam, derin trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örneklerinde *S. aureus* üremesi saptanan hastalarda primer odak pnömoni olarak kaydedildi. Ayrıca, klinik şüpheye göre eklem sıvısı, periton sıvısı, beyin omurilik sıvısı, derin doku örneği ve apse içeriği gibi örneklerde üreme saptanan hastalarda primer odak cerrahi alan infeksiyonu, kemik-eklem infeksiyonu, deri-yumuşak doku infeksiyonu, peritonit veya menenjit olarak değerlendirildi. Cerrahi alan infeksiyonu tanısı ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tanımlarına uygun olarak belirlendi (7).

Hastaneye yatıştan en az 48 saat geçtikten sonra alınan kan kültürlerinde *S. aureus* üremesi saptanan olgular sağlık bakımı ilişkili SAB olarak sınıflandırıldı. Bununla birlikte, son 90 gün içerisinde iki günden uzun süre hastanede yatışı bulunan, hemodiyaliz veya kemoterapi gibi ayakta tedavi gören, uzun dönem bakım merkezi veya huzurevinde ikamet eden ya da evde sağlık hizmeti kapsamında intravenöz ilaç tedavisi, yara bakımı veya özel hemşirelik hizmeti alan hastalar da sağlık bakımı ilişkili SAB olarak değerlendirildi (8). Hastaneye başvuru sırasında ya da ilk 48 saat içerisinde alınan kan kültürlerinde *S. aureus* üremesi saptanan ve yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan hastalar ise toplum kökenli SAB olarak kabul edildi.

S. aureus bakteriyemisinin yönetiminde, bir hastaya İHKM konsültasyonu yapılması, transtorasik ekokardiyografi (TTE) uygulanması ve izlemde kontrol kan kültürü alınması durumunda, minimum değerlendirme demetine tam uyum sağlandığı kabul edildi. Hastaların hastanede kalış süreleri de kaydedildi.

Mikrobiyolojik İncelemeler

Kan kültürü inkübasyonu için BD BACTEC™ FX otomatize sistemi (Becton Dickinson, NJ, ABD) kullanıldı. Kan kültür pozitifliği saptandıktan sonra Gram boyama yapıldı ve koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen mavisi agara pasajlanarak 37°C'de 24–48 saat inkübe edildi. *S. aureus* tanımlaması Gram boyama, katalaz ve tüp koagülaz yöntemiyle

yapılıp “matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry” (MALDI-TOF MS) sistemi (Bruker Daltonics, Almanya) ile doğrulandı. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları disk difüzyon yöntemi ve/veya VITEK II® otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılarak Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sınır değerlerine göre belirlendi (9). Aynı hastadan 30 günlük zaman dilimi içinde izole edilen *S. aureus* izolatlarından yalnızca bir tanesi çalışmaya alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi ve değişkenler Pearson χ^2 veya Fisher kesin testleri ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı histogramlar ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermediği için ortanca ve çeyrekler arası aralık ile verildi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Tek değişkenli analizlerden sonra, mortalite için anlamlı bulunan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizine “Enter” yöntemi ile dahil edilerek analiz edildi. İHKM uzmanı konsültasyonu, TTE uygulanması ve kontrol kan kültürü alınması minimum değerlendirme demetinin bir parçası olduğundan, bu değişkenler çok değişkenli analizlere ayrı bir değişken olarak dahil edilmedi. İstatistiksel anlamlılık için *p* değeri <0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın kapsamı içinde olan Ocak 2018 – Aralık 2021 tarihleri arasında 348 hastanın kan kültüründe *S. aureus* üremesi olduğu tespit edildi; ancak 14 hastanın kan kültür sonuçları kontaminasyon olarak değerlendirildi. Ayrıca, 58 hasta ayaktan tedavi gördüğü ve 16 hasta da takip dışı kaldığı için çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, toplamda 260 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hasta dağılımı 2018 yılında 67 (%25.8), 2019 yılında 49 (%18.8), 2020 yılında 66 (%25.4) ve 2021 yılında 78 (%30.0) kişiydi.

Hastaların ortanca yaşı 67 (57–80) yıl olup, 148 (%55.4)’i 65 yaş ve üzerindediydi. Hastaların 141 (%54.2)’i erkekti ve 248 (%95.4)’inin eşlik eden en az bir hastalığı bulunmaktaydı. En sık saptanan hastalıklar hipertansiyon (%46.2; n=120), diabetes mellitus (%30; n=78) ve kronik kalp hastalığı (%26.2; n=68) idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de detaylı şekilde sunuldu.

Hastaların 119 (%45.8)’unda herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmadı ve primer bakteriyemi olarak kaydedildi. En sık görülen üç enfeksiyon odağı Kİ-KDİ (%24.6; n=64), pnömoni (%8.5; n=22) ve infektif endokardit (%8.1; n=21) idi. Enfeksiyonların detaylı verileri Tablo 1’de sunuldu.

Kan kültüründen izole edilen *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %17.3 (n=45) oranında tespit edildi. Hastaların 66 (%25.4)’sında toplum kökenli, 194 (%74.6)’sında ise sağlık bakımı ilişkili SAB olduğu belirlendi. Metisilin dirençli suşların %20’si toplum kökenli iken, %80’i sağlık bakımı ilişkiliydi. Toplum kökenli (%13.6; n=9/57) ve sağlık bakımı ilişkili (%18.6; n=36/158) SAB olan hastalarda MRSA görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (*p*=0.361).

İlk değerlendirmede hastaların 180 (%69.2)’ine İHKM konsültasyonu yapıldığı, 119 (%45.8)’una infektif endokardit için TTE ve 26 (%10)’sına transözofageal ekokardiyografi (TÖE) uygulandığı tespit edildi. Ekokardiyografi yapılan hastaların %17.6’sında (21/119) infektif endokardit ile uyumlu bulgu saptandığı görüldü. Antibiyotik tedavisi sonrası hastaların 207 (%79.6)’sinden takip amaçlı kontrol kan kültürü alınmış olup 187

(%71.9)’sinden ilk yedi gün içinde örnek alınmıştı. Minimum değerlendirme demetine uyum sadece 100 (%38.5) hastada sağlandı.

Hastane içi mortalite olguların 88 (%33.8)’inde saptandı. İleri yaş grubunda (≥ 65 yaş) mortalite oranı %41.9 (62/148) olarak belirlendi; bu oran 65 yaş altı hastalarda %23.2 (26/112) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (*p*=0.002). İleri yaşa ek olarak, solid organ malignitesi varlığı (*p*=0.049) ve yoğun bakım ihtiyacı (*p*<0.001) mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Hayatını kaybeden hastalarda, minimum değerlendirme demetine uyum (*p*=0.003), İHKM konsültasyonu yapılma oranı (*p*=0.024), TTE uygulanması (*p*<0.001) ve takip amaçlı kontrol kan kültürü alınması (*p*<0.001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Mortalite oranı MRSA bakteriyemisi olan hastalarda, metisiline duyarlı *S. aureus* (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) bakteriyemisi olanlara kıyasla daha yüksekti; ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla %42.2 ve %32.1; *p*=0.192). Toplum kökenli SAB olan hastalarda mortalite oranı %37.9 (25/66) olarak bulundu; sağlık bakımı ilişkili SAB olan hastalarda ise bu oran %32.5 (63/194) idi. Ancak iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı (*p*=0.423).

Çok değişkenli analizde ise 65 yaş ve üzeri olmak [“odds ratio” (OR): 2.878; %95 güven aralığı (GA): 1.478–5.606; *p*=0.002], solid organ malignitesi varlığı (OR: 2.952; %95 GA: 1.290–6.757; *p*=0.010) ve yoğun bakım ihtiyacı (OR: 13.527; %95 GA: 6.873–26.624; *p*<0.001) mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Minimum değerlendirme demetine uyum sağlanan hastalarda ise mortalitenin anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi (OR: 0.489, %95 GA: 0.246–0.970; *p*=0.041).

İRDELEME

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) ve Dünya Sağlık Örgütü’nün iş birliğinde hazırlanan Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Raporu’na göre, Türkiye’de kan ve beyin omurilik sıvısından izole edilen mikroorganizmalar içinde *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*’den sonra en sık saptanan etken *S. aureus* olmuştur. Sürveyans raporuna göre *S. aureus*’ta metisilin direnci 2017–2021 yılları arasında sırasıyla %25.8, %29.6, %31.3, %33.4 ve %30.7 oranlarında bildirilmiş olup artış eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir (10). Türkiye’de yapılan çalışmalarda kan kültüründen izole edilen *S. aureus* suşlarında MRSA oranı değişkenlik göstermektedir. Topeli ve arkadaşları (11), 2000 yılı öncesinde yaptıkları çalışmada, MRSA oranını %45.5 olarak bildirmiştir. Sipahi ve arkadaşları (12), 2001–2013 yılları arasındaki 13 yıllık dönemi inceledikleri çalışmada, MRSA oranının 2001 yılında %73.8 ile en yüksek değeri gördüğünü, sonraki yıllarda azaldığını ve 2013 yılında %36.2’ye düştüğünü bildirmiştir. 2010–2020 arasında yapılan çalışmalarda ise %8.9–44.3 aralığında MRSA oranları bildirilmiştir (13–18). Bizim çalışmamızda MRSA oranı %17.3 olarak saptandı ve diğer çalışmalar ve ulusal sürveyans verilerine göre daha düşük bulundu. MRSA oranlarındaki farklılıkların; çalışma tasarımı ve örnekleme yöntemleri, çalışmanın yapıldığı zaman dilimi, merkezler arası farklılıklar, hasta popülasyonundaki çeşitlilik, antibiyotik kullanım politikaları, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve mikrobiyolojik örneklem ile tanı yöntemlerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği değerlendirildi.

Merkezler ve hatta aynı merkezde çalışan klinisyenler ile enfeksiyon hastalıkları uzmanları arasında, SAB tanı ve tedavi yönetiminde yaklaşım farklılıkları bulunmaktadır (5,19). Bu hastalarda, enfeksiyon odağının saptanması ve olası metastatik odağın belirlenmesi için minimum değerlendirme amacıyla detaylı öykü alıp fizik muayene yapılması, İHKM konsültasyonu istenmesi, takip amaçlı kontrol kan kültürü ve ekokardiyografi yapılması kabul gören bir yaklaşım olarak bildirilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda, İHKM konsültasyonu yapılan hastalarda ekokardiyografi uygulanması,

Tablo 1. *Staphylococcus aureus* Bakteriyemisi Sebebiyle İzlenen Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (N=260)

Özellikler	Yaşayan n (%)	Ölen n (%)	Toplam	p
	172 (%66.2)	88 (%33.8)		
Yaş Grubu				
<65 yaş	86 (50.0)	26 (29.5)	112 (43.1)	0.002
≥65 yaş	86 (50.0)	62 (70.5)	148 (56.9)	
Cinsiyet (erkek)	98 (57)	43 (48.9)	141 (54.2)	0.214
Komorbidite				
0	9 (5.2)	3 (3.4)	12 (4.6)	0.667
1	62 (36)	29 (33)	91 (35)	
≥2	101 (58.7)	56 (63.6)	157 (60.4)	
Hipertansiyon	79 (45.9)	41 (46.6)	120 (46.2)	0.919
Diabetes mellitus	58 (33.7)	20 (22.7)	78 (30)	0.067
Kronik kalp hastalığı	39 (22.7)	29 (33)	68 (26.2)	0.074
Solid organ malignitesi	29 (16.9)	24 (27.3)	53 (20.4)	0.049
Nörolojik hastalık	34 (19.8)	25 (28.4)	59 (22.7)	0.115
Kronik böbrek hastalığı	42 (24.4)	13 (14.8)	55 (21.2)	0.072
Rutin hemodiyaliz	30 (17.4)	10 (11.4)	40 (15.4)	0.199
Diğer ^a	47 (27.3)	25 (28.4)	72 (27.7)	0.853
Primer Bakteriyemi	78 (43.5)	41 (46.6)	119 (45.8)	0.849
Sekonder Bakteriyemi				
Kİ-KDİ	47 (27.3)	17 (19.3)	64 (24.6)	0.001
Pnömoni	8 (4.7)	14 (15.9)	22 (8.5)	
İnfektif endokardit	11 (6.4)	10 (11.4)	21 (8.1)	
Diğer ^b	28 (16.3)	6 (6.8)	34 (13.1)	
Yoğun bakım ünitesi ihtiyacı	40 (23.3)	69 (78.4)	109 (41.9)	<0.001
Hastanede kalış süresi (gün), ortalanca (çeyrekler arası aralık)	19 (11.25–31)	16.5 (6.25–30)	18 (10–30.75)	0.041
Minimum değerlendirme demeti ^c	77 (44.8)	23 (26.1)	100 (38.5)	0.003
İHKM konsültasyonu	127 (73.8)	53 (60.2)	180 (69.2)	0.024
TTE	92 (53.5)	27 (30.7)	119 (45.8)	<0.001
TÖE	18 (10.5)	8 (9.1)	26 (10)	0.727
Kontrol kan kültürü	152 (88.4)	55 (62.5)	207 (79.6)	<0.001
İlk 7 gün içinde alınan kontrol kan kültürü	136 (79.1)	51 (58)	187 (71.9)	<0.001
Kan kültür negatifliğine kadar geçen süre (gün), ortalanca (çeyrekler arası aralık)	5 (4–8)	6 (3–8)	5 (3.25–8)	0.893
Metisilin direnci	26 (15.1)	19 (21.6)	45 (17.3)	0.192

Kİ-KDİ: Katater ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, **İHKM:** İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, **TTE:** Transtorasik ekokardiyografi, **TÖE:** Transözofageal ekokardiyografi.

^a İmmünsupresif hastalık veya ilaç kullanımı, hematolojik malignite, kronik akciğer hastalığı.

^b Kemik-eklem infeksiyonu, deri-yumuşak doku infeksiyonu, cerrahi alan infeksiyonu, bakteriyel peritonit, menenjit.

^c İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu, ekokardiyografi ve kontrol kan kültüründen oluşmaktadır.

kontrol kan kültürü alınması, uygun antibiyotik tedavisinin başlanması ve kaynak kontrolünün sağlanması oranlarının anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu, buna karşılık mortalite oranlarının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (20-23). Bizim çalışmamızda, İHKM konsültasyonu istenme oranı yaklaşık %70 iken hastalara ekokardiyografi yapılma oranı %45 ve toplam minimum değerlendirme demetine uyum %38.5 olarak saptandı. Bu durumun olası nedenleri arasında enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından ekokardiyografi önerilmesinin unutulması, önerilse dahi klinisyenler tarafından tetkikin planlanmaması veya geç randevu verilmesi gibi hizmet sunumuna ilişkin nedenlerin yanında, ekokardiyografi cihazındaki arızalar gibi teknik sorunlar da yer alabilir. Bu gibi sorunları aşmak adına standart bir tanı ve tedavi yaklaşımı belirlenmesi ve tüm SAB tanısı olan hastaların bu protokol ile değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Bolhuis ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada, SAB tanısı, sınıflandırılması ve tedavisine yönelik olarak geliştirilen ve hastane genelinde uygulamaya konulan standart bir protokolün kontrol kan kültürü alınma oranını, ekokardiyografi istenme sıklığını ve enfektif endokardit tanısı koyma oranını artırmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, mortalite %33.8 oranında bulunmuş olup 65 yaş ve üzeri olmak, solid organ malignitesi varlığı ve yoğun bakım ihtiyacı olması mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Türkiye’den yapılan çalışmalarda %20.4 ve %37.1 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir; ileri yaş, yoğun bakım yatışı, yüksek Charlson komorbidite indeksi, pnömoni ve metastatik odak varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (16-18, 25). Söz konusu çalışmalarda toplam hasta sayıları genellikle düşüktür ve çok merkezli bir çalışma dışında diğerleri geriye dönük olarak yürütülmüş tek merkezli gözlemsel çalışmalardır. Türkiye’de SAB yönetimine ilişkin sorunları belirlemek ve standart bir protokol geliştirebilmek için çok merkezli, ileriye dönük (prospektif) izlemle gerçekleştirilecek ve geniş hasta popülasyonunu kapsayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mortalite ve SAB ilişkisini değerlendiren çalışmaların çoğunda çeşitli metodolojik sınırlılıklar mevcuttur. İlk olarak, mortaliteyi değerlendirmek için kullanılan zaman aralıkları 7 gün, 28 gün, 1 ay veya 3 ay gibi sürelerle değişkenlik göstermektedir. İkinci olarak, mortalite tanımları da standart değildir; bazı çalışmalarda tüm nedenlere bağlı mortalite, bazı çalışmalarda ise enfeksiyona bağlı veya hastane içi mortalite esas alınmaktadır. Üçüncü olarak, bu çalışmaların büyük bir bölümü tek merkezli olup küçük örneklem sayıları nedeniyle geniş güven aralıkları bildirilmiştir. Bai ve arkadaşlarının (4) yaptıkları sistematik derleme ve meta-analizde, hastane içi mortalite oranı %24.1 (%22–26.4) olarak bildirilmiştir. Bu oran 2001 öncesi %30.4 (%26.6–34.4), 2001–2010 arası %25 (%22.2–28) ve 2011 ve sonrasında %18 (%14.9–21.5) olarak tespit edilmiş olup yıllara göre mortalite oranlarında istatistiksel anlamlı olarak gerileme olduğu gösterilmiştir. Yakın dönemde yayımlanan uluslararası çalışmalarda ise SAB mortalite oranları %14.5 ile %28.5 arasında bildirilmiştir (26-29).

Çalışmamızda, MRSA bakteriyemisi olan hastalarda mortalite oranı, MSSA bakteriyemisi olanlara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ülkemizden yapılan erken dönem çalışmalarda, MRSA bakteriyemisi olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilirken (11,16), yakın tarihli çalışmalarda mortalite açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (17,18). Güncel bir sistematik derleme ve meta-analize göre, MRSA bakteriyemisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmakla birlikte, MRSA ve MSSA bakteriyemisi olan hastalarda mortalite açısından fark giderek kapanmaktadır. Bu farkın azalmasında vankomisin tedavisinde terapötik ilaç düzeyi izlemi ile doz optimizasyonunun yaygınlaşması ve daptomisin, linezolid gibi MRSA’ya karşı etkili yeni antibiyotiklerin kullanılması etkisi olduğu düşünülmektedir (4).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi ve e-nabız gibi veri tabanlarından geriye dönük olarak toplandığı için veri kaybı olasılığı yüksektir. Tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle, MRSA oranları, SAB yönetimindeki uygulamalar ve mortalite oranları; yerel epidemiyolojik özelliklerden, hasta popülasyonundaki farklılıklardan ve kurumlar arası protokol farklılıklarından etkilenmiş olabilir. Bu nedenle, elde edilen verilerin genelleştirilebilirliği sınırlıdır. Diğer yanda, antibiyotik kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Ancak çalışmamızın, Türkiye’den yapılan en geniş hasta serisine sahip gözlemsel çalışma olması nedeniyle SAB yönetiminde önerilen minimum değerlendirme demetinin mortalite üzerindeki etkisini araştırarak literatüre önemli bir katkı sağladığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamız Türkiye’de kan kültüründen izole edilen *S. aureus* suşlarının metisilin direnç oranlarına ve SAB yönetimindeki değerlendirme pratiklerine ışık tutarak önemli veriler sunmaktadır. Bu hastalığın tanı ve tedavisinde sağlanan gelişmelere rağmen mortalite oranları yüksek seyretmekte ve özellikle ileri yaşta olanlar, kanser gibi ek hastalıklara sahip bireyler ve yoğun bakım ihtiyacı duyan hastalar arasında mortalite oranları artmaktadır. Çalışmada elde edilen bulgular, İHKM konsültasyonu, ekokardiyografi yapılması ve kontrol kan kültürü alınması gibi SAB yönetiminde önerilen minimum değerlendirme demetlerine uyumun mortaliteyi azaltmada kritik bir rol oynadığını desteklemektedir. Gelecekte, çok merkezli ve prospektif olarak yapılacak çalışmalar ile SAB yönetimi protokollerinin daha geniş hasta gruplarında uygulanabilirliği ve etkinliği değerlendirilerek standart tanı ve tedavi yaklaşımlarının oluşturulması mümkün olacaktır.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak değerlendirildiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 31 Ağustos 2022 tarihli ve 2022/28-13 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – M.Ç., A.N., V.A.O.; Tasarım – M.Ç., A.N., V.A.O.; Denetleme – M.Ç., A.N., V.A.O.; Malzemeler/Hastalar – M.Ç., A.N., V.A.O.; Veri Toplama ve/veya İşleme – M.Ç., A.K., A.N., MCE, V.A.O.; Analiz ve/veya Yorum – M.Ç., A.N., V.A.O.; Literatür Taraması – M.Ç., A.N., MCE, V.A.O.; Makale Yazımı – M.Ç., A.K., A.N., MCE, V.A.O.; Eleştirel İnceleme – M.Ç., A.K., A.N., MCE, V.A.O.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Bilimsel Etkinlik

3-6 Kasım 2024 tarihleri arasında İstanbul’da düzenlenen 33. Uluslararası Antimikrobiyal Kemoterapi Kongresi’nde poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-48. [CrossRef]
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. Erratum in: *Lancet*. 2022;400(10358):1102. [CrossRef]
- Minter DJ, Appa A, Chambers HF, Doernberg SB. Contemporary management of *Staphylococcus aureus* bacteremia-controversies in clinical practice. *Clin Infect Dis*. 2023;77(11):e57-e68. [CrossRef]
- Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(8):1076-84. [CrossRef]
- Westgeest AC, Buis DTP, Sigaloff KCE, et al. Global differences in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: No international standard of care. *Clin Infect Dis*. 2023;77(8):1092-101. [CrossRef]
- Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):518-26. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2023;77(8):1222. [CrossRef]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surgical site infection event (SSI). National Healthcare Safety Network (NHSN); January 2024. [erişim 10 Ekim 2024]. <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9p-scscurrent.pdf>
- 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(10):791-7. [CrossRef]
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, valid from 2024-01-01 [Internet]. Basel: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). [erişim 8 Kasım 2024]. https://eucast.org/clinical_breakpoints/
- European Centre for Disease Prevention and Control; World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [erişim 10 Ekim 2024]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>
- Topeli A, Unal S, Akalin HE. Risk factors influencing clinical outcome in *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a Turkish University Hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14(1):57-63. [CrossRef]
- Sipahi OR, Uysal S, Aydemir SŞ, et al. Antibacterial resistance patterns and incidence of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care educational hospital in Turkey: a perspective from 2001 to 2013. *Turk J Med Sci*. 2017;47(4):1210-5. [CrossRef]
- Çelik C, Bakıcı MZ, Gözel MG, Engin A, Kaya H. [Antimicrobial resistance pattern of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bloodstream infections]. *Genel Tıp Dergisi*. 2013;23:109-13. Turkish.
- Tanrıverdi Çaycı Y, Haslı F, Bilgin K, Birinci A. [Evaluation of susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains that isolated from blood cultures in Samsun Ondokuz Mayıs University Hospital between 2014-2017]. *KOU Sag Bil Derg*. 2017;4(1):20-22. Turkish.
- Kula-Atik T, Uzun B. [Evaluation of resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures to methicillin and other antimicrobial agents]. *Klinik Derg*. 2020;33(2):132-6. Turkish. [CrossRef]
- Yılmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, et al. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15:7. [CrossRef]
- Yanık-Yalçın T, Erol Ç, Demirkaya MH, Durukan E, Kurt-Azap Ö. Evaluation of clinical approach and outcomes *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2023;5(1):31-9. [CrossRef]
- Tuncer G, Geyiktepe-Guclu C, Surme S, et al. Determination of associated factors with death in *Staphylococcus aureus* bacteremia in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: A single-center, retrospective study. *Rev Med Chil*. 2023;151(10):1319-31. [CrossRef]
- Liu C, Strnad L, Beekmann SE, Polgreen PM, Chambers HF. Clinical practice variation among adult infectious disease physicians in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2019;69(3):530-3. [CrossRef]
- Lahey T, Shah R, Gittus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(5):263-7. [CrossRef]
- 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(10):1451-61. [CrossRef]
- Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, et al. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(1):19-28. [CrossRef]
- Kawasuji H, Sakamaki I, Kawamura T, et al. Proactive infectious disease consultation at the time of blood culture collection is associated with decreased mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2020;26(6):588-95. [CrossRef]
- Bolhuis K, Bakker LJ, Keijer JT, de Vries PJ. Implementing a hospital-wide protocol for *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(8):1553-62. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(11):2223. [CrossRef]
- Basaran S, Simsek-Yavuz S, Sadic-Copur B, et al. Analysis of risk factors for mortality in methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: cefazolin is associated with better outcome. *J Ist Faculty Med*. 2019;82(3):131-8. [CrossRef]
- Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, et al. Mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia remains high despite adherence to quality indicators: secondary analysis of a prospective cohort study. *J Infect*. 2021;83(6):656-63. [CrossRef]
- 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;42(3):347-57. [CrossRef]
- Kim SH, Jeon M, Jang S, Mun SJ. Factors for mortality in patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: The importance of treatment response rather than bacteremia duration. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(5):1007-15. [CrossRef]
- Russell CD, Berry K, Cooper G, et al. Distinct clinical endpoints of *Staphylococcus aureus* bacteraemia complicate assessment of outcome. *Clin Infect Dis*. 2024;79(3):604-11. [CrossRef]