



Staphylococcus aureus'a Bağlı Kan Dolaşımı İnfeksiyonu Olan Hastalarda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler ve Mortalite Skorum Sistemi

Factors Affecting Mortality and a Mortality Scoring System in Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection

Murat AYDIN¹([iD](#)), Firdevs AKSOY²([iD](#))

¹ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Cite this article as: Aydın M, Aksoy F. *Staphylococcus aureus*'a bağlı kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler ve mortalite skorlama sistemi. FLORA 2022;27(2):371-82.

ÖZ

Giriş: *Staphylococcus aureus*'a bağlı kan dolaşımı infeksiyonu (SA-KDE), uygun tedaviye rağmen yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir. SA-KDE'de mortalite riskini önceden öngörebilmenin klinik kararları yönlendirme ve hastanın riskini yönetebilme üzerinde ciddi bir etkisi olabilir. Bu çalışmanın amacı SA-KDE olan hastalarda mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çalışmada ayrıca bu risk faktörlerinden yola çıkılarak mortaliteyi öngören bir skorlama sistemi oluşturulmuştur.

Materyal ve Metod: Çalışma, yoğun bakım ünitesi veya kliniklerde yatarak tedavi görmekte olup SA-KDE tanısı alan hastalar üzerinde, retrospektif olarak yapıldı. Hastalara ait klinik, laboratuvar ve tedavi bilgilerine hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosya kayıtlarından, konsültasyon notlarından ve ayrıca infeksiyon hastalıkları hasta takip kartları ile infeksiyon kontrol komitesi verilerinden ulaşıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 309 hasta dahil edildi. Hastaların 183 (%59.2)'ü erkek, 126 (%40.8)'sı kadın olup ortalama yaş 62.8 ± 15.9 yıl idi. Hastaların 211 (%68.3)'i sağ kalmış olup 98 (%31.7)'i hayatını kaybetti. Yoğun bakım ünitesinde yatış, Charlson komorbidite indeksi, vücut ısısı, genel durum bozukluğu, hipotansiyon ve ilk 24 saatte uygun antibiyoterapi başlanması mortalite için bağımsız prediktörler olarak saptandı. Tanı anında, tedavinin üçüncü gününde ve tedavinin beşinci günündeki laboratuvar ve klinik parametrelere göre üç mortalite skoru geliştirildi. Laboratuvar parametrelerinden prokalsitonin, C-reaktif protein, albümin, kan beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve eritrosit dağılım genişliği kullanıldı. Klinik parametrelerden hipotansiyon, vücut ısısı ve Charlson komorbidite indeksi kullanıldı. Mortalite skoru 3'ün 9 puandan fazla olmasının %78.6 sensitivite ve %73.5 spesifite ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi.

Sonuç: SA-KDE hastanede yatan hastalarda önemli bir mortalite sebebi olup hastaların bazı klinik, laboratuvar parametreleri ile bu infeksiyonun klinik sonucu iyi derecede öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*; Bakteriyemi; Mortalite; Risk faktörleri

ABSTRACT

Factors Affecting Mortality and a Mortality Scoring System in Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection

Murat AYDIN¹, Firdevs AKSOY²

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Türkiye

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Türkiye

Introduction: *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SA-BSI) is associated with a high mortality rate despite appropriate treatment. The ability to predict the risk of mortality in SA-BSI may have a major impact on guiding clinical decisions and managing the patient's risk. The purpose of this study is to determine risk factors for mortality in patients with SA-BSI. A scoring system predicting mortality on the basis of these risk factors was also established.

Materials and Methods: This retrospective study involved patients diagnosed with SA-BSI and admitted for treatment to the intensive care unit or clinics. Patients' clinical, laboratory, and treatment details were retrieved from file records in the hospital electronic data management system, from consultation notes, from infectious disease patient follow-up cards, and infection control committee data. Statistical analysis was performed on IBM SPSS version 23.0 software, and *p* values < 0.05 were regarded as significant.

Results: Three hundred nine patients were included in the study, 183 (59.2%) men and 126 (40.8%) women, with a mean age of 62.8 ± 15.9 years. Two hundred eleven (68.3%) patients survived, and 98 (31.7%) died. Admission to the intensive care unit, the Charlson comorbidity index, body temperature, impaired general condition, hypotension, and initiation of appropriate antibiotherapy within the first 24 h were identified as independent predictors of mortality. Three mortality scores were established based on laboratory and clinical parameters at time of diagnosis, and on the third and fifth days of treatment. The laboratory parameters employed included procalcitonin, C-reactive protein, albumin, white blood cell count, platelet count, and erythrocyte distribution width. The clinical parameters included hypotension, body temperature, and the Charlson comorbidity index. A score exceeding 9 on mortality score 3 was found to predict mortality with 78.6% sensitivity and 73.5% specificity.

Conclusion: SA-BSI is an important cause of mortality in hospitalized patients, and the clinical outcomes of this infection can be accurately predicted with various clinical and laboratory parameters.

Key Words: *Staphylococcus aureus*; Bacteremia; Mortality; Risk factors

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Stafilokoklar, KDE'ye yol açan gram pozitif bakterilerin büyük bir kısmını teşkil etmekte olup bu grubun da önemli bir kısmını *Staphylococcus aureus* oluşturur^[1].

S. aureus'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında (SA-KDE) %20-40 oranında mortalite görülmektedir^[2-3]. Mortalite riski Charlson komorbidite indeksi yüksekliği, ileri yaş, ciddi sepsis ve septik şok varlığı ile artmaktadır^[4].

Laboratuvar parametreleri ile mortalitenin ilişkisi değerlendirildiğinde; C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve kan beyaz küre sayısı (WBC) değerlerinin genellikle SA-KDE gibi ciddi enfeksiyonların tedavisi sırasında takip edildiği bilinmektedir. Sürekli yükselen değerler genellikle endişe verici sinyaller olarak kabul edilir, ancak

klirik kararlara yardımcı olacak yaygın olarak kullanılan net eşik değerler tanımlanmamıştır^[5].

Bu çalışmada SA-KDE'lerin epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi ve mortalite için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastalardan elde edilen epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verileriyle mortalite riskinin tahmin edilmesi ve klinik kararlara yardımcı olacak bilgilerin sağlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesinde, 01.01.2013-30.09.2019 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi veya kliniklerde yatarak tedavi görmekte olup SA-KDE tanısı alan hastalar üzerinde, retrospektif olarak yapıldı. Hastalara ait klinik, laboratuvar ve tedavi bilgilerine hastane elektronik bilgi yönetim sistemindeki hasta dosya kayıtlarından,

konsültasyon notlarından ve ayrıca infeksiyon hastalıkları hasta takip kartları ile infeksiyon kontrol komitesi verilerinden ulaşıldı.

Hastalara ait; yaş, cinsiyet, toplum kökenli infeksiyon (TKE) veya sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon (SHİE) durumu, komorbiditeler [demans, serebrovasküler olay, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı, diyabetes mellitus, immünsupresif tedavi alma durumu, hematolojik malignite, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, solid organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli, dermatolojik hastalık, peptik ülser, hipertansiyon, solid organ malignitesi, konnektif doku hastalığı, atriyal fibrilasyon, benign prostat hipertrofisi, hipotiroidi, hipertiroidi, psikiyatrik hastalık, altta yatan diğer hastalıklar (multipl skleroz, epilepsi, mental motor retardasyon, ülseratif kolit, serebral palsi, trombotik trombositopenik purpura, Parkinson)] ve Charlson komorbidite indeksi (CKİ) bilgileri kaydedildi. İmmünsupresif tedavi; kemoterapi, tümör nekrozis faktör inhibitörleri, B hücre baskılayıcı tedaviler, herhangi bir doz ve sürede sistemik kortikosteroid kullanımı olarak belirlendi. TKE, toplumda gelişen ya da hastaneye başvurudan sonraki ilk iki gün içerisinde gelişen infeksiyon olarak tanımlandı; SHİE ise hastane başvurusundan iki gün ya da daha sonra gelişen infeksiyon olarak tanımlandı^[6]. Toplumda başlangıçlı SHİE olan hastalar dışlandı.

Hastalarda kan kültüründe *S. aureus* izole edilen ilk kültürün alındığı tarih tanı anı olarak belirlendi. Tanı anında hastalarda var olan invaziv girişimlerden; mekanik ventilatör, santral venöz kateter, üriner kateter (Foley idrar sondası) ve diğer invaziv girişimler kaydedildi. Ayrıca, tanıdan önceki son üç ay içerisinde geçirilmiş cerrahi öyküsü, tanıdan önceki bir ay içerisinde anjiyografik işlem geçirme öyküsü ve travma öyküsü kaydedildi.

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

olarak tanımlandı. Hipotansiyon sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması şeklinde tanımlandı.

Hastalara ait laboratuvar sonuçlarından; tanı anında PCT, CRP, albümin, WBC, trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platekrit değerleri (trombositlerin oluşturduğu hacmin, toplam kan hacmine oranı; trombosit yüzdesi) kaydedildi. Kan sayımı parametreleri için otomatize hemogram cihazı (Beckman Coulter LH-750, Hematology Analyzer) kullanıldı. Trombosit indeksleri olan PDW ve platekrit, mortalite için prediktif değeri olan biyobelirteçler olup olamayabileceğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı. Tedavinin üçüncü gününde ve beşinci günündeki CRP, PCT, WBC değerleri de kaydedildi.

Hastaların prognozu sağkalım ve ölüm olarak kaydedildi. Ölümlerin tanı anından kaç gün sonra olduğu; “ilk bir haftada”, “7-14 gün sonra”, “15-30 gün sonra”, “30 günden sonra” şeklinde kategorize edildi.

Hastaların laboratuvar ve klinik parametreleri ile mortalite tahmininde bulunabilmek amacıyla mortalite skoru-1, mortalite skoru-2 ve mortalite skoru-3 olmak üzere üç farklı skorlama sistemi oluşturuldu. Mortalite skoru-1’deki laboratuvar parametrelerini, hastaların tanı anındaki PCT, CRP, albümin, WBC, trombosit ve RDW değerleri oluşturdu. Mortalite skoru-2’deki laboratuvar parametreleri, mortalite skoru-1’e ek olarak tedavinin üçüncü günündeki PCT ve WBC’nin dahil edilmesi ile oluşturuldu. Mortalite skoru-3’teki laboratuvar parametreleri ise mortalite skoru-2’ye ek olarak tedavinin beşinci gününde bakılan PCT, CRP ve WBC’nin dahil edilmesi ile oluşturuldu. Her üç skorlamada klinik parametreler olarak hipotansiyon, vücut ısısı ve Charlson komorbidite indeksi yer aldı. Skorlama sisteminde 0-3 arası tam sayılar şeklinde puanlama yapıldı. Buna göre tanı anında bakılan PCT ($\mu\text{g/L}$) ≤ 0.91 ise 0 puan; 0.91-2.5 arasında ise 1 puan; $> 2.5-8.0$ arasında ise 2 puan ve > 8.0 ise 3 puan olarak belirlendi. Tanı anında bakılan CRP (mg/dL) ≤ 12.4 ise 0 puan; 12.4-20 arasında ise 1 puan; $> 20-25$ arasında ise 2 puan ve > 25 ise 3 puan olarak belirlendi. Tanı anında bakılan albümin (g/dL) $= > 2.8$ ise 0 puan; 2.8-2.5 arasında ise 1 puan; $< 2.5-2.1$ arasında ise 2 puan ve

<2.1 ise 3 puan olarak belirlendi. Tanı anında bakılan WBC (μL) \leq 13.1 ise 0 puan; 13.1-16.0 arasında ise 1 puan; >16.0-21.0 arasında ise 2 puan ve >21.0 ise 3 puan olarak belirlendi. Tanı anında bakılan trombosit sayısı (μL)> 196 ise 0 puan; 196-120 arasında ise 1 puan; <120-100 arasında ise 2 puan ve <100 ise 3 puan olarak belirlendi. Tanı anında bakılan RDW (%) \leq 14.6 ise 0 puan; 14.6-16.5 arasında ise 1 puan; >16.5-18 arasında ise 2 puan ve >18 ise 3 puan olarak belirlendi. Tedavinin üçüncü günü bakılan PCT ($\mu\text{g/L}$) \leq 1.3 ise 0 puan; 1.3-2.5 arasında ise 1 puan; >2.5-5.5 arasında ise 2 puan ve >5.5 ise 3 puan olarak belirlendi. Tedavinin üçüncü günü bakılan WBC (μL) \leq 12.1 ise 0 puan; 12.1-14.5 arasında ise 1 puan; >14.5-18.5 arasında ise 2 puan ve >18.5 ise 3 puan olarak belirlendi. Tedavinin beşinci günü bakılan PCT ($\mu\text{g/L}$) \leq 1.2 ise 0 puan; 1.2-2.5 arasında ise 1 puan; >2.5-12.5 arasında ise 2 puan ve >12.5 ise 3 puan olarak belirlendi. Tedavinin beşinci günü bakılan CRP (mg/dL) \leq 13.1 ise 0 puan; 13.1-16.5 arasında ise 1 puan; >16.5-21.5 arasında ise 2 puan ve >21.5 ise 3 puan olarak belirlendi. Tedavinin beşinci günü bakılan WBC (μL) \leq 11.31 ise 0 puan; 11.31-14.5 arasında ise 1 puan; >14.5-18.5 arasında ise 2 puan ve >18.5 ise 3 puan olarak belirlendi. Her üç skorlama sistemindeki klinik parametrelerden hipotansiyon varlığı 1 puan olarak belirlendi. Vücut ısısının $\geq 38^\circ\text{C}$ olması 0 puan; $37.9-37.5^\circ\text{C}$ arasında olması 1 puan ve $<37.5^\circ\text{C}$ olması 2 puan olarak belirlendi. Charlson komorbidite indeksinin ≤ 5 olması 0 puan; 6 veya 7 olması 1 puan; 8 veya 9 olması 2 puan ve ≥ 10 olması 3 puan olarak belirlendi.

On sekiz yaşından küçük olanlar, gebe olanlar, polimikrobiyal KDE olanlar veya eşlik eden farklı bir enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar No: 3, Tarih: 02.12.2019).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak

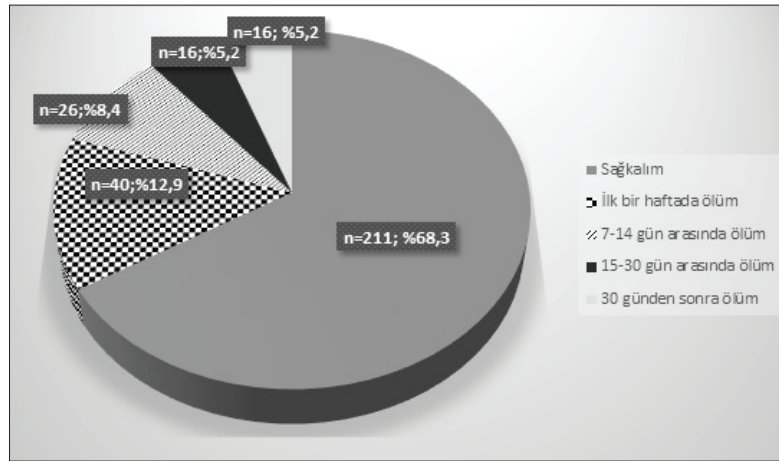
verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için Student's t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmamızda, istatistiksel anlamlı olarak belirlenen parametrelerin eğri altında kalan alanlar (*area under curves*, AUC), eşik değerler (*cut-off*), duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değer (PPD) hesaplanmasında ROC analizi yapıldı. Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Analizde risk faktörlerini belirlemek için değişkenler geriye dönük (backward) olarak analize dahil edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

SA-KDE tanısı olan 309 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 183 (%59.2)'ü erkek, 126 (%40.8)'sı kadın olup ortalama yaş 62.8 ± 15.9 yıl ve ortanca değer 64 yıl idi. Hastaların 211 (%68.3)'i sağ kalmış iken 98 (%31.7)'inde ölüm görüldü. Ölen hastaların 40'ı KDE tanısından sonraki ilk bir hafta içinde, 16'sı ise 30 günden sonra öldü (Şekil 1).

Sağ kalan ve ölen hastaların genel özellikleri kıyaslandığında yaş ortalamasının ölen hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Hastaların %72.5'i SHİE ve %27.5'i TKE olan hastalardı. SHİE oranı, ölen hastalarda %82.7 iken sağ kalan hastalarda %67.8 idi ($p = 0.006$). Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay öyküsü ve kronik akciğer hastalığı ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. CKİ puanları ve komorbidite sayısı bakımından da ölen hastalar ile sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 1). Hastaların 228 (%73.8)'inde etken mikroorganizma MSSA iken 81 (%26.2)'inde MRSA idi. Sağ kalan ve ölen hastalar arasında etken mikroorganizmanın MRSA veya MSSA olması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağ kalan hastalarda tanı anındaki vücut ısısı ortalama $38.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$, ölen hastalarda ise $37.9 \pm$



Şekil 1. Hastaların sağkalım ve mortalite oranları.

1.0°C olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.001$). Sağ kalan hastaların %86.3'ünde tanı anında ateş veya hipotermi saptanmışken ölen hastalarda bu oran %64.3 idi ($p< 0.001$). Genel durum bozukluğu, nefes darlığı, bilinç bozukluğu ve hipotansiyon ölen hastalarda anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 1). Tabloda yer almayan belirtilerden kusma, balgam, kabızlık, ishal, karın ağrısı, eklem ağrısı, kuvvet kaybı, baş ağrısı ve diğer semptomlar açısından ölen hastalar ile sağ kalanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Vertebral ağrı sağ kalan hastalardan 14'ünde (%6.6) gözlenmiş olup ölen hastalarda saptanmadı ($p= 0.006$).

Sağ kalan hastalarda ölen hastalara göre ateş veya hipotermi sıklığının daha fazla olması üzerine ateş/hipotermi olan hastalar ile vücut ısısı normal olan hastalar uygun antibiyoterapi başlama günü açısından karşılaştırıldı. Normotermik hastalarda uygun antibiyoterapi başlama günü ortalaması 1.27 ± 1.6 gün; ateş/hipotermisi olan hastalarda ise 0.95 ± 1.2 gündü. Normotermik hastalarda antibiyoterapi başlama günü ateşi ya da hipotermisi olan hastalara göre daha geç olsa da her ikisi arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.396$).

Tanı anında, tedavinin üçüncü günü ve beşinci gününde bakılan CRP, PCT ve WBC değerleri ölen ve sağ kalan hastalarda değerlendirildi. Tanı anında bakılan PCT değeri ortancası sağ kalan hastalarda $0.6 \mu\text{g/L}$ ve ölen hastalarda $1.6 \mu\text{g/L}$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptandı ($p= 0.003$). Tanı anındaki CRP değerinin ortancası sağ kalan hastalarda 12.0 mg/dL ve ölen hastalarda 16.4 mg/dL olup istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.003$). WBC değeri ortancası da ölen hastalarda $11845/\mu\text{L}$ olup sağ kalan hastalara göre (ortanca= $9760/\mu\text{L}$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p= 0.002$). Tedavinin üçüncü gününde bakılan PCT ve WBC değerleri ölen hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p< 0.001$; $p= 0.002$). Tedavinin üçüncü günü bakılan CRP değeri ortancası sağ kalan hastalarda 12.4 mg/dL ve ölen hastalarda 15.5 mg/dL olup anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p= 0.058$). Tedavinin beşinci gününde bakılan CRP, PCT ve WBC değerleri yine ölen hastalarda sağ kalanlardan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p< 0.001$; $p< 0.001$; $p< 0.001$). Albümin değeri ortancası ölen hastalarda 2.7 g/dL iken sağ kalan hastalarda 3.1 g/dL olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$). Trombosit sayısı ölen hastalarda (ortanca $160500/\mu\text{L}$), sağ kalan hastalara göre (ortanca $194000/\mu\text{L}$) daha düşüktü ($p= 0.029$). RDW ise ölen hastalarda (ortanca %15.9), sağ kalan hastalara göre (ortanca %15.0) anlamlı derecede daha yüksekti ($p= 0.002$). PDW ve platekrit değerlerinde sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0.936$; $p= 0.082$).

Mortaliteyi predikte eden risk faktörleri tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde genel durum bozukluğu ve hipotansiyon varlığı mortalite için risk faktörleri olarak saptandı.

Tablo 1. Hastaların genel özelliklerinin ve tanı anındaki klinik belirtilerinin mortalite ile ilişkisi

	Sağkalım (n= 211)	Ölüm (n= 98)	p
Yaş, ortalama ± SS	59.9 ± 16.4	69.1 ± 12.9	<0.001
Cinsiyet			
Erkek	126 (%59.7)	57 (%58.2)	0.796
SHİE	143 (%67.8)	81 (%82.7)	
TKE	68 (%32.2)	17 (%17.3)	0.006
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	83 (%39.3)	52 (%53.1)	0.024
Diyabetes mellitus	62 (%29.4)	25 (%25.5)	0.481
Kronik böbrek yetmezliği	52 (%24.6)	27 (%27.6)	0.586
Konjestif kalp yetmezliği	44 (%20.9)	32 (%32.7)	0.025
Koroner arter hastalığı	42 (%19.9)	29 (%29.6)	0.060
Solid organ malignitesi	34 (%16.1)	23 (%23.5)	0.121
Serebrovasküler olay öyküsü	27 (%12.8)	29 (%29.6)	<0.001
Kronik akciğer hastalığı	25 (%11.8)	26 (%26.5)	0.001
Hematolojik malignite	22 (%10.4)	10 (%10.2)	0.952
Konnektif doku hastalığı	20 (%9.5)	4 (%4.1)	0.099
Kronik karaciğer hastalığı	12 (%5.7)	5 (%5.1)	0.834
Diğer komorbiditeler*	55 (%26.1)	17 (%17.3)	0.092
İmmünsupresif tedavi kullanan	86 (%40.8)	42 (%42.9)	0.727
Travma öyküsü olan	12 (%5.7)	2 (%2.0)	0.239
CKİ puanı			
0-3	80 (%37.9)	16 (%16.3)	<0.001
4-6	72 (%34.1)	30 (%30.6)	
≥7	59 (%28.0)	52 (%53.1)	
Komorbidite sayısı, ortalama ± SS	2.7 ± 1.6	3.3 ± 1.6	0.003
MRSA'ya bağlı KDE	49 (%23.2)	32 (%32.7)	0.079
Klinik belirtiler			
Ateş veya hipotermi	182 (%86.3)	63 (%64.3)	<0.001
Genel durum bozukluğu	77 (%36.5)	91 (%92.9)	<0.001
Nefes darlığı	46 (%21.8)	49 (%50.0)	<0.001
Bilinç bozukluğu	28 (%13.3)	55 (%56.1)	<0.001
Hipotansiyon	12 (%5.7)	47 (%48.0)	<0.001
Bulantı	37 (%17.5)	14 (%14.3)	0.474
Öksürük	18 (%8.5)	4 (%4.1)	0.157

SS: Standart sapma, SHİE: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, TKE: Toplum kökenli enfeksiyon, CKİ: Charlson komorbidite indeksi, MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu, MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*, *Diğer komorbiditeler: Demans, atfiyal fibrilasyon, hematopoetik kök hücre nakli, dermatolojik hastalık, peptik ülser, benign prostat hipertrofisi, hipotiroidi, hipertiroidi, psikiyatrik hastalık, solid organ nakli.

Ayrıca vücut ısısının yüksek olması da mortalite için koruyucu olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise YBÜ'de yatış, CKİ'de yükseklik, genel durum bozukluğu ve hipotansiyon mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Vücut

ısısının yüksekliği ve tanıdan sonraki ilk 24 saat içerisinde uygun antibiyotik tedavisinin başlanması mortalite için bağımsız koruyucular olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. SA-KDE’de mortaliteyi predikte eden risk faktörlerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

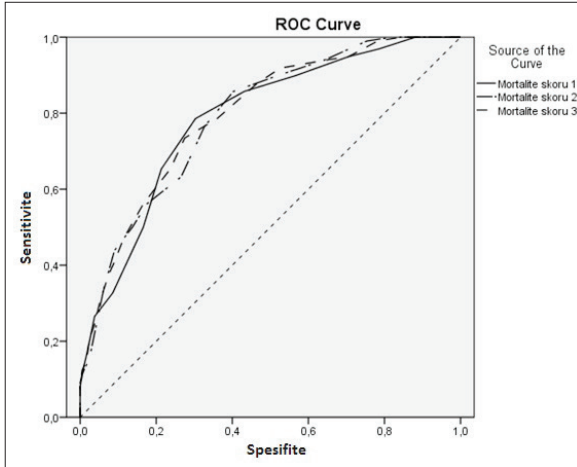
	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	p	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA
Yaş	0.836	1.004	0.966-1.044		...	
Erkek cinsiyet	0.791	1.144	0.421-3.107		...	
YBÜ’de yatış	0.111	3.172	0.767-13.130	0.007	3.508	1.418-8.674
SHİE	0.444	1.627	0.467-5.666		...	
Komorbiditeler						
Hipertansiyon	0.312	1.999	0.522-7.651		...	
KOAHA	0.481	1.522	0.473-4.897		...	
SVO öyküsü	0.809	0.843	0.210-3.383		...	
Konjestif kalp yetmezliği	0.696	0.782	0.227-2.687		...	
Diyabetes mellitus	0.934	0.950	0.285-3.169		...	
Koroner arter hastalığı	0.388	0.579	0.168-2.002		...	
Charlson komorbidite indeksi	0.052	1.252	0.998-1.569	0.001	1.227	1.086-1.386
Komorbidite sayısı	0.983	1.006	0.595-1.700		...	
İnvazif girişimler						
Üriner kateter	0.630	0.723	0.193-2.711		...	
Santral venöz kateter	0.231	0.278	0.034-2.258		...	
Mekanik ventilatör	0.357	2.776	0.317-24.336		...	
Anjiyografik işlem öyküsü	0.350	2.249	0.411-12.324		...	
İnvazif girişim sayısı	0.341	0.676	0.302-1.513		...	
Sekonder KDE						
Kateter ilişkili infeksiyon	0.163	4.822	0.528-44.050		...	
Deri yumuşak doku infeksiyonu	0.558	0.630	0.134-2.960		...	
Kemik eklem infeksiyonu	0.371	0.405	0.056-2.928		...	
Vücut ısısı (°C)	0.007	0.449	0.250-0.805	0.006	0.524	0.331-0.831
Genel durum bozukluğu	<0.001	12.966	3.774-44.545	<0.001	11.536	4.236-31.419
Hipotansiyon	<0.001	11.146	3.569-34.813	<0.001	11.480	4.298-30.668
Bilinç bozukluğu	0.608	1.368	0.413-4.529		...	
Nefes darlığı	0.886	1.075	0.401-2.884		...	
CRP 0. gün	0.662	0.989	0.943-1.038		...	
PCT 0. gün	0.391	1.012	0.984-1.041		...	
WBC 0. gün	0.439	1.000	1.000-1.000		...	
Albümin 0. gün	0.463	0.713	0.289-1.759		...	
RDW 0. gün	0.571	1.046	0.895-1.223		...	
Uygun antibiyoterapi başlama günü	0.597	0.832	0.421-1.664		...	
İlk 24 saatte uygun antibiyoterapi başlanması	0.130	0.315	0.071-1.405	0.022	0.379	0.165-0.868
Glikopeptitli tedavi başlanması	0.599	1.320	0.469-3.714		...	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, SHİE: Sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KDE: Kan dolaşımı infeksiyonu, CRP: C reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, WBC: Kan beyaz küre sayısı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği.

Tablo 3. Mortalite skorlarının ROC analizi sonuçları

Parametre	Cut-off	AUC	AUC GA	SEN	SPE	PPV	NPV	p
Mortalite skoru-1	>6 puan	0.785	0.735-0.830	74.5	66.4	50.7	84.8	<0.001
Mortalite skoru-2	>7 puan	0.794	0.744-0.838	75.5	68.2	52.5	85.7	<0.001
Mortalite skoru-3	>9 puan	0.803	0.754-0.846	78.6	73.5	57.9	88.1	<0.001

AUC: Area under curve (eğri altındaki alan), GA: Güven aralığı, SEN: Sensitivite, SPE: Spesifite, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer.



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

Hastaların laboratuvar parametreleri ile mortalite tahmininde bulunabilmek amacıyla mortalite skoru-1, mortalite skoru-2 ve mortalite skoru-3 olmak üzere üç farklı skorlama sistemi oluşturulmuştur. Skorlama sistemlerine sağ kalan hastalarla ölen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan parametreler ve ayrıca hastaların tanı anındaki hipotansiyon, vücut ısısı derecesi ve CKİ verileri dahil edilmiştir. Mortalite skoru-1'e KDE tanısının konduğu günlük parametreler dahil edilmiştir. Mortalite skoru-2'ye KDE tanısından itibaren en geç üçüncü güne kadarki laboratuvar parametreleri dahil edilmiştir. Mortalite skoru-3'e ise beşinci günde bakılan laboratuvar parametreleri de dahil edilmiştir. Mortalite skorlarının ROC analiz sonuçları Tablo 3'te gösterilmiş olup ROC eğrisi grafiği de Şekil 2'de gösterilmiştir. Mortalite skoru 1'den 3'e doğru gidildikçe eğri altında kalan alanlar (area under curves, AUC), sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değer (PPD)'nin arttığı görülmektedir. Mortalite skoru 3'ün 9 puan'dan fazla olması %78.6 sensitivite ve %73.5 spesifite ile mortaliteyi öngörmektedir.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir kısmını *S. aureus* oluşturmaktadır^[7]. SA-KDE mortalite ve morbiditeye sebep olan ciddi bir enfeksiyon olup mortalite oranları %20-40 arasında değişmektedir^[2,3]. Çalışmamızda mortalite oranı %31.7 saptanmış olup literatürle uyumludur. Metisilin direncinin mortalite üzerine etkisine bakıldığında; 2003 yılında yapılan bir meta-analizde, MRSA bakteriyemisinde mortalite oranlarının MSSA bakteriyemisine göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir^[8]. 2014-2017 yılları arasındaki *S. aureus* bakteriyemilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise MRSA ve MSSA izole edilen hastalar arasında mortalite açısından farklılık saptanmamıştır^[9]. Bununla birlikte MSSA bakteriyemisinde MRSA'ya göre daha yüksek oranda mortalitenin raporlandığı çalışmalar da mevcuttur^[10-12]. Çalışmamızda MRSA'ya bağlı KDE olan hastalarda mortalite oranı %39.5 ve MSSA'ya bağlı KDE olan hastalarda ise mortalite oranı %28.5 olarak saptanmıştır. MRSA izole edilen hastalarda mortalite oranı MSSA'ya göre daha yüksek olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

S. aureus'a bağlı KDE olan hastalarda ileri yaş, CKİ'nin yüksek olması, septik şok varlığının mortalite riskini arttırdığı bir diğer çalışmada gösterilmiştir^[4]. Yine *S. aureus* bakteriyemilerinde mortalite için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada yoğun bakımda yatış, CKİ skorunun yüksek olması ve metastatik odak varlığı mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş^[13]. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak ileri yaş, yoğun bakım ünitesinde yatış, CKİ skoru yüksekliği ve komorbidite sayısının fazla olması ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. *S. aureus* bakteriyemisi olan 835 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların

%79'unun SHİE ve %21'inin TKE olduğu saptanmıştır^[14]. Bizim çalışmamızda hastaların %72.5'i SHİE ve %27.5'i TKE olan hastalardı. SA-KDE olan hastalarda yapılan bir çalışmada, TKE ve SHİE olan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir^[15]. Çalışmamızda ise TKE olan hastalarda mortalite oranı %67.8 iken SHİE olan hastalarda mortalite oranı %82.7 olup ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.006).

S. aureus bakteriyemisi olan hastalarda yapılan yakın zamanlı bir çalışmada şaşırıcı bir şekilde, hastaların yarısından fazlasında başlangıçta ateş (vücut sıcaklığı > 100.4°F; >38°C) bulunmadığı tespit edilmiştir^[16]. Ateş sıklıkla bakteriyemi tanısında ilk ipucudur ve hekimlerin kan kültürü almaları ve antimikrobiyal tedaviyi başlatmaları için itici güçtür. Ancak yapılan çalışmada ateşi olmayan hasta oranının yüksek olması nedeniyle ateşi olmayan hastalardan da kan kültürü almak gerekebileceği düşünülmüştür^[16]. Sepsis hastalarında antibiyoterapiye başlamada her saat gecikmenin mortalitenin artması ile ilişkili olduğu bilinmektedir^[17]. Ateşsiz basvuran septik hastaların tanı ve tedavi gecikmeleri yaşama olasılığı daha yüksek olduğundan, ateşsiz bakteriyeminin daha kötü sonuçlarla ilişkili olması şaşırıcı değildir^[18]. Bizim çalışmamızda KDE tanısı anında vücut ısı normal olan hastalarda uygun antibiyoterapi başlama gününün, vücut ısı normal olmayan (ateş veya hipotermisi olan) hastalara göre daha geç olduğu görülmüştür. Hastaların normotermik olmasının antibiyoterapi başlama zamanını geciktirdiği görülmüştür. Bu hastalarda mortalite oranının ateşi veya hipotermisi olanlara göre daha yüksek olmasının bir sebebinin bu olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda sağ kalan ve ölen hastalarda ateş veya hipotermi varlığı oranları karşılaştırıldığında sağ kalan hastalarda %86.3 ve ölen hastalarda ise %64.3 oranında gözlenmiş olup sağ kalan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Vücut ısı derecelerine bakıldığında sağ kalan hastalarda ortalama 38.3°C ve ölen hastalarda 37.9°C olup her ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de vücut ısı derecesinin mortaliteyi öngören bağımsız bir değişken olduğu bulunmuştur. *S. aureus* bakteriyemisi için risk altında olan ve ayırıcı

tanıda infeksiyon düşünülen hastalarda saptanabilir ateşin olmaması, kan kültürü alınması veya ampirik tedaviyi geciktirmek için bir neden olmamalıdır.

Laboratuvar parametreleri ve mortalite ilişkisine bakıldığında; çok merkezli prospektif bir çalışmada SA-KDE olan hastalarda CRP ve WBC'nin mortalite için öngördürücü değeri araştırılmıştır^[5]. Pozitif kan kültüründen sonraki dördüncü günde CRP düşüşünün ölen hastalarda sağ kalanlara kıyasla düşüş eğiliminden saptığı gözlenmiştir. Ek olarak, ikinci haftanın sonunda anormal WBC ve CRP değerlerinin, 30 gün içindeki ölüm riskini önemli ölçüde öngördüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda CRP, PCT ve WBC değerlerine tanı anında, tedavinin üçüncü gününde ve tedavinin beşinci gününde bakılmıştır. CRP ve WBC değerlerinin üç zaman diliminin her birindeki ortancasının, ölen hastalarda sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her ne kadar tanı anındaki CRP düzeyleri ölen hastalarda, sağ kalan hastalara göre daha yüksek olsa da, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. SA-KDE olan hastalarda yapılan bir çalışmada trombositopeni, mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur^[19]. Ölüm oranlarının trombositopeninin şiddeti ile de arttığı gözlenmiş. Ayrıca trombositopeni olan hastaların, trombositopeni olmayan hastalara göre daha erken öldüğü görülmüş. Artan mortalitenin, trombosit aktivasyonu ve *S. aureus* tarafından indüklenen agregasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüş^[19]. Bizim çalışmamızda da hastaların tanı anındaki trombosit düzeylerine bakıldığında, ölen hastalarda trombosit düzeylerinin sağ kalan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Sağ kalan hastalarda tanı anındaki trombosit değerinin ortancası 194.000/μL iken ölen hastalarda 160.500/μL olarak saptanmıştır.

S. aureus bakteriyemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada altta yatan malignite, yüksek kan şekeri, metisilin direnci ve düşük serum albümin düzeyinin yüksek mortalite ile ilişkili prediktörler olduğu saptanmıştır^[20]. Bizim çalışmamızda albümin değerinin ölen hastalarda, sağ kalan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Lojistik regresyon

analizinde ise albümin değerinin mortalite için anlamlı bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir.

SA-KDE'nin nasıl seyredeceği erkenden başlanacak olan antibiyoterapiyle yakından ilişkilidir. SA-KDE'de erken tanı ve uygun tedavi ile hayatı tehdit eden komplikasyonların azaldığı bildirilmektedir^[21]. Çalışmamızda hastalara KDE tanısından itibaren ilk 24 saat içinde uygun antibiyoterapi başlanmasının mortalite açısından 0.379 kat koruyucu olduğu tespit edilmiştir.

S. aureus, yeterli antimikrobiyal tedaviye rağmen yüksek mortalite ile ilişkili KDE'nin önde gelen bir nedenidir. Dolayısıyla, SA-KDE ile ilgili mortalite risk skorlarının, klinik kararları desteklemede ve risk yönetimi üzerinde ciddi bir etkisi olabilir. Hastalık ciddiyeti ile ilgili skorlama sistemlerinden en sık kullanılanlardan ikisi APACHE II (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme) skoru ve Pitt Bakteriyemi Skoru (PBS)'dur^[22,23]. APACHE II skoru yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların verilerinden üretilmiş ve hastaların hastalığının şiddetini değerlendirip hastane kökenli ölüm riskini tahmin eden bir skorlama sistemidir^[22]. APACHE II skorunun *S. aureus* bakteriyemilerinde tüm sebeplere bağlı hastane içi mortaliteyi öngörmeye kullanımı destekleyen bulgular mevcuttur^[24]. PBS, beş fizyolojik parametreye dayalı basit bir skorlama sistemi olup gram-negatif bakteriyemisi olan hastaların başlangıç değerlendirmesinden üretilmiştir. Ancak çalışmalarda SA-KDE olan hastalarda mortalite tahmini için de uygulanmıştır^[23,25,26]. APACHE II ve Pitt bakteriyemi skorları, kan kültürü alındıktan sonraki 24 saat içinde kaydedilen anormal biyokimyasal ve fizyolojik ölçümler kullanılarak hesaplanır. Bizim çalışmamızdaki skorlama sisteminde ise ilk 24 saat içerisindeki laboratuvar bulguları ve klinik bulgulara ek olarak üçüncü ve beşinci gündeki laboratuvar parametreleri de kullanılmaktadır. SA-KDE'lerde, PBS'nin kısa vadeli mortalite riskini yansıttığı bildirilmiştir^[27,28]. Ancak mortaliteyi öngörmedeki genel performansı hakkında veriler azdır. Çünkü çalışmalar genellikle yoğun bakım ünitesindeki gram-negatif KDE olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmamızdaki mortalite skorlama sistemi, PBS'nin MSSA bakteriyemisinde tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite için

orta derecede prediktif değere sahip olduğunu bulan Roth ve arkadaşlarının bulgusuyla uyumludur (AUC= 0.711; %95 GA= 0.614-0.807; $p < 0.001$)^[29]. Kore'de yapılan bir çalışmada, PBS'nin yoğun bakım ünitesi kaynaklı sepsiste mortaliteyi tahmin etmede yüksek bir ayırt edici güce sahip olduğu gösterilmiştir (AUC= 0.8, %95 GA= 0.7-0.9)^[30]. Aynı çalışmada PBS, mortaliteyi öngörmeye APACHE II skoru ve Charlson komorbidite indeksinden duyarlılık ve özgüllük olarak daha iyi performans göstermiştir. Çalışmamızdaki mortalite skorları PBS ile benzer performansta olup APACHE II ve Charlson komorbidite indekslerinden daha üstündü (APACHE II= AUC= 0.7, %95 GA= 0.6-0.8; Charlson komorbidite indeksi= AUC= 0.6, %95 GA= 0.5-0.7). Yeni Zelanda'da yetişkin bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, SA-KDE'lerde PBS ≥ 2 olması bağımsız şekilde ölüm ile ilişkilendirilmiştir (toplam 30 günlük mortalite %19)^[28]. Bu sonuçlar, SA-KDE olan acil servis hastalarında ve hematojen *S. aureus* menenjitli olan hastalarda PBS'nin kısa vadeli mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu araştırmalarla uyumludur^[31,32].

Sonuç olarak çalışmamızdaki bulgular, SA-KDE'de klinik ve biyokimyasal parametrelerden oluşan skorlama sisteminin mortalite öngörüsü için geçerli bir araç olduğunu desteklemektedir. Hastaların ilk günlük parametrelerine göre değerlendirilen mortalite skoru-1 ile %74.5 duyarlılık ve %66.4 özgüllük ile mortalite öngörüsünde bulunulabilmektedir. Hastaların beşinci gündeki parametrelerinin de değerlendirildiği daha kapsamlı bir skorlama olan mortalite skoru-3 ile %78.6 duyarlılık ve %73.5 özgüllük ile mortalite öngörüsünde bulunulabilmektedir. Bununla birlikte SA-KDE'de mortaliteyi daha iyi tahmin edebilen klinik skorlama sistemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: 3, Tarih: 02.12.2019).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FA

Analiz/Yorum: MA

Veri sağlama: MA

Yazım: MA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FA

Onaylama: FA

KAYNAKLAR

1. Kurutepe S, Sürücüoğlu S, Gazi H, Teker A, Özbakkaloğlu B. Metisiline-dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):187-91.
2. Çelik C, Zahir Bakıcı M, Gözel MG, Engin A, Kaya H. Kan akımı enfeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antimikrobiyal direnç paterni. *Genel Tıp Derg* 2013;23(4):109-13.
3. Ippolito G, Leone S, Lauria F, Nicastrì E, Wenzel R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The superbug. *Int J Inf Dis* 2010;Suppl 4:7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
4. Paulsen J, Mehl A, Askim A, Solligard E, Asvold B, Damas J. Epidemiology and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and sepsis in a Norwegian county 1996-2011: an observational study. *BMC Infect Dis* 2015;15(1):116-25. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0849-4>
5. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A. Predictive value of C-reactive protein (CRP) in identifying fatal outcome and deep infections in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *PLoS one* 2016;11(5):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155644>
6. Friedman N, Kaye K, Stout J, McGarry S, Trivette S, Briggs J, 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>
7. Öztürk F, Gündeş S, Işık C. Prospective evaluation of the risk factors, etiology and the antimicrobial susceptibilities of the isolates in nosocomial bacteremic patients. *Mikrobiyol Bul* 2008;42(1):17-27.
8. Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber M, Karchmer A, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9. <https://doi.org/10.1086/345476>
9. Nazik S, Cingöz E, Şahin A, Güler S. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* strains isolated from blood cultures change in over years. *Kocaeli Med J* 2018;7(1):32-6. <https://doi.org/10.5505/ktd.2018.94824>
10. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(2):113-22. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.007>
11. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162(19):2229-35. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2229>
12. Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen S, Sünbül M, Leblebicioğlu H. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a bağlı hemodiyaliz kateteri ile ilişkili bakteriyeminin daptomisin kilit yöntemiyle tedavisi. *Mikrobiyol Bül* 2012;46(3):470-4.
13. Başaran S, Yavuz S, Çopur B, Asiye Y, Çağatay A, Öncül O, ve ark. Analysis of risk factors for mortality in methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Cefazolin is associated with better outcome. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg* 2019;82(3):131-8. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.2019.0009>
14. Peng H, Liu D, Ma Y, Gao W. Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a Chinese tertiary hospital, 2012-2017. *Sci Rep* 2018;8(1):17916. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36206-5>
15. Robinson J, Pearson J, Christiansen K, Coombs G, Murray R. Community-associated versus healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A 10-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(4):353-61. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0632-1>
16. Weatherall S, Chambers A, Mermel L. Do Bacteremic patients with end-stage renal disease have a fever when presenting to the emergency department? A paired, retrospective cohort study. *BMC Emerg Med* 2020;20(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s12873-019-0298-2>
17. Seymour C, Gesten F, Prescott H, Friedrich M, Iwashyna T, Phillips G, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376(23):2235-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703058>
18. Yo C, Lee M, Hsein Y, Lee C. National Taiwan University Hospital Health Outcome and Economics Research Group: Risk factors and outcomes of afebrile bacteremia patients in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86(4):455-9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.020>
19. Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, Zemer-Wassercug N, Bishara J, Leibovici L, et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* bacteremia: Risk factors and prognostic importance. *Mayo Clin Proc* 2011;86(5):389-96. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0705>

20. 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;25(10):914-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.10.003>
21. Banada P, Chakravorty S, Shah D, Burday M, Mazzella F, Alland D. Highly sensitive detection of *Staphylococcus aureus* directly from patient blood. *PLoS one* 2012;7(2):1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031126>
22. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29. <https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>
23. Peterson D, Ko WC, Gottberg AV, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum β -Lactamase production in nosocomial infections. *Ann Int Med* 2004;140(1):26-32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008>
24. Stevens V, Lodise T, Tsuji B, Stringham M, Butterfield J, Ashley ED, et al. The utility of acute physiology and chronic health evaluation II scores for prediction of mortality among intensive care unit (ICU) and non-ICU patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(6):558-64. <https://doi.org/10.1086/665731>
25. Guillet M, Vazquez R, Deaton B, Shroba J, Vazquez L, Mercier R-C. Host-pathogen-treatment triad: Host factors matter most in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(2):1902-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01902-17>
26. Minejima E, Bensman J, She R, Mack W, Tran M, Ny P, et al. A dysregulated balance of pro-and anti-inflammatory host cytokine response early during therapy predicts persistence and mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* 2016;44(4):671-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001465>
27. Van Hal S, Jensen S, Vaska V, Espedido B, Paterson D, Gosbell I. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(2):362-86. <https://doi.org/10.1128/CMR.05022-11>
28. Hill P, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler R, Everts R, et al. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J* 2001;31(2):97-103. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2001.00029.x>
29. Roth J, Tschudin-Sutter S, Dangel M, Frei R, Battagay M, Widmer A. Value of the Pitt Bacteraemia Score to predict short-term mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A validation study. *Swiss Med Wkly* 2017;147(3132):1-4. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14482>
30. Rhee J-Y, Kwon K, Ki H, Shin S, Jung D, Chung D-R, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: A comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* 2009;31(2):146-50. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318182f98f>
31. Pedersen M, Benfield L, Skinhoj P, Jensen G. Haematogenous *Staphylococcus aureus* meningitis. A 10-year nationwide study of 96 consecutive cases. *BMC Infect Dis* 2006;6(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-49>
32. Liao C-H, Chen S-Y, Huang Y-T, Hsueh P-R. Outcome of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia at an emergency department of a medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(4):326-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.04.011>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat AYDIN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Erzurum-Türkiye

E-posta: kibamurat61@hotmail.com