



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BAKTERİYEMİLİ HASTALARDA BİOFİRE FİLMARRAY
KAN KÜLTÜRÜ PANELİ 2'NİN TANI VE TEDAVİ
YÖNETİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve SAYAR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Umut Devrim BİNAY

ERZİNCAN
(2026)

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BAKTERİYEMİLİ HASTALARDA BİOFİRE FİLMARRAY
KAN KÜLTÜRÜ PANELİ 2’NİN TANI VE TEDAVİ
YÖNETİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve SAYAR

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Umut Devrim BİNAY

ERZİNCAN
(2026)

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bakteriyemili Hastalarda BioFire FilmArray Kan Kùltürü Paneli 2'nin Tanı ve Tedavi Yönetimine Etkisinin Değeriendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değeriilere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 03.10.2024 tarihinde, 2024-13/02 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve SAYAR

Tarih: 04.05.2026

İmza:

ÖNSÖZ

Bakteriyemiye sekonder gelişen sepsis tablosu, günümüzde halen yüksek mortalite ve morbidite oranları ile küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Sepsis yönetiminde "kritik saat" olarak tanımlanan erken müdahale süreci, hızlı tanı ve hedefe yönelik tedaviye geçişi zorunlu kılmaktadır. "Bakteriyemili Hastalarda BioFire FilmArray Kan Kültürü Paneli 2'nin Tanı ve Tedavi Yönetimine Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma; konvansiyonel yöntemlerin kısıtlılıklarını aşmada hızlı moleküler panellerin yerini belirlemek, bu teknolojinin tedavi optimizasyonu ve hasta sağkalımı üzerindeki somut etkilerini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada değerli görüş, öneri ve desteklerini esirgemeyen; akademik vizyonu ile bana yol gösteren, çok kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Umut Devrim BİNAY'a en içten minnet ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca mesleki gelişimime, klinik ve bilimsel bakış açımın şekillenmesine kıymetli katkılarda bulunan; yapıcı eleştirileri ve destekleriyle çalışmama değer katan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ ve Doç. Dr. Orçun BARKAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın laboratuvar aşamasında kıymetli görüş ve desteklerinden faydalandığım Doç. Dr. Barış GÜLHAN'a teşekkür ederim.

Zorlu nöbetleri ve yoğun mesaiyi birlikte omuzladığım kliniğimizdeki uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin en yoğun günlerinde işlerimi kolaylaştıran, yardımları ve eksik olmayan güler yüzüyle her zaman yanımda hissettiğim klinik sekreterimiz Tuğçe CANTOSUN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi, bu uzun ve özverili eğitim sürecinde de benden her anlamda desteklerini esirgemeyen, sevgi ve sabırla her zaman yanımda olan sevgili aileme ve hayat arkadaşım Tufan HATİPOĞULLARI'na yürekten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	III
Önsöz	IV
İçindekiler	V
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Tablolar Dizini	IX
1. TÜRKÇE ÖZET	11
2. ABSTRACT	13
3. GİRİŞ VE AMAÇ	15
4. GENEL BİLGİLER	19
5. GEREÇ ve YÖNTEM	30
6. BULGULAR	38
7. TARTIŞMA	59
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	80
9. KAYNAKLAR	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birlesik Devletleri
- ACCP:** Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji
- APACHE II:** Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
- ATP:** Adenozin Trifosfat
- AYP:** Antimikrobiyal Yönetim Programı
- BCID2:** BioFire FilmArray Kan Kültürü Paneli 2
- CKI:** Charlson Komorbidite İndeksi
- CLSI:** Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
- COVID-19:** Koronavirüs Hastalığı 2019
- CRP:** C-Reaktif Protein
- CRRT:** Sürekli Renal Replasman Tedavisi
- CTX-M:** Cefotaksimase-Munich (Sefotaksim-Münih)
- ÇİD:** Çoklu İlaç Dirençli
- DAMP:** Hasar İlişkili Moleküler Kalıplar
- DNA:** Deoksiribonükleik Asit
- EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
- FDA:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
- GA:** Güven Aralığı
- GKS:** Glasgow Koma Skalası
- GNB:** Gram-Negatif Bakteri
- GSBL:** Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz
- HBYS:** Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
- HSP:** Isı Şok Proteini
- HTT:** Hızlı Tanı Testi
- IFN-γ:** İnterferon Gama
- KDE:** Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
- KoNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok
- KPC:** *Klebsiella pneumoniae* Karbapenemaz

LBS: Laboratuvar Bilgi Sistemi

LPS: Lipopolisakkarit

LTA: Lipoteikoik Asit

MALDI-TOF MS: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süreli Kütle Spektrometresi

MRKNS: Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokoklar

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

MV: Mekanik Ventilasyon

NDM: New Delhi Metallo-Beta-Laktamaz

NEWS: Ulusal Erken Uyarı Skoru

NDP: Negatif Prediktif Değer

OR: Olasılık Oranı

OXA-48: Oksasilinaz-48

PAMP: Patojen İlişkili Moleküler Kalıplar

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PCT: Prokalsitonin

PGN: Peptidoglikan

PPA: Pozitif Yüzde Uyumu

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PRR: Patern Tanıma Reseptörü

PSS: Post-sepsis Sendromu

qSOFA: Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

RNA: Ribonükleik Asit

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RNS: Reaktif Nitrojen Türleri

SCCM: Amerikan Yoğun Bakım Tıbbi Derneği

SIRS: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)

SS: Standart Sapma

SSC: Sepsisle Mücadele Kampanyası

TNF-a: Tümör Nekroz Faktörü alfa

UAT: Uygunsuz Ampirik Tedavi

Van A/B: Vankomisin Direnç Geni A/B

VRE: Vankomisine Dirençli Enterokok

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve temel klinik özellikleri.....	38
Tablo 2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	39
Tablo 3. Kan kültürünün alındığı kliniklere göre dağılım.....	39
Tablo 4. Sepsis ön tanısı düşünülen hastalarda altta yatan enfeksiyon kaynağının dağılımı...40	40
Tablo 5. Hastaların laboratuvar parametreleri ve hastalık şiddeti skorları.....	41
Tablo 6. Ampirik antibiyotik kullanım durumu ve en sık tercih edilen antibiyotiklerin dağılımı.....	41
Tablo 7. T ₀ anındaki tedavi optimizasyon durumunun dağılımı.....	42
Tablo 8. Optimize tedaviye kadar geçen süre ve toplam tedavi süresi.....	43
Tablo 9. Gram boyama sonuçlarının dağılımı.....	43
Tablo 10. Hastaların tanı dağılımı.....	43
Tablo 11. Kan kültürü sonuçları ve polimikrobiyal üreme durumu.....	44
Tablo 12. Kan kültürlerinde izole edilen tüm mikroorganizmaların dağılımı.....	44
Tablo 13. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların etken ve kontaminant olarak dağılımı.....	46
Tablo 14. BCID2 paneli pozitiflik durumu ve polimikrobiyal saptama oranı.....	47
Tablo 15. BCID2 panelinde saptanan tüm mikroorganizmaların dağılımı.....	48
Tablo 16. BCID2 paneli ile kan kültürü sonuçlarının pozitiflik durumuna göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 17. BCID2 panelinin kan kültürü ile karşılaştırmalı tanısal performans ölçütleri.....	49
Tablo 18. Kan kültürü negatif, ancak BCID2 paneli pozitif olan olgular.....	50
Tablo 19. BCID2 panelinde saptanan direnç genlerinin dağılımı.....	52
Tablo 20. Fenotipik antibiyogram sonuçlarına göre direnç paternlerinin dağılımı.....	52

Tablo 21. BCID2 panelinde saptanan direnç genleri ile fenotipik antibiyogram sonuçlarının genel karşılaştırılması.....	53
Tablo 22. Metisilin direnci açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi.....	54
Tablo 23. GSBL açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi.....	54
Tablo 24. Karbapenem direnci açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi.....	55
Tablo 25. T ₀ tedavi durumu ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 26. T ₀ tedavi durumu ile hastanede yatış süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi..	56
Tablo 27. Hastane içi mortalite için çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	56
Tablo 28. Toplam yatış süresi için çok değişkenli log-dönüşümlü lineer regresyon analizi...	59

TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Sepsis ve bakteriyemi yönetiminde erken ve uygun ampirik antimikrobiyal tedavi, sağkalımı belirleyen en kritik faktörlerden biridir. Ancak referans yöntem olan konvansiyonel kan kültüründe patojenin ve antimikrobiyal duyarlılığın saptanması 48-72 saat sürebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, sepsis şüpheli bakteriyemili hastalarda doğrudan kan kültürü şişesinden yaklaşık bir saatte sonuç veren multipleks PCR tabanlı BioFire FilmArray Kan Kültürü Paneli 2 (BCID2) sisteminin tanısal performansını ve tedavi yönetimi (optimizasyon/mortalite) üzerindeki klinik etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, klinik etki ve yöntem karşılaştırma tasarımıyla yapılan bu çalışmaya, 1 Aralık 2023 – 20 Eylül 2024 tarihleri arasında Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatarak tedavi gören ve pozitif kan kültürü sinyali sonrasında BCID2 paneli çalışılan 110 erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri, mikrobiyolojik kültür verileri, fenotipik direnç sonuçları ve BCID2 panel bulguları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. BCID2 panelinin, hızlı patojen/direnç saptama yeteneğinin ampirik antimikrobiyal tedavi revizyonlarına (T₀ anında) etkisi kaydedilmiş ve sağkalım üzerine olan bağımsız etkisini saptamak amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın yaş ortalaması 66.4±15.8 olup, hastane içi mortalite oranı %56.4 olarak saptanmıştır. Konvansiyonel kan kültürü ile %81.8 oranında üreme saptanırken, moleküler BCID2 paneli ile pozitiflik oranı %91.8 bulunmuştur. İki yöntem arasında pozitif yüzde uyumu %91.1 ve hasta bazlı doğru tanımlama oranı %93.6 olarak saptanmıştır. Genotipik ve fenotipik direnç karşılaştırmasında; geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) için CTX-M pozitifliğinin fenotipik uyumu %94.5, karbapenem direnci için OXA-48/NDM pozitifliğinin fenotipik uyumu ise %95.5 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Ayrıca saptanan %99.0'lık negatif prediktif değerler, direnç geni yokluğunda geniş spektrumlu tedavilerin güvenle sonlandırılabilceğini göstermiştir. Hastaların ampirik antibiyotik tedavisi BCID2 sonucuna göre olguların %29.1'inde ortalama 0.49 gün içerisinde optimize edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde, T₀ anında tedavinin optimize edilmesi daha düşük hastane içi mortalite ile bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur (OR: 0.26, p=0.020).

Sonuç: BCID2 paneli, yüksek analitik duyarlılığı sayesinde, antibiyotik baskısı altında dahi mikroorganizmaları saptayabilmekte ve karmaşık direnç profillerini konvansiyonel kültüre

göre çok daha hızlı aydınlatmaktadır. Patojen ve direnç geninin ilk 1 saat içinde tanımlanmasıyla sağlanan erken antibiyotik optimizasyonunun, mortalite riskini bağımsız olarak azalttığı kanıtlanmıştır. BCID2 paneli, konvansiyonel kan kültürünün yerini almak yerine onu bütünleyen kritik bir araç olarak rutin sepsis yönetim algoritmalarına entegre edilmelidir.



Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, Sepsis, BCID2, Hızlı Tanı Panelleri, Antimikrobiyal Yönetim

ABSTRACT

Objective: Early and appropriate empiric antimicrobial therapy in the management of sepsis and bacteremia is one of the most critical factors determining survival. However, the detection of pathogens and antimicrobial susceptibility using conventional blood culture, which is the reference method, can take 48–72 hours. The aim of this study is to evaluate the diagnostic performance and the clinical impact on treatment management of the multiplex PCR-based BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 (BCID2) panel, which provides results in approximately one hour directly from the blood culture bottle, in bacteremia patients with suspected sepsis.

Materials and Methods: This retrospective, clinical impact, and method comparison study included 110 adult inpatients treated at Mengücek Gazi Training and Research Hospital between December 1, 2023, and September 20, 2024, who underwent BCID2 panel testing following a positive blood culture signal. Patients' clinical characteristics, microbiological culture data, phenotypic resistance results, and BCID2 panel findings were comparatively analyzed. The impact of the BCID2 panel's rapid pathogen and resistance detection capability on empiric antimicrobial treatment revisions at time T_0 was recorded, and a multivariate logistic regression analysis was performed to determine its independent effect on survival.

Results: The mean age of the 110 patients included in the study was 66.4 ± 15.8 years, and the in-hospital mortality rate was 56.4%. While conventional blood culture showed a positivity rate of 81.8%, the positivity rate with the molecular BCID2 panel was 91.8%. The target-based observed agreement between the two methods was 94.2%, and the patient-based correct identification rate was 93.6%. In the comparison of genotypic and phenotypic resistance, the phenotypic agreement of *CTX-M* positivity for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was 94.5%, and the phenotypic agreement of *OXA-48/NDM* positivity for carbapenem resistance was 95.5%. Furthermore, the negative predictive value of 99.0% demonstrated that broad-spectrum therapies can be safely discontinued in the absence of a resistance gene. Based on the BCID2 results, empiric antibiotic therapy was optimized in 29.1% of cases within an average of 0.49 days. In the multivariate regression analysis, optimizing treatment at time T_0 was identified as an independent protective factor against in-hospital mortality (OR: 0.26, $p=0.020$).

Conclusion: Thanks to its high analytical sensitivity, the BCID2 panel can detect microorganisms even under antibiotic pressure and elucidates complex resistance profiles much faster than conventional culture. Early antibiotic optimization, enabled by pathogen and resistance gene identification within the first hour, has been shown to independently reduce mortality risk. The BCID2 panel should be integrated into routine sepsis management algorithms as a critical complementary tool rather than a replacement for conventional blood culture.



Key Words: Bacteremia, Sepsis, BCID2, Rapid Diagnostic Panels, Antimicrobial Stewardship

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakteriyemi; klinik enfeksiyon bulgularına eşlik eden kan kültüründe mikroorganizma saptanması olarak tanımlanmakta olup bakteriyemiye sekonder gelişebilen sepsis tablosu, küresel ölçekte önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Sepsis; enfeksiyona ikincil gelişen, kontrolsüz konakçı yanıtının tetiklediği ve yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2020). Klasik "septisemi" yaklaşımından farklı olarak modern perspektif; bakteriyel, fungal, viral ve parazitik tüm etkenleri kapsamakta, patolojik sürecin merkezine konakçı yanıtını yerleştirmekte ve kesin enfeksiyon kanıtı yerine güçlü klinik şüpheyi tanısal süreç için yeterli kabul etmektedir (Bone ve ark., 1992).

Dünya genelinde epidemiyolojik verilerin standardizasyonundaki güçlüklerle karşın, 2017 yılı verilerini kapsayan geniş ölçekli analizler; yaklaşık 48.9 milyon yeni sepsis vakası ve 11 milyon sepsise bağlı ölüm olgusuna işaret etmektedir. Bu rakamlar, global ölçekteki tüm ölümlerin yaklaşık %20'sini temsil etmektedir (Rudd ve ark., 2020). 2021 yılına ait projeksiyonlar ve modellemeler ise, COVID-19 pandemisinin de etkisiyle yıllık vaka sayısının 166 milyona, mortalite sayısının ise 21.4 milyona ulaştığını öngörmektedir. Öte yandan, son otuz yıllık süreçte yaşa göre standardize edilmiş insidans oranlarında %37, mortalite oranlarında ise %53 düzeyinde bir gerileme kaydedilmiştir (Gray ve ark., 2025).

Sepsis tablosu; yenidoğan ve çocuk yaş grubu başta olmak üzere, ileri yaş ve komorbiditesi fazla olan bireylerde daha agresif ve fatal bir seyir izlemektedir. Hastane ortamında ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis kaynaklı mortalite oranlarının %25 ile %50 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bölgesel farklılıklar, tanı kriterlerindeki değişiklikler ve veri toplama metodolojilerindeki heterojenlik nedeniyle istatistiksel veriler ülkeler arasında değişkenlik gösterse de sepsisin küresel halk sağlığı için majör bir tehdit olduğu gerçeği değişmemektedir (WHO, 2026).

Klinik tablonun erken safhada teşhis edilip uygun tedavi protokollerinin ivedilikle başlatılmaması, sürecin hızla septik şok, çoklu organ yetmezliği ve eksitus ile sonuçlanmasına yol açabilmektedir. Bu denli yüksek riskli bir durumda olumlu klinik sonuçların elde edilmesi, tedaviye başlama hızı ile doğrudan ilişkilidir (WHO, 2026). Güncel Sepsisle Mücadele Kampanyası (SSC) kılavuzu; septik şok varlığında veya yüksek sepsis olasılığı durumunda, ilk bir saatlik zaman dilimi içerisinde ampirik antibiyotik tedavisinin başlanmasını önermektedir (Evans ve ark., 2021). Toplamda 42 farklı çalışmayı kapsayan kapsamlı bir meta-analizde, antibiyotik tedavisinin 3 veya 6 saatten daha kısa sürede uygulanmasının, sağkalım oranlarını

anlamalı düzeyde artırdığı saptanmıştır. Bu bağlamda, şok belirtilerinden bağımsız olarak, sepsis kliniği fark edildiği andan itibaren en geç 3 saat içinde uygun antimikrobiyal tedavinin uygulanması önerilmektedir (Leung ve ark., 2024).

Sepsis yönetiminde klinik sonuçların iyileştirilmesi ve sağkalımın artırılması, büyük ölçüde hızlı ve doğru bir tanı sürecine bağlıdır; bu bağlamda erken ve etkin antimikrobiyal müdahalenin zamanında gerçekleştirilmesi hayati bir gerekliliktir (WHO, 2026). Günümüzde kan kültürü; uzun inkübasyon süreleri ve ampirik tedavi başlanmış hastalarda tanısız duyarlılığın azalması gibi kısıtlılıklara rağmen, bakteriyeminin tanısında hâlâ altın standart yöntem olmayı sürdürmektedir. Geleneksel tanı süreci, patojenin tanımlanmasını takiben fenotipik antimikrobiyal duyarlılık testlerinin uygulanması esasına dayanmaktadır (Wolk ve ark., 2025). Yaygın görülen bakteri ve maya türlerinin büyük çoğunluğu 24-48 saatlik bir zaman diliminde saptanabilirken; *HACEK* grubu (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* ve *Kingella kingae*) gibi zor üreyen (fastidious) mikroorganizmaların tespit edilmesi 5 güne kadar uzayabilmektedir (Ransom ve ark., 2021).

Bakteriyeminin hızlı tanımlanması, hedefe yönelik tedaviye geçişi hızlandırmakta, gereksiz ampirik antibiyotik maruziyetini azaltmakta ve genel hasta yönetimini optimize etmektedir (Peri ve ark., 2024). Nitekim geniş kapsamlı kohort çalışmaları ve meta-analiz verileri bu gerekliliği desteklemekte; ilk antibiyotik dozunun uygulanmasındaki her saatlik gecikmenin mortalite riskini doğrudan artırdığını ortaya koymaktadır. Özellikle yatan hasta grubunda, ilk 6 saat içerisindeki her bir saatlik gecikmenin hastane mortalitesinde %9'luk bir artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (Liu ve ark., 2017).

Sepsis yönetiminde erken müdahale kritik bir öneme sahip olduğundan, çoklu ilaca direnç riski taşıyan veya taşımayan tüm hastalarda başlangıçta geniş spektrumlu ampirik rejimler tercih edilmektedir. Ancak bu yaklaşım, hem gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmakta hem de küresel ölçekte antimikrobiyal direnç gelişimini artırmaktadır. Bunun yanı sıra, etkisiz kalan veya gereksiz yere sürdürülen geniş spektrumlu tedaviler; hastanede yatış sürelerinin uzaması ve sağlık maliyetlerinin yükselmesi gibi ek komplikasyonları beraberinde getirmektedir (Evans ve ark., 2021). Antibiyotik direncinin varlığı, uygunsuz ampirik tedavi (UAT) riskini artırarak mortalite ve komplikasyon oranlarını belirgin düzeyde yükseltmektedir. Nitekim literatürde, çoklu ilaç dirençli Gram-negatif bakterilerin (ÇİD-GNB) eşlik ettiği bu hasta grubunda UAT oranının %39'lara ulaştığı ve özellikle *Pseudomonas* bakteriyemilerinde hatalı ampirik

tercihlerin mortalite riskini yaklaşık 2.4 kat artırdığı bildirilmiştir (Martinez-Nadal ve ark., 2020).

Sepsis yönetiminde patojenin ve ilişkili direnç genlerinin hızla tanımlanması, mortalite oranlarını azaltan en temel faktörlerden biridir. Ancak konvansiyonel kan kültürü yöntemlerinin sonuçlanma süresi, sepsis tedavisindeki "kritik saat" eşiğini sıklıkla aşmaktadır. Bu noktada, yüksek doğruluk payı ile hızlı tanımlama imkânı sunan moleküler kan kültürü panelleri, hedefe yönelik tedavinin erken dönemde optimize edilmesi ve klinik seyrin iyileştirilmesi hususunda stratejik bir öneme sahiptir. (Rule ve ark., 2021).

BioFire FilmArray kan kültürü paneli 2 (BCID 2), tek bir pozitif kan kültürü şişesinden alınan örneklerle, bakteriyemiye yol açan çok sayıda mikroorganizmayı ve antimikrobiyal dirençle ilişkili genetik belirteçleri eş zamanlı olarak saptayabilmektedir. Örnek hazırlama, nükleik asit amplifikasyonu, saptama ve analiz süreçlerini entegre eden FDA(Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı bu multipleks PCR sistemi; 15'i Gram-negatif, 11'i Gram-pozitif bakteri olmak üzere toplam 26 bakteri tür/cinsini, 7 mantar türünü ve 10 spesifik antimikrobiyal direnç genini tanımlama kapasitesine sahiptir (FDA, 2020).

Söz konusu panel, kan kültürü pozitifliği saptandıktan sonra yaklaşık bir saat içinde toplam 43 farklı hedefi eş zamanlı olarak analiz etmektedir. Konvansiyonel yöntemler üreme sinyali alınmasından itibaren ortalama 24–48 saatlik bir tanımlama sürecine ihtiyaç duyarken, BCID2 paneli genellikle 1–5 saat içinde kesin sonuç vermektedir. Bu fark, tanısal süreçte yaklaşık 20–80 saatlik kritik bir zaman kazanımına karşılık gelmektedir (Aygır ve Hoşbul, 2025; Devrim ve ark., 2024; Rule ve ark., 2021; Verroken ve ark., 2019).

Panelin tanısal doğruluğu birçok çalışmada yüksek bulunmuş olup Türkiye kaynaklı güncel bir araştırmada pozitif örneklerin tanımlanma doğruluğu %90.3, BCID2 ile geleneksel fenotipik yöntemler arasındaki direnç geni uyumu ise %73.46 olarak raporlanmıştır (Aygır ve Hoşbul, 2025). Aynı çalışmada panelin, optimize edilmiş tedaviye geçiş süresini konvansiyonel kültüre kıyasla yaklaşık 1 gün kısalttığı bildirilmiştir (Aygır ve Hoşbul, 2025). Türkiye'de yürütülen bir pediatrik sepsis çalışmasında ise BCID2 kullanımının vakaların %69.4'ünde antimikrobiyal tedaviyi doğrudan etkilediği ve hastaların %36.1'inde başarılı bir de-eskalasyon veya hedefe yönelik tedaviye geçiş sağladığı saptanmıştır (Devrim ve ark., 2024).

Kan kültürü pozitifliği saptanan bakteriyemili hastalarda BCID2 paneli aracılığıyla tanımlanan patojenler ve antimikrobiyal direnç profilleri, konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle yüksek düzeyde uyum göstermektedir. Bu bağlamda, BCID2 panelinin klinik kullanıma entegrasyonu; etkenin ve direnç genlerinin saptanma süresini minimize ederek, hastaların

hedefe yönelik antimikrobiyal tedaviye geçiş sürecini anlamlı ölçüde hızlandırmaktadır. Sonuç olarak, yaklaşık bir saat içerisinde tanımlama yapabilen BCID2 teknolojisinin kullanımı; gereksiz ve geniş spektrumlu antimikrobiyal maruziyetini azaltarak, tedavi maliyetlerini ve direnç gelişim riskini optimize etme potansiyeline sahiptir (Chen ve ark, 2024).

Bakteriyemi ve sepsis hastalarında erken tedavi mortalite üzerinde doğrudan etkili olup, etken patojenin ve direnç profilinin hızlı saptanması hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada; sepsis şüphesiyle takip edilen hastalarda BCID2 kullanımının tanısal süreç ve tedavi yönetimi üzerindeki etkisinin değeriendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu genel amaç doğrultusunda, çalışmanın spesifik hedefleri şunlardır:

- BCID2 panelinin tanımladığı patojenlerin, konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle olan uyum oranlarının belirlenmesi,
- Panel aracılığıyla saptanan direnç genleri ile konvansiyonel yöntemlerle elde edilen fenotipik direnç profilleri arasındaki tutarlılığın kıyaslanması,
- BCID2 panelinin patojen saptama hızının, konvansiyonel yöntemlerin sonuç verme süreleri ile karşılaştırılması,
- Hızlı tanımlama sonuçlarının, hastaların antimikrobiyal tedavi yönetimi (tedavi değışikliğı, de-eskalasyon vb.) üzerindeki etkisinin analizi,
- BCID2 sonuçlarının, hastaların klinik seyri ve mortalite oranları üzerindeki etkisinin değeriendirilmesi,
- Hızlı tanı yönteminin, hastaların yoğun bakım ve hastanede toplam yatış süreleri üzerindeki katkısının belirlenmesi.

4. GENEL BİLGİLER

Sepsis, enfeksiyona karşı gelişen disregüle konakçı yanıtının tetiklediği, hayati organ disfonksiyonu ile karakterize ve yaşamı tehdit eden bir klinik tablo olup, günümüzde küresel ölçekte öncelikli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Singer ve ark., 2016).

Sepsis insidansı, son yıllarda dünya genelinde çarpıcı bir artış eğilimi göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kaynaklı geniş çaplı veri tabanı analizleri, 2000'li yılların başına kadar yıllık vaka sayılarında dramatik yükselişler saptarken; popülasyon temelli araştırmalar, sepsis ve septik şok oranlarının 1998'den 2009'a kadar her 100.000 kişide 13'ten 78 vakaya ulaştığını kanıtlamıştır (Walkey ve ark., 2013). Uluslararası düzeyde yapılan retrospektif incelemeler sonucunda, küresel insidansın 100.000 kişi-yıl başına 276-678 vaka arasında değiştiği bildirilmiş olsa da, bu rakamların düşük ve orta gelirli ülkelerdeki yetersiz kayıt sistemleri nedeniyle gerçek yükü tam olarak yansıtmadığı öngörülmektedir (Fleischmann-Struzek ve ark., 2023). Hem ABD'de hem de dünyanın farklı bölgelerinde sepsis insidansında belirgin bir artış eğilimi kaydedilmiştir. Bu yükselişin temel belirleyicileri arasında; popülasyonda ortalama yaşam süresinin uzaması, immünsüpresif durumların yaygınlaşması ve ÇİD patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardaki artış olduğu vurgulanmaktadır. Söz konusu artışın bir diğer muhtemel sebebi ise, yürütülen agresif eğitim faaliyetleri ve farkındalık kampanyaları neticesinde vakaların erken safhada daha etkin tanımlanmasıdır (Uptodate, 2026).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nın 2017 yılı verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 48.9 milyon sepsis vakası kaydedilmiş ve 11 milyon sepsise bağlı ölüm bildirilmiştir; bu rakam küresel çapta gerçekleşen tüm ölümlerin %19.7'sini temsil etmektedir. Yaşa göre standardize edilmiş veriler incelendiğinde, 1990-2017 yılları arasında sepsis insidansında %37, mortalite oranlarında ise %52.8 düzeyinde bir gerileme izlenmiştir. Ancak sepsis yükü coğrafi bölgeler arasında dramatik farklılıklar göstermekte olup; en yüksek insidans Sahra Altı Afrika, Okyanusya ve Güney/Güneydoğu Asya'da gözlenmektedir. Dikkat çekici bir bulgu olarak, sepsisle ilişkili ölümlerin yaklaşık yarısının altta yatan bir travma veya bulaşıcı olmayan kronik bir hastalık zemininde geliştiği saptanmıştır (Rudd ve ark., 2020).

Sepsis insidansındaki artışa rağmen, tıbbi bakım süreçlerindeki iyileşmeler mortalite oranlarında kademeli bir düşüş sağlamıştır. Akademik merkezli veriler, septik şok vakalarının on yıllık bir süreçte belirgin şekilde arttığını, buna karşın ölüm oranlarının %55'ten %51'e gerilediğini göstermektedir (Kadri ve ark., 2017). Benzer şekilde, Birleşik Krallık kökenli uzun

dönemli analizler, cerrahi dışı sepsis vakalarında mortalitenin %32 seviyelerine kadar düştüğünü rapor etmektedir (Prescott ve ark., 2024).

Sepsis kaynaklı mortalite oranlarında gözlenen bu gerileme; gelişmiş yoğun bakım destek ünitelerine, uluslararası kılavuzlarca standardize edilen tedavi protokollerine ve tanısal süreçlerdeki ivmelenmeye dayandırılmaktadır. Ancak sağkalım oranlarındaki bu artış, beraberinde yeni bir klinik tabloyu gündeme getirmiştir. Sepsis sonrası süreçte hastalarda gelişen bilişsel, psikolojik, fiziksel ve tıbbi fonksiyon bozuklukları, literatürde "Post-Sepsis Sendromu" (PSS) olarak tanımlanmaktadır (Mostel ve ark., 2020). PSS, hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde bozmasının yanı sıra, geç dönem mortalite riskini artırmakta ve sağlık hizmetlerine yönelik talebin sürekli hale gelmesine neden olmaktadır.

Sepsis insidansındaki artış ve buna bağlı olarak gelişen PSS'nin kronikleşen doğası, küresel sağlık sistemleri üzerinde ağır bir ekonomik baskı oluşturmaktadır. ABD verilerine göre sepsis; yıllık 24 milyar doları aşan hastane harcamasıyla, tüm tanı grupları arasında en yüksek toplam maliyet yüküne sahip klinik tablo olarak kaydedilmiştir. Ayrıca sepsisin vaka başına tedavi maliyeti, diğer pek çok tanı grubuyla kıyaslandığında yaklaşık iki kat daha yüksek seyretmektedir (Paoli ve ark., 2018).

Maliyet analizleri sadece akut dönemle sınırlı kalmamakta; PSS ile takip edilen bireylerin, sepsis öyküsü olmayan kişilere kıyasla uzun dönemli mortalite, morbidite ve sağlık harcamaları açısından anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir (Farrah ve ark., 2021). Bu ekonomik ve klinik yük, sepsisin sadece akut bir enfeksiyon tablosu değil, hastanede kalış süresinden taburculuk sonrası rehabilitasyona kadar uzanan, çok boyutlu ve yüksek maliyetli bir süreç olduğunu kanıtlamaktadır. Bu bağlamda, BCID2 gibi hızlı tanımlama sağlayan teknolojilerin tanısal sürece entegre edilmesi; hedefe yönelik tedaviye erken geçişi sağlayarak hem komplikasyonların önlenmesi hem de bu devasa sağlık harcamalarının optimize edilmesi açısından stratejik bir öneme sahiptir.

Sepsisin demografik profili incelendiğinde, yaş faktörünün yanı sıra ırksal farklılıkların da sağkalım üzerinde belirleyici rol oynadığı görülmektedir. Güncel veriler, siyahi hastaların beyaz popülasyona oranla sepsis kaynaklı mortaliteye karşı daha savunmasız olduğunu ve ölüm riskinin bu grupta anlamlı derecede yüksek seyrettiğini ortaya koymaktadır. Söz konusu ırksal eşitsizlik ve artan mortalite hızı, özellikle 45 yaş altı genç siyahi hasta grubunda çok daha dramatik bir boyuta ulaşmaktadır (Black ve ark., 2024).

Sepsis kavramı; patofizyolojik mekanizmalar, etiyolojik faktörler ve klinik progresyon hakkındaki tıbbi literatürün genişlemesine paralel olarak zaman içerisinde önemli bir evrim geçirmiştir (WHO, 2020). Tanısal süreçleri ve hastalık spektrumunu standartlaştırmak amacıyla ilk ciddi adım 1991 yılında atılmıştır. Amerikan Göğüs Hastalıkları Koleji (ACCP) ve Yoğun Bakım Tıp Derneği (SCCM) tarafından düzenlenen bu konsensusta, klinik çalışmalarda terminolojik bir birlik sağlamak hedeflenmiştir (Bone ve ark., 1992).

Sepsis-1 olarak adlandırılan bu ilk tanımlamada; enfeksiyon bulgularına eşlik eden "Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu" (SIRS) kriterleri temel alınmıştır. Enfeksiyona ikincil gelişen tablo "sepsis" olarak adlandırılırken; organ disfonksiyonu veya hipotansiyonun eklendiği durumlar "ağır sepsis", yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam eden hipotansiyon ve perfüzyon bozuklukları ise "septik şok" olarak tanımlanmıştır (Bone ve ark., 1992).

2001 yılına gelindiğinde, patofizyolojik bilginin artması tanımların yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır. Sepsis-2 konsensüsü, SIRS kriterlerinin klinik pratikte aşırı duyarlı olduğunu ancak özgüllükten yoksun olduğunu ve prognostik bir değer taşımadığını kabul etmiştir. Buna rağmen, yeni bir tanımlama için yeterli kanıt bulunmadığı gerekçesiyle mevcut terimler korunmuş; sadece sepsis belirti ve semptomlarının listesi genişletilmiştir (Levy ve ark., 2003). Literatürdeki yaklaşık yirmi yıllık duraklamanın ardından, 2016 yılında yayımlanan Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3), sepsis anlayışında köklü bir paradigma değişimine yol açmıştır (Singer ve ark., 2016). Bu yeni perspektifte "ağır sepsis" terimi literatürden kaldırılmış ve hastalık iki ana kategoriye indirgenmiştir:

1. Sepsis: Enfeksiyona karşı gelişen disregüle konakçı yanıtının tetiklediği, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Tanısal süreçte SIRS kriterlerinin yerini, prognostik gücü daha yüksek olan Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru almıştır (Singer ve ark., 2016). Klinik olarak şüpheli enfeksiyonu olan hastalarda, kötü prognozu hızlıca öngörebilmek amacıyla qSOFA (Hızlı Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) skoru (solunum hızı ≥ 22 atım/dk, bilinç değişikliği, sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg) önerilmiştir.
2. Septik Şok: Sepsisin, mortalite oranını %40'ın üzerine çıkaracak kadar derin dolaşımsal, hücresel ve metabolik anormalliklerle seyreden bir alt kümesi olarak yeniden tanımlanmıştır. Klinik olarak; yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı ve serum laktat seviyesinin 2 mmol/L'nin üzerinde olması şartıyla karakterizedir (Singer ve ark., 2016).

Sepsis tanımlarındaki bu köklü revizyonun temelinde; önceki modellerin inflamatuvar sürece aşırı odaklanması, hastalığın doğrusal bir süreklilik izlediğine dair yanıltıcı varsayımlar ve SIRS kriterlerinin klinik özgüllük ile duyarlılık açısından yetersiz kalması yatmaktadır (Singer ve ark., 2016). Literatür verileri, SIRS tabanlı Sepsis-2 ile organ disfonksiyonu odaklı Sepsis-3 fenotipleri arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu ortaya koymaktadır (Shankar-Hari ve ark., 2017). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyon şüphesi olan hastalarda SOFA skorunun, mortalite öngörüsünde SIRS kriterlerinden anlamlı derecede daha üstün performans sergilediği saptanmıştır. Benzer şekilde, YBÜ dışı ortamlarda da qSOFA'nın, SIRS'e kıyasla daha yüksek özgüllük sunduğu ve mortalite tahmininde daha başarılı bir klinik araç olduğu bildirilmektedir (Abraham, 2016).

Güncel uluslararası kılavuzlar, sepsis kaynaklı mortaliteyi asgari düzeye indirmek amacıyla, risk altındaki enfekte hastaların erken dönemde tanımlanmasına kritik bir önem atfetmektedir (Singer ve ark., 2016). Bu kapsamda klinik pratikte en yaygın başvuru değerlendirme araçları; qSOFA ve NEWS (Ulusal Erken Uyarı Skoru)'dur. Literatürdeki pek çok çalışma, tanılabilir doğruluk ve hasta yönetimi açısından NEWS kullanımını öncelikli olarak tercih etmektedir (Evans ve ark., 2021). Çoğu klinisyen tarafından benimsenen NEWS, altı temel fizyolojik parametrenin (solunum hızı, oksijen saturasyonu, sistolik kan basıncı, nabız hızı, bilinç durumu veya yeni gelişen konfüzyon ve vücut sıcaklığı) entegrasyonu ile oluşturulan bütüncül bir puanlama sistemidir. Elde edilen toplam skor, hastanın sepsis kaynaklı mortalite riskini ve müdahalenin aciliyetini şu şekilde kategorize etmektedir:

- 0-4 Puan (Düşük Risk): Genel izlem yeterlidir (ancak herhangi bir parametreden tek başına 3 puan alınması, hastanın düşük-orta risk grubuna kaydığını gösterir).
- 5-6 Puan (Orta Risk): Klinik değerlendirme derinleştirilmeli ve müdahale planlanmalıdır.
- 7 ve Üzeri Puan (Yüksek Risk): Acil klinik yanıt ve yoğun bakım desteği düşünülmelidir.

Buna karşın qSOFA skoru, kapsamlı SOFA skorunun yatak başında hızlıca uygulanabilen modifiye bir versiyonudur. Sistolik kan basıncının ≤ 100 mmHg olması, solunum hızının ≥ 22 atım/dk ölçülmesi ve bilinç değişikliği olmak üzere üç temel klinik bileşenden oluşur. Her bir kriterin bir puanla değerlendirildiği bu ölçekte, 2 veya daha yüksek puan alınması, kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (Uptodate, 2026).

Sepsis yönetiminde organ disfonksiyonunun şiddetini izlemek amacıyla geliştirilen SOFA skoru, 16 farklı ülkeden alınan geniş bir hasta kohortu üzerinden valide edilmiştir (Vincent ve

ark., 1998). Sistemin sıralı olarak tanımlanmasının nedeni, skorların YBÜ kabulünden sonraki ilk 24 saatte ve ardından her 48 saatte bir düzenli aralıklarla hesaplanmasıdır. SOFA; solunum ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), kardiyovasküler (vazopresör desteği), hepatik (bilirubin), koagülasyon (trombosit), merkezi sinir (GKS) ve renal (kreatinin/idrar çıkışı) sistemlerini objektif olarak derecelendirir. Bazal SOFA skorunda ≥ 2 puanlık bir artış, %10 veya daha yüksek bir mortalite riskiyle karakterize organ disfonksiyonuna işaret etmektedir (Singer ve ark., 2016; Seymour ve ark., 2016; Shankar-Hari ve ark., 2016). Orijinal ölçeğin modern bir revizyonu olan SOFA-2, 1300'den fazla YBÜ ve 2 milyonu aşkın hasta verisiyle doğrulanmış bir modeldir (Ranzani ve ark., 2025). Bu güncelleme, orijinal hesaplamadaki belirsizlikleri gidermiş ve modern organ destek yaklaşımlarını sisteme entegre etmiştir. SOFA-2 verilerine göre, skordaki her 1 puanlık yükseliş, YBÜ mortalite olasılığında %38'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak SOFA-2, halihazırda sadece yoğun bakım popülasyonunda doğrulandığı için Sepsis-3 tanımındaki geleneksel SOFA kullanımının yerini henüz tam olarak almamıştır (Uptodate, 2026).

Sepsis-3 paradigmasında serum laktatı, doku hipoksisi ve hücresel disfonksiyonun kritik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Güncel septik şok tanımlamaları, dirençli hipotansiyona eşlik eden laktat yüksekliğini sistemik hücresel stresin temel bir kanıtı olarak kriterlere dahil etmiştir. Ancak laktat düzeyinin tek başına sepsisi teşhis etme veya dışlama konusundaki duyarlılığı sınırlıdır. Bu nedenle, yüksek laktat seviyeleri mutlaka klinik bağlam, karaciğer disfonksiyonu veya laktat klirensini etkileyebilecek diğer faktörler göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır (Evans ve ark., 2021).

Sepsis patogenezi; patojenin özgün nitelikleri ile konakçının genetik yapısı, yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri ve immünitesi gibi endojen faktörlerin etkileşimiyle şekillenen son derece karmaşık bir süreçtir (Singer ve ark., 2016). Geleneksel yaklaşımlar sepsisi; erken dönemde hiperinflamatuvar bir "sitokin fırtınası", geç dönemde ise immün paralizi ile karakterize iki fazlı bir model olarak tanımlamaktaydı. Ancak güncel klinik kanıtlar, bu iki fazın birbirinden keskin sınırlarla ayrılmadığını; aksine pro- ve anti-inflamatuvar yolların eş zamanlı, sürekli ve birbiriyle rekabet halinde olduğu dinamik bir modeli ortaya koymaktadır (Zhou ve ark., 2021).

Sepsis tetiklendiğinde, mikroorganizmalar yaşam döngüleri boyunca "patojen ilişkili moleküler kalıplar" (PAMP'lar) olarak bilinen bileşenlerini sistemik dolaşıma salarlar. Bu eksojen moleküller; bakteriyel DNA/RNA, lipopolisakkarit (LPS), peptidoglikanlar, flagellin ve lipoteikoik asit (LTA) gibi patojenin yapısal parçalarını içermektedir (Rai ve ark., 2022).

PAMP'lara ek olarak, konakçı hücrelerin hasar görmesi sonucu normalde hücre içerisinde bulunan ancak doku zedelenmesiyle (travma, iskemi, toksinler veya enfeksiyon) hücre dışına

sızan "hasar ilişkili moleküler kalıplar" (DAMP'lar veya alarminler) da bağışıklık sistemini aktive eder. Önemli DAMP'lar arasında; yüksek hareketlilik grubu kutusu 1 (HMGB1), hücre dışı serbest DNA (cfDNA), mitokondriyal DNA (mtDNA), Adenozin Trifosfat (ATP) ve ısı şok proteinleri (HSP'ler) yer almaktadır. Bu moleküller, son yıllarda "kromatinle ilişkili moleküler kalıplar" (CAMP'ler) olarak da sınıflandırılmaya başlanmıştır (Zhou ve ark., 2021; Nofi ve ark., 2022).

Hem eksojen PAMP'lar hem de endojen DAMP'lar; bağışıklık hücreleri üzerinde yer alan "patern tanıma reseptörleri" (PRR'ler) tarafından spesifik olarak tanınır. Bu tanıma süreci, hücre içi sinyal yollarını aktive ederek hipermetabolizma, ateş ve şok tablosuyla seyreden erken klinik tabloyu tetiklerken; eş zamanlı olarak gelişen anti-inflamatuvar yanıt, ikincil enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan bir immün yetmezlik zeminine yol açar (Zhou ve ark., 2021). Sepsis patogenezi PAMP'lar enfeksiyonun erken fazını, DAMP'lar ise süregelen doku hasarını simgeleyen kritik sinyal molekülleridir. Her iki medyatör grubu da PRR, inflammasomlar ve programlanmış hücre ölümü yolları üzerinden doğal bağışıklık sistemini aşırı aktive ederek; sitokin fırtınası, koagülopati ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan döngüsel bir yanıtı tetikler (Cicchinelli ve ark., 2024).

Bu süreçte endotel hücreleri; PAMP/DAMP etkileşimi, proinflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen/azot türlerinin etkisiyle proinflamatuvar, prokoagülan, proadeziv ve proapoptotik bir fenotipe dönüşür (Cicchinelli ve ark., 2024). Söz konusu fenotipik değişim; adezyon moleküllerinin ekspresyonu, lökosit ve trombositlerin damar duvarına yapışması, nitrik oksit (NO) dengesinin bozulması, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonun bir arada görüldüğü "yamalı" perfüzyon alanlarının oluşumu, mikrotrombozlar ve kapiller tıkanıklıklar ile karakterize bir tabloya yol açar (Joffe ve Hellman, 2021).

Klinik ve radyolojik görüntüleme çalışmaları; azalmış kapiller yoğunluk, perfüze damar oranındaki düşüş ve mikrovasküler akım heterojenliğinin, organ yetmezliği skorları ve mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Neticede endotel bariyerinin bütünlüğünü kaybetmesi; kapiller kaçak sendromuna, yaygın doku ödemine, doku hipoperfüzyonuna ve nihayetinde çoklu organ disfonksiyon sendromuna evrilen fatal bir süreci başlatır (Joffe ve Hellman, 2021).

Sepsis patogenezi, konakçının mikrobiyal bir istilacıya karşı verdiği disregüle yanıtı dayanmaktadır. Bu tablonun etiyolojik spektrumu; hastanın bağışıklık sistemine, enfeksiyonun edinim yerine (toplum veya hastane kaynaklı) ve coğrafi koşullara göre büyük değişkenlik

göstermektedir. Sepsis olgularının yaklaşık %70'i toplum kaynaklı gelişmekte olup, tablonun sinsi ilerleyişi erken tanıyı güçleştirebilmektedir (Fay ve ark., 2020; Reinhart ve ark., 2017). Sepsis etiyojisi üzerine yapılan bir çalışmada; genitoüriner sistem ve alt solunum yolu enfeksiyonları en sık saptanan primer odaklar olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın, odak bazlı mortalite analizleri incelendiğinde; intraabdominal ve biliyer sistem kaynaklı enfeksiyonların, diğer odaklara oranla en yüksek hayati risk taşıyan klinik tablolar olduğu saptanmıştır (Chou ve ark., 2020).

Bakteriler sepsis etiyojisinde en yaygın ajanlar olup, Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmaların tetiklediği immün yanıtlar yapısal farklılıklar nedeniyle ayrışmaktadır.

- Gram-negatif bakterilerin dış zarında bulunan LPS, patogenezin anahtar bileşenidir. Bakteriyel replikasyon veya ölüm sırasında salınan LPS'nin "lipid A" fraksiyonu, vücutta şiddetli bir bağışıklık tepkisine yol açar. Deneysel veriler ve meta-analizler, Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının Gram-pozitif bakterilere kıyasla daha yüksek proinflatuar sitokin (TNF- α , IFN- γ) konsantrasyonlarına ve daha ağır bir sistemik inflamatuvar yanıtı neden olduğunu göstermektedir (Finney ve ark., 2012; Tang ve ark., 2023).
- Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı temel olarak peptidoglikan (PGN) ve LTA gibi bileşenlerden oluşmaktadır. Son yirmi yılda yapılan kohort çalışmaları, Gram-pozitif bakterilerin sepsis etiyojisindeki payının ve buna bağlı mortalite oranlarının belirgin bir artış eğiliminde olduğunu, hatta bazı klinik ortamlarda Gram-negatif bakteri insidansına yaklaştığını bildirmektedir. Bu yükseliş, Gram-pozitif patojenlerde artan antibiyotik direnci ile ilişkilendirilmektedir (Tang ve ark., 2023; Guo ve ark., 2023).

Güncel epidemiyolojik veriler, sepsis ve septik şokta kültür pozitif olguların çoğunda halen Gram-negatif bakterilerin baskın olduğunu doğrulamaktadır. Geniş kapsamlı EPIC III çalışması, pozitif kan kültürlerin %67'sinde Gram-negatif bakteriler, %37'sinde Gram-pozitif bakteriler ve %16'sında fungal etkenlerin izole edildiğini rapor etmiştir. Bu çalışmada izole edilen Gram-negatif mikroorganizmalar arasında; *Klebsiella* türleri, *E. coli*, *Pseudomonas* türleri, *Enterobacterales* üyeleri, *Proteus*, *Stenotrophomonas*, *Serratia* ve *Acinetobacter* türleri ön plana çıkmaktadır. Gram-pozitif mikroorganizmalar içerisinde en yaygın saptanan etkenler *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *Enterococcus* türleri iken; fungal spektrumda ise *Candida* türleri ve *Aspergillus* en sık izole edilen patojenler olarak kaydedilmiştir (Vincent ve ark., 2020). Benzer şekilde, gelişmekte olan ülkelerdeki neonatal sepsis olgularında ve immünsüpre hastalarda Gram-negatif mikroorganizmaların %60–65 oranında baskın olduğu bildirilmektedir (Todi ve ark., 2024; Vonineng ve ark., 2025; Wen ve ark., 2021).

Bakteriyel ajanlar birincil neden olsa da özellikle eşlik eden hastalıkları olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mantarlar ve virüsler de tabloya dahil olabilmektedir (Niederman ve ark., 2021).

Her ne kadar Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların prognozu arasında anlamlı bir fark olmadığını öne süren erken dönem görüşler bulunsada güncel literatür, her iki grupta da mortaliteyi belirleyen en kritik faktörün hızlı tanımlama ve hedefe yönelik tedavi olduğunu vurgulamaktadır.

Sepsis şüphesi olan hastaların yaklaşık %40-50'sinde geleneksel kültür yöntemleriyle herhangi bir patojen izole edilememektedir (Gupta ve ark., 2016). "Kültür negatif sepsis" olarak adlandırılan bu durum; önceden antibiyotik kullanımı, düşük patojen yükü veya yavaş üreyen/zor üreyen mikroorganizmalardan kaynaklanabilmektedir. Bu tanısal boşluk, BCID2 gibi hızlı ve sendromik moleküler testlerin klinik önemini ortaya koyan en temel gerekçelerden biridir.

Bakteriyemi, toplum kökenli ve hastane kökenli sepsis ve septik şok vakalarının %40'ını oluşturmaktadır (yoğun bakım ünitesi kaynaklı vakalarda ise bu oran yaklaşık %20'dir) (Timsit ve ark., 2020). Bu tablolarda etkenin kesin tanısı, hâlâ mikrobiyolojinin temel taşı kabul edilen kan kültürleri ile konulmaktadır. SSC kılavuzları, tanısal verimi en üst düzeye çıkarmak amacıyla antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce mutlaka kan kültürlerinin alınmasını tavsiye etmektedir (Rhodes ve ark., 2017).

Sepsis yönetiminde kan kültürü halen referans yöntem kabul edilse de klinik mikrobiyoloji pratiğinde karşılaşılan bir dizi metodolojik dezavantaj, bu yöntemin etkinliğini sınırlamaktadır. Bu kısıtlılıkların başında, rutin ticari besiyerlerinin her patojeni üretmedeki yetersizliği gelmektedir. Özellikle mikobakteriler ve dimorfik mantarlar gibi spesifik besiyeri gerektiren mikroorganizmalar standart şişelerde çoğalamazken; *Treponema pallidum* gibi bazı bakteriler yapay ortamlarda hiçbir şekilde kültürde üretilmemektedir.

Zaman faktörü, konvansiyonel sistemlerin en kritik zayıf noktasını oluşturmaktadır. Hızlı müdahale gerektiren tablolarda, *Bartonella* ve *Brucella* türleri gibi yavaş üreyen patojenlerin tespiti için haftalarca süren inkübasyon periyotlarına ihtiyaç duyulması, tedavinin hedefe yönelik revizyonunu geciktirmektedir. Öte yandan, örnek alımı esnasında cilt antisepsisine tam uyulmaması, deri florasındaki kommensal bakterilerin şişeye taşınmasına ve yalancı pozitifliklere yol açabilmektedir. Ayrıca mantar izolasyonunda kullanılan lizis-santrifüj gibi açık sistemler, kontaminasyon riski nedeniyle tanısal güvenilirliği olumsuz etkileyebilmektedir.

Tanısal verimi etkileyen bir diğer önemli unsur ise örnek hacmi ve numunenin alınma zamanlamasıdır. Özellikle pediatrik popülasyonda sınırlı hacimlerde örnek alınabilmesi ve numunenin ampirik antibiyotik tedavisi altında toplanması, kültürlerde üremenin baskılanmasına ve "yalancı negatif" sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca, otomatize sistemler üreme sinyali verse dahi patojen yoğunluğunun standart Gram boyama ile saptanabilecek eşğin altında kalması, laboratuvar süreçlerinde Akridin Turuncusu gibi ek floresan boyama prosedürlerine olan ihtiyacı artırmakta ve dolayısıyla tanı süresini uzatmaktadır (Doern ve Bryson, 2026). Nitekim sepsiste sadece geleneksel kan kültürü, alt kültür ve fenotipik antimikrobiyal duyarlılık yöntemlerinin kullanıldığı akışlarda, ilk kan alımından nihai tanımlama ve duyarlılık raporuna kadar geçen toplam süre tipik olarak 48–72 saat aralığındadır; bu süre lojistik aksaklıklar durumunda daha da uzayabilmektedir. Günümüzde modern hızlı identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık yöntemi teknolojileri, sonuç alma sürelerini 3 günden aynı güne ve seçilmiş cihaz/endikasyonlarda 45-120 dakika aralığına kadar düşürebildiğini kanıtlamaktadır (Resztnik ve ark., 2024).

Sepsis yönetiminde zamanla yarış, konvansiyonel yöntemlerin kısıtlılıklarını aşabilen ve doğrudan pozitif kan kültürü şişesinden sonuç verebilen moleküler sistemlerin kullanımını zorunlu kılmıştır. Bu teknolojilerin en gelişmiş örneklerinden biri olan BioFire FilmArray BCID2 sistemi; nükleik asit ekstraksiyonu, amplifikasyon, saptama ve analizi tek bir kapalı kaset içerisinde birleştiren tam otomatize bir multipleks PCR sistemidir. Cihaz, yaklaşık bir saat içerisinde enfeksiyon etkenini ve ilgili antimikrobiyal direnç genlerini yüksek doğrulukla tespit edebilmektedir. Panel, bakteriler, mayalar ve direnç genlerinden oluşan toplam 43 farklı hedefi eşzamanlı olarak tarar (FDA, 2020).

Antimikrobiyal tedaviye erken başlanmasının sepsis yönetiminde mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir (Rhodes ve ark., 2017). Ancak bu süreçte karşılaşılan en büyük paradoks, ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotiklerin hastaların yaklaşık %20'sinde ciddi yan etkilere yol açabilmesidir (Tamma ve ark., 2017). Gereksiz antibiyotik maruziyeti; sadece bireysel düzeyde toksisite, mikrobiyota bozulması ve *C. difficile* enfeksiyonu riskini artırmakla kalmamakta, aynı zamanda küresel ölçekte direnç gelişimine ve devasa ekonomik yüke neden olmaktadır (Naghavive ark., 2024; Gilboa ve ark., 2025). ABD verilerine göre her yıl 2,8 milyondan fazla dirençli enfeksiyon meydana gelmekte ve 35.000'den fazla ölüm kaydedilmektedir (CDC, 2026).

Geleneksel mikrobiyolojik kültür yöntemlerinin nihai sonuçlanma süresinin 48-72 saati bulması, özellikle dirençli patojenlerin söz konusu olduğu klinik tablolarda hedefe yönelik

uygun tedaviye geçişte kritik gecikmelere yol açmaktadır. Tanısal süreçteki bu zaman kaybı, optimal antibiyotik stratejilerinin belirlenmesinde temel bir engel teşkil etmekte; dolayısıyla hızlı ve duyarlı moleküler yöntemlerin klinik pratiğe entegrasyonu, antimikrobiyal direnç kaynaklı bu küresel tehdidin kontrol altına alınmasında stratejik bir zorunluluk arz etmektedir (van Belkum ve ark., 2020). Günümüzde bu tanısal boşluğu kapatmak amacıyla; floresan *in situ* hibridizasyon, MALDI-TOF MS (Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Süreli Kütle Spektrometresi) ve nükleik asit amplifikasyon testleri gibi ileri teknolojiler devreye girmiştir (van Belkum ve ark., 2020). Özellikle kan kültürü pozitifliğinden hemen sonra doğrudan şişeden çalışabilen kapsamlı multipleks PCR panelleri, uygun tedaviye başlama süresini radikal şekilde kısaltarak klinik ve ekonomik yükü hafifletebilmektedir (Peri ve ark., 2024).

Hızlı Tanı Testlerinin (HTT) klinik çıktılar, özellikle de sağkalım oranları üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlayabilmesi için tek başlarına uygulanmaları yeterli değildir. Literatür verileri, bu teknolojilerin sunduğu en yüksek klinik faydanın ve istatistiksel olarak anlamlı hayatta kalma avantajının, ancak yapılandırılmış bir Antimikrobiyal Yönetim Programı (AYP) ile entegre edildiklerinde ortaya çıktığını göstermektedir. Bu bağlamda; hızlı tanı sistemlerinden elde edilen verilerin, aktif bir yönetim stratejisiyle birleştirilerek hedefe yönelik tedaviye dönüştürülmesi, sepsiste mortaliteyi optimize etmede stratejik bir öneme sahiptir (Peri ve ark., 2024). Banerjee ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada, hızlı PCR panellerinin tek başına antibiyotik kullanımını optimize ettiği; ancak sürece bir AYP ekibinin dahil edilmesinin de-eskalasyon oranlarını çok daha anlamlı düzeylere çıkardığı saptanmıştır (Banerjee ve ark, 2015).

Güncel meta-analiz verileri bu sinerjinin hayati önemini şu istatistiklerle ortaya koymaktadır:

- **Mortalite Üzerindeki Etki:** 31 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, moleküler HTT kullanımının mortaliteyi anlamlı derecede düşürdüğünü (OR: 0.66) kanıtlamıştır. Ancak bu azalma sadece AYP müdahalesi olan merkezlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Timbrook ve ark., 2016).
- **Kıyaslamalı Analizler:** 88 çalışmanın değerlendirildiği geniş kapsamlı bir ağ meta-analizinde, "HTT + AYP" kombinasyonunun mortaliteyi hem sadece konvansiyonel kültüre hem de "Kültür + AYP" uygulamasına göre çok daha belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (Peri ve ark., 2024).

Sonuç olarak; sepsis ve bakteriyemili hastaların yönetiminde hızlı identifikasyon panellerinin (BioFire FilmArray BCID2 gibi) bir AYP ekibiyle entegre edilmesi, tedavinin hızla eskalasyonu veya güvenle de-eskalasyonu için en etkili klinik yaklaşımı oluşturmaktadır. Bu iş birliği; daha düşük mortalite, kısalan yatış süreleri ve hedefe yönelik tedaviye en hızlı geçiş imkânını sunmaktadır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (MGEAH), Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde, 1 Aralık 2023 ile 20 Eylül 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilen retrospektif, klinik etki ve yöntem karşılaştırma çalışmasıdır.

Çalışmanın temel amacı; kan kültürü pozitifliği saptanan bakteriyemili hastalarda, BioFire FilmArray Kan Kültürü Paneli 2 (BCID2)'nin tanısal performansını ve bu teknolojinin ampirik tedavi revizyonları üzerindeki rolünü, altın standart olarak kabul edilen konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Çalışmanın yürütülebilmesi için gerekli olan etik kurul onayı, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 3 Ekim 2024 tarihinde, 2024-13/02 karar no ile alınmıştır. Çalışma süresince tüm prosedürler, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyum içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların kişisel verileri anonimleştirilerek korunmuş ve yalnızca bilimsel analiz amacıyla kullanılmıştır.

Çalışmanın örneklemini; 1 Aralık 2023 ile 20 Eylül 2024 tarihleri arasında MGEAH'ın çeşitli klinik ve YBÜ'de yatan ve kan kültürü şişelerinde pozitif sinyal alındıktan sonra BioFire FilmArray BCID2 paneli çalışılan bakteriyemili hastalar oluşturmuştur.

Laboratuvar Bilgi Sistemi (LBS) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden yürütülen retrospektif taramalar kapsamında; 1 Aralık 2023 – 20 Eylül 2024 tarihleri arasında alınan kan kültürleri incelenmiş olup 991 kültür örneğinde üreme saptanmıştır. Bu olgular arasından eş zamanlı BioFire FilmArray BCID2 paneli çalışılan 110 hastaya ait sonuçlar ile bu verilerin ampirik antibiyotik tedavisi üzerindeki klinik etkisi ve tedavi revizyonlarına (eskalasyon/de-eskalasyon) katkısı incelenmiştir.

- Dahil Edilme Kriterleri:
 - 18 yaş üstü hastalar
 - Kan kültürü pozitif sinyal veren ve BCID2 paneli çalışılan hastalar
 - Bakteriyemi şüphesi olan hastalar
- Dışlanma Kriterleri:
 - 18 yaş altı hastalar

- Kan kültürü negatif sinyal veren hastalar
- Bakteriyemi şüphesi olmayan hastalar
- Kan kültürü pozitif sinyali vermesine rağmen, klinik veya teknik nedenlerle BCID2 paneli çalışılmayan hastalar
- Bakteriyemi şüphesi olup kan kültürü alınmayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen 110 bakteriyemi şüpheli hastanın demografik, klinik ve mikrobiyolojik verileri; hastanenin LBS ve HBYS üzerinden dijital dosyalar, epikriz raporları ve günlük klinik gözlem notları taranarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Verilerin standardizasyonunu sağlamak amacıyla her hasta için bir "Veri Kayıt Formu" oluşturulmuş ve aşağıda belirtilen parametreler kayıt altına alınmıştır:

- Demografik ve Klinik Parametreler: Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, yatış yaptıkları servis ve toplam hastanede yatış süreleri ile hastane içi mortalite durumları geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Hastaların mevcut komorbidite yükünü, hastalığın klinik şiddetini ve olası mortalite risklerini objektif olarak belirlemek amacıyla; Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ), Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) ve SOFA skorları her hasta için ayrı ayrı hesaplanarak veri formuna işlenmiştir.
- Klinik İzlem ve Destek Tedavileri: Tanı anındaki vital bulgular (vücut sıcaklığı, nabız, SpO₂, solunum sayısı, kan basıncı) ve bilinç durumları not edilmiştir. Septik şok varlığı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve Sürekli Renal Replasman Tedavisi (CRRT) ihtiyacı gibi kritik klinik müdahaleler sorgulanmıştır.
- Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Analizler: Kültür örneğinin alındığı günkü hemogram (beyaz küre sayısı), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), kreatinin ve laktat değerleri kaydedilmiştir. Mikrobiyolojik süreçlerin değerlendirilmesinde; Gram boyama sonuçları, steril örneklerdeki konvansiyonel kültür üremeleri, BioFire BCID2 paneli sonuçları ve saptanan direnç genleri veri dosyasına eklenmiştir.
- Tedavi Yönetimi ve Optimizasyon: Olası enfeksiyon odakları, başlangıçta uygulanan ampirik antibiyotik rejimleri ve kültüre duyarlı nihai tedaviler belirlenmiştir. BioFire BCID2 sonuçları doğrultusunda tedavinin optimize edilip edilmediği, optimizasyona kadar geçen süre ve toplam tedavi süreleri kaydedilmiştir.

Çalışma kapsamında bakteriyemi şüphesi olan hastalardan kan kültürü örnekleri; sepsis veya septik şok şüphesi varlığında ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmıştır. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda ise yeni gelişen klinik kötüleşme veya ateş yüksekliği saptanması durumunda tedavi revizyonundan önce kan kültürü alınmıştır. Kontaminasyon riskini minimize etmek amacıyla örnek alım sürecinde standart antisepsi protokollerine uyulmuştur.

Kan alımı yapılacak venöz bölge; önce %70'lik izopropil alkol ile temizlenmiş, ardından %2'lik klorheksidin glukonat ile merkezden dışa doğru dairesel hareketlerle silinerek en az 30 saniye kuruması beklenmiştir. Kan kültürü şişelerinin (aerobik/anaerobik) üzerindeki lastik tıplar, kan aktarılmadan hemen önce uygun dezenfektanlar ile temizlenmiştir. Her hastadan iki set kan kültürü alınmış olup; set başına toplam 20 mL venöz kan aseptik koşullarda, 10 mL'si aerobik ve 10 mL'si anaerobik şişeye olacak şekilde paylaştırılmıştır.

Hastalardan alınan kan kültürü örnekleri bekletilmeksizin, oda sıcaklığında MGEAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırılmış ve BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) otomatize kan kültürü sistemine yüklenmiştir. Şişeler, sistem içerisindeki ilgili modüllere manuel olarak yerleştirilerek 35-37°C sabit sıcaklıkta, sürekli çalkalamalı inkübasyona bırakılmıştır. Üreme sinyali takibi amacıyla şişeler, sistem tarafından 5 gün boyunca kesintisiz olarak izlenmiştir. BacT/ALERT® 3D sistemi, mikroorganizmaların metabolik faaliyetleri sonucu açığa çıkan CO₂ artışını, şişe tabanındaki sensörler aracılığıyla kolorimetrik olarak tespit etmektedir. Otomatize sistem tarafından pozitif üreme sinyali verilen ve alarm veren şişeler, cihazdan çıkarılarak, mikroorganizmanın morfolojik sınıflandırması (Gram-pozitif/negatif, kok/basil) için Gram boyama yapılmıştır.

Pozitif üreme sinyali veren kan kültürü şişelerinden yapılan Gram boyama sonucuna göre, örnekler uygun katı besiyerlerine aseptik koşullarda ekilmiştir. Örnekler genel olarak %5 Koyun Kanlı Agar (bioMérieux, Fransa) ve Eozin Metilen Mavisı Agar (bioMérieux, Fransa) besiyerlerine ekilerek, 35-37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Üreme saptanan plaklardaki saf koloniler; morfolojik özellikleri, hemoliz durumları ve biyokimyasal karakteristikleri açısından değerlendirilmiştir. İleri identifikasyon için VITEK-2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) ve VITEK MS (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) otomatize sistemleri kullanılarak mikroorganizmalar tür düzeyinde tanımlanmıştır. Tanımlanan izolatların antibiyotik duyarlılıkları, VITEK-2 otomatize sistemi (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) ile çalışılmıştır. Elde edilen Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerleri EUCAST

(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre "Duyarlı (S)", "Artırılmış maruziyetle duyarlı (I)" veya "Dirençli (R)" olarak yorumlanmıştır.

Geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği; rutin mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından EUCAST kriterlerine göre belirlenen, üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren izolatlar için kullanılmıştır. Karbapenemaz pozitifliği ise karbapenem antibiyotiklerine direnç gösteren ve karbapenemaz üretimi laboratuvar yöntemleriyle doğrulanan izolatlar için tanımlanmıştır.

Otomatize kan kültürü sisteminde pozitif üreme sinyali alınan örnekler, konvansiyonel yöntemlerle eş zamanlı olarak BioFire FilmArray BCID2 (bioMérieux, Salt Lake City, ABD) sistemi ile analiz edilmiştir. Uygulama süreci, üretici firmanın önerileri doğrultusunda şu aşamalardan oluşmaktadır: Her bir örnek için tek kullanımlık, kapalı sistem BCID2 paneli kullanılmıştır. İlk aşamada, kaset üzerindeki hidrasyon portuna "Hydration Injection Vial" aracılığıyla yaklaşık 1,5 mL hidrasyon sıvısı enjekte edilmiştir. Pozitif sinyal veren kan kültürü şişesinden aseptik koşullarda alınan 100 µL örnek, "Sample Buffer" (Örnek Tamponu) içeren tüpe aktarılmış ve homojenize edilmiştir. Hazırlanan bu karışım, kaset üzerindeki örnek portuna aktarıldıktan sonra kaset BioFire FilmArray cihazına yerleştirilmiştir. Cihaz; hücre lizisi, nükleik asit ekstraksiyonu, pürifikasyon ve ardından "Nested Multiplex PCR" (İç içe geçmiş çoklu PCR) adımlarını tam otomatize bir şekilde gerçekleştirmiştir. Yaklaşık 60-75 dakika süren analiz sonunda, sistem tarafından otomatik olarak oluşturulan yazılım raporu üzerinden saptanan patojenler ve direnç genleri (*mecA*, *vanA/B*, *blaKPC* vb.) kaydedilmiştir.

Çalışmada kullanılan BioFire BCID2 paneli; pozitif kan kültürü şişelerinden eş zamanlı olarak 43 farklı hedefi (33 mikroorganizma ve 10 antibiyotik direnç geni) saptayabilen sendromik bir testtir. Panel kapsamındaki hedefler şu şekilde kategorize edilmiştir:

Kategori	Alt Gruplar ve Hedeflenen Patojenler	Direnç Genleri	Hedef Sayısı
Gram-Pozitif Bakteriler	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. lugdunensis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> .	<i>mecA/C</i> , <i>MREJ</i> (MRSA), <i>vanA/B</i>	11 Bakteri + 3 Gen
	Cins Düzeyinde: <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.		
Gram-Negatif Bakteriler	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> kompleksi, <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> grubu, <i>Enterobacter cloacae</i> kompleksi, <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Bacteroides</i>	<i>blaCTX-M</i> , <i>blaKPC</i> , <i>blaNDM</i> , <i>blaOXA-48-like</i> , <i>blaVIM</i> , <i>blaIMP</i> , <i>mcr-1</i>	15 Bakteri + 7 Gen

	<i>fragilis, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Salmonella spp.</i>		
	Takım Düzeyinde: <i>Enterobacterales</i>		
Mayalar ve Mantarlar	<i>Candida albicans, Candida auris, Candida glabrata, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans/gattii.</i>	—	7 Maya

BioFire FilmArray BCID2 panelinden elde edilen hızlı sonuçların klinik tedavi üzerindeki etkisi, hastaların ampirik antibiyotik rejimleri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, hızlı moleküler test sonuçlarının raporlanmasının ardından yapılan müdahaleler şu üç ana başlık altında sınıflandırılmıştır:

- **Tedavi Eskalasyonu :** Ampirik olarak başlanan antibiyotik rejiminin, BCID2 panelinde saptanan patojen veya direnç genine (Örn: *K. pneumoniae* ile birlikte *blaOXA-48* varlığı) göre daha geniş spektrumlu veya hedefe yönelik daha etkili bir antibiyotik ile değiştirilmesidir.
- **Tedavi De-eskalasyonu:** BCID2 sonucunda saptanan patojenin ampirik tedaviye duyarlı olduğunun öngörülmesi veya direnç geninin saptanmaması durumunda, mevcut geniş spektrumlu antibiyotiğin kesilerek daha dar spektrumlu ve hedefe yönelik bir tedaviye geçilmesidir.
- **Tedavinin Optimizasyonu:** Ampirik tedavinin saptanan patojen için en uygun seçenek olduğunun doğrulanması veya gereksiz kombinasyonların sonlandırılmasıdır.

BCID2 sonuçlarının ampirik tedavi revizyonu üzerindeki hızını ölçmek amacıyla şu süreler (gün cinsinden) kaydedilmiştir:

1. **Sinyal-Rapor Süresi:** Kan kültürü şişesinin pozitif sinyal vermesinden, BCID2 raporunun sistemde onaylanmasına kadar geçen süre.
2. **Rapor-Tedavi Değişim Süresi:** BCID2 sonucunun raporlanmasından, hastanın antibiyotik tedavisinde yapılan ilk revizyona kadar geçen süre.

Tedavi değişikliklerine dair tüm kararlar; BCID2 sonuçları, hastanın klinik tablosu ve Enfeksiyon Hastalıkları uzmanının konsültasyon notları doğrultusunda geriye dönük olarak doğrulanmıştır.

Çalışma kapsamında kontaminasyon; kan kültüründe üreme saptanmasına karşın, tedavi eden klinisyen tarafından gerçek bir enfeksiyon etkeni olarak olarak değerlendirilmediği tespit edilen üremeler olarak tanımlanmıştır. Bu değerlendirme; hastanın klinik tablosu, enfeksiyon odağı ve izole edilen mikroorganizmanın özellikleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Tanısal Performansın Değerlendirilmesi

BioFire FilmArray BCID2 panelinin tanısal performansı, altın standart ve referans yöntem olarak kabul edilen konvansiyonel mikrobiyolojik kültür sonuçları ile karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. BCID2 sonuçlarının geçerliliği şu kriterlere göre sınıflandırılmıştır:

- Gerçek Pozitif : Hem BCID2 panelinin hem de konvansiyonel kültür yönteminin aynı patojeni saptadığı durumlar.
- Gerçek Negatif : Her iki yöntemin de ilgili analit için negatif sonuç verdiği durumlar.
- Yanlış Pozitif : Konvansiyonel kültürde üreme saptanmamasına rağmen BCID2 panelinde pozitif sinyal alınan durumlar.
- Yanlış Negatif : Konvansiyonel kültürde ilgili patojenin üremesine rağmen BCID2 panelinin hedefi saptayamadığı durumlar.

Bakteriyel tespit sürecinde BCID2 sonuçları ile geleneksel kültür bulguları arasındaki uyum, yüzde uyumluluk değerleri üzerinden hesaplanmıştır. Elde edilen bu veriler doğrultusunda BCID2 panelinin; duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) oranları belirlenerek testin tanısal başarısı literatür eşliğinde tartışılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ile ve analitik olarak Shapiro–Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (minimum–maksimum) veya medyan

(çeyrekler arası aralık) şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde [n (%)] olarak ifade edildi.

Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar parametreleri, skorlamaları, enfeksiyon kaynakları, yatış süreleri, mortalite durumları, ampirik antibiyotik kullanım özellikleri, gram boyama sonuçları, kan kültürü sonuçları, BCID2 panel sonuçları ve direnç genlerine ilişkin veriler tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre Student t testi veya Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı; beklenen hücre sayısının yetersiz olduğu durumlarda Fisher exact testi tercih edildi. Aynı hastaya ait iki ölçümün karşılaştırılmasında eşleştirilmiş veriler için, normal dağılım gösteren değişkenlerde eşleştirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı.

BCID2 paneli ile konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerin patojen saptama sonuçları arasındaki uyum; doğru tanımlama, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları üzerinden değerlendirildi. Ayrıca uygun olduğu durumlarda BCID2 panelinin tanısal performansı duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranı hesaplanarak incelendi. Yöntemler arasındaki kategorik uyum Cohen's kappa katsayısı ile değerlendirildi.

BCID2 paneli ile saptanan direnç genleri ile konvansiyonel yöntemlerle elde edilen fenotipik direnç profilleri arasındaki tutarlılık, ilgili direnç paternleri için oluşturulan çapraz tablolar üzerinden değerlendirildi. Bu karşılaştırmalarda uyum oranları hesaplandı ve gerekli durumlarda Cohen's kappa katsayısı kullanıldı.

Kan kültürü ile tam kandan çalışan BCID2/RT-PCR yöntemlerinin sonuç raporlama süreleri aynı olgular üzerinde karşılaştırıldı. Bu amaçla, dağılım özelliklerine göre eşleştirilmiş t testi veya Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı. Ayrıca iki yöntem arasındaki zaman farkı tanımlayıcı istatistiklerle ortaya konuldu.

BCID2 panelinin antimikrobiyal tedavi yönetimi üzerindeki etkisi; tedavi değişikliği, de-eskalasyon, eskalasyon, optimize tedaviye geçiş ve tedavi değişikliği gereksinimi açısından değerlendirildi. T₀ anındaki tedavi durumu üç kategoride ele alındı: optimize edilen hastalar, optimize edilmeyen hastalar ve tedavisi hali hazırda uygun olduğu için değişiklik

uygulanmayan hastalar. Bu yaklaşım, uygun tedavi altında olan hastaların yanlış biçimde başarısız tedavi grubunda değerlendirilmesini önlemek amacıyla tercih edildi.

BCID2 sonuçlarının hastaların klinik seyri üzerindeki etkisi mortalite, yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, CRRT gereksinimi ve toplam hastane yatış süresi gibi değişkenler üzerinden değerlendirildi. Gerekli görülen durumlarda mortalite ile ilişkili bağımsız değişkenlerin belirlenmesi amacıyla lojistik regresyon analizi planlandı. Çok değişkenli modele alınacak değişkenler klinik önemlerine ve tek değişkenli analiz sonuçlarına göre belirlendi. Sonuçlar odds oranı ve %95 güven aralığı ile raporlandı.

İlk pozitif kan kültürü ve Gram boyama sonucunun bildirilmesinden sonra etkili ve optimize edilmiş antibiyotik tedaviye ulaşan hastaların kümülatif yüzdeleri ayrıca değerlendirildi. Uygun zaman noktalarında gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü olarak $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya toplam 110 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 66.4 ± 15.8 yıl olup medyan yaş 68 (20-93) olarak saptandı. Olguların 59'u (%53.6) erkek, 51'i (%46.4) kadındı. Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde 15 hastada (%13.6) septik şok geliştiği, 56 hastada (%50.9) mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunduğu ve 15 hastada (%13.6) CRRT gereksinimi olduğu görüldü. Hastane içi mortalite oranı %56.4 (n=62) olarak saptandı. Ortalama hastanede yatış süresi 16.5 ± 21.5 gün olarak hesaplandı. Hastaların demografik ve temel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve temel klinik özellikleri (N=110)

Değişken	Sonuç
Yaş, ortalama $\pm$ SS	66.4 ± 15.8
Yaş, medyan (min–maks)	68.0 (20–93)
Erkek	59 (%53.6)
Kadın	51 (%46.4)
Septik şok	15 (%13.6)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	56 (%50.9)
CRRT ihtiyacı	15 (%13.6)
Hastane içi ölüm	62 (%56.4)
Yatış süresi, gün, ortalama $\pm$ SS	16.5 ± 21.5

*CRRT: sürekli renal replasman tedavisi; SS: standart sapma.

Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde hastaların 6'sı (%5.5) 18-39 yaş aralığında, 38'i (%34.5) 40-64 yaş aralığında, 31'i (%28.2) 65-74 yaş aralığında ve 35'i (%31.8) 75 yaş ve üzerindeydi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (N=110)

Yaş grubu (yıl)	n	%
18–39	6	5.5
40–64	38	34.5
65–74	31	28.2
≥75	35	31.8

Kan kültürünün alındığı kliniklere göre dağılım değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinde izlendiği görüldü. Olguların 65'i (%59.1) yoğun bakımdan, 21'i (%19.1) enfeksiyon servisinde, 13'ü (%11.8) dahiliye servisinde alınmıştı. Daha az sayıda olgu diyaliz ünitesi, nöroloji, kardiyoloji, üroloji, göğüs hastalıkları ve ortopedi kliniklerinden oluşmaktaydı. Kan kültürünün alındığı kliniklere göre hasta dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kan kültürünün alındığı kliniklere göre dağılım (N=110)

Klinik	n	%
Yoğun bakım	65	59.1
Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji servisi	21	19.1
Dahiliye servisi	13	11.8
Diyaliz ünitesi	4	3.6
Nöroloji servisi	2	1.8
Kardiyoloji servisi	2	1.8
Üroloji servisi	1	0.9
Göğüs hastalıkları servisi	1	0.9
Ortopedi servisi	1	0.9

Sepsis ön tanısı düşünülen hastalarda altta yatan enfeksiyon kaynağı incelendiğinde en sık grubun kontaminasyon olarak değerlendirilen olgular olduğu görüldü (%55.5, n=61). Kontaminasyon dışındaki olgular arasında ise en sık kaynak primer kan dolaşımı enfeksiyonu olup 23 hastada (%20.9) saptandı. Bunu kateter ilişkili enfeksiyon (%7.3), üriner sistem enfeksiyonu (%6.4), solunum sistemi enfeksiyonu (%5.5), yumuşak doku enfeksiyonu (%1.8), çoklu odak (%1.8) ve GIS/batın içi odak (%0.9) izledi. Sepsis ön tanısı düşünülen hastalarda altta yatan enfeksiyon kaynağının dağılımı Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Sepsis ön tanısı düşünülen hastalarda altta yatan enfeksiyon kaynağının dağılımı (N=110)

Enfeksiyon kaynağı	n	%
Kontaminasyon	61	55.5
Primer kan dolaşımı enfeksiyonu	23	20.9
Kateter ilişkili enfeksiyon	8	7.3
Üriner sistem enfeksiyonu	7	6.4
Solunum sistemi enfeksiyonu	6	5.5
Yumuşak doku enfeksiyonu	2	1.8
Çoklu odak	2	1.8
GIS/batın içi odak	1	0.9

*Kontaminasyon dışlandığında en sık enfeksiyon kaynağı primer kan dolaşımı enfeksiyonudur.

4.2. Laboratuvar bulguları ve hastalık şiddeti skorları

Laboratuvar verileri incelendiğinde ortalama lökosit değeri 12.31 ± 8.43 ($\times 10^3/\text{mm}^3$), CRP değeri 146.71 ± 79.29 (mg/L), prokalsitonin değeri 10.71 ± 20.93 (ng/mL), kreatinin değeri 1.87 ± 1.72 (mg/dL) ve laktat değeri 2.65 ± 2.64 (mmol/L) olarak bulundu. Hastalık şiddetini gösteren skorlar açısından APACHE II ortalaması 17.16 ± 8.98 , SOFA skoru ortalaması ise 5.49 ± 2.99 idi. Bu bulgular, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun önemli bir kısmının ağır klinik tablo ile izlendiğini ve organ disfonksiyonu yükünün belirgin olduğunu

düşündürmektedir. Hastaların laboratuvar parametreleri ve hastalık şiddeti skorları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar parametreleri ve hastalık şiddeti skorları (N=110)

Değişken	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min–maks)
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.31 $\pm$ 8.43	10.85 (2.60–58.40)
CRP (mg/L)	146.71 $\pm$ 79.29	137.50 (4.00–373.00)
Prokalsitonin (ng/mL)	10.71 $\pm$ 20.93	1.25 (0.00–100.00)
Kreatinin (mg/dL)	1.87 $\pm$ 1.72	1.10 (0.33–9.59)
Laktat (mmol/L)	2.65 $\pm$ 2.64	1.75 (0.60–23.00)
APACHE II	17.16 $\pm$ 8.98	18.00 (0.00–43.00)
SOFA	5.49 $\pm$ 2.99	6.00 (0.00–13.00)

*SS: Standart sapma CRP: C-reaktif protein.

4.3. Antimikrobiyal tedavi özellikleri

Ampirik antibiyoterapi kullanımı değerlendirildiğinde, 110 hastanın 96’sının (%87.3) kan kültürü alındığı sırada veya kan kültürü alındıktan hemen sonra ampirik antibiyotik tedavisi aldığı görüldü. En sık tercih edilen ampirik antibiyotik meropenem olup 43 hastada (%39.1) kullanılmıştı. Bunu vankomisin ve polimiksin B (her biri %17.3), metronidazol, piperasilin-tazobaktam ve seftriakson (her biri %15.5) izlemekteydi. Daha düşük oranlarda fosfomisin ve linezolid kullanıldığı görüldü (her biri %9.1).(Tablo 6)

Tablo 6. Ampirik antibiyotik kullanım durumu ve en sık tercih edilen antibiyotiklerin dağılımı (N=110)*

Değişken	n	%
Ampirik antibiyotik alan	96	87.3
Ampirik antibiyotik almayan	14	12.7

Değişken	n	%
Meropenem	43	39.1
Vankomisin	19	17.3
Polimiksin B	19	17.3
Metronidazol	17	15.5
Piperasilin-tazobaktam	17	15.5
Seftriakson	17	15.5
Fosfomisin	10	9.1
Linezolid	10	9.1

*Bir hastada birden fazla ajan bulunabilir.

T₀ anındaki tedavi durumu değerlendirildiğinde hastaların 32'sinde (%29.1) tedavinin optimize edildiği, 23'ünde (%20.9) optimize edilmediği ve 55'inde (%50.0) ise tedavinin zaten uygun olması nedeniyle değişiklik uygulanmadığı görüldü. Optimize tedaviye kadar geçen süre ortalama 0.49±1.25 gün, toplam tedavi süresi ise ortalama 10.0±7.7 gün olarak hesaplandı. T₀ anındaki tedavi optimizasyon durumunun dağılımı ve optimize edilen tedaviye kadar geçen süre Tablo 7 ve 8'de sunulmuştur.

Tablo 7. T₀ anındaki tedavi optimizasyon durumunun dağılımı

Durum	n	%
Uygulanmadı, tedavi zaten uygundu	55	50.0
Evet	32	29.1
Hayır	23	20.9

*T₀, ilk pozitif kan kültürü ve Gram boyama bilgisinin klinisyene iletildiği zamanı ifade etmektedir.

Tablo 8. Optimize tedaviye kadar geçen süre ve toplam tedavi süresi

Değişken	Sonuç
Optimize tedaviye kadar geçen süre, gün, ortalama $\pm$ SS	0.49 $\pm$ 1.25
Toplam tedavi süresi, gün, ortalama $\pm$ SS	10.0 $\pm$ 7.7

*Süreler gün cinsinden verilmiştir.

4.4. Gram boyama ve konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlere ait bulgular

Gram boyama sonuçları incelendiğinde en sık görünüm Gram-pozitif kok olup 77 hastada (%70.0) saptandı. Gram-negatif basil 22 hastada (%20.0), mikroorganizma görülmeyen preparat 7 hastada (%6.4), maya 2 hastada (%1.8) ve difteroid basil 1 hastada (%0.9) izlendi. Gram boyama sonuçlarının dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gram boyama sonuçlarının dağılımı (N=110)

Sonuç	n	%
Gram-pozitif kok	77	70.0
Gram-negatif basil	22	20.0
Mikroorganizma görülmedi	7	6.4
Maya	2	1.8
Difteroid basil	1	0.9

Tanı dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 47’si (%42.7) bakteriyemi, 2’si (%1.8) fungemi ve 61’i (%55.5) kontaminasyon olarak sınıflandırıldı. Kan kültürü sonuçlarına göre 90 hastada (%81.8) üreme saptanırken, 20 hastada (%18.2) üreme olmadı. Kültür pozitif olguların 6’sında (%6.7) polimikrobiyal üreme mevcuttu. (Tablo 10 ve Tablo 11)

Tablo 10. Hastaların tanı dağılımı (N=110)

Tanı	n	%
Bakteriyemi	47	42.7
Fungemi	2	1.8
Kontaminasyon	61	55.5

Tablo 11. Kan kültürü sonuçları ve polimikrobiyal üreme durumu (N=110)

Değişken	n	%
Kültür pozitif	90	81.8
Kültür negatif	20	18.2
Polimikrobiyal üreme (pozitif kültürlerde)*	6	6.7

*Polimikrobiyal üreme oranı kültür pozitif 90 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar incelendiğinde en sık etkenin *Staphylococcus epidermidis* olduğu görüldü (n=19, %17.3). Bunu *Staphylococcus hominis* (n=17, %15.5), *Staphylococcus aureus* (n=9, %8.2), *Klebsiella pneumoniae* (n=8, %7.3) ve *Staphylococcus haemolyticus* (n=7, %6.4) izledi. Daha düşük oranlarda *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* complex, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* ve diğer mikroorganizmalar saptandı. Kan kültüründe izole edilen tüm mikroorganizmaların dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Kan kültürlerinde izole edilen tüm mikroorganizmaların dağılımı (N=110)

Mikroorganizma	n	%
Üreme yok	20	18.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	17.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	17	15.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	8.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	7.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	7	6.4
<i>Enterococcus faecium</i>	4	3.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3.6
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	3.6

Mikroorganizma	n	%
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	3	2.7
<i>Escherichia coli</i>	3	2.7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2	1.8
<i>Brucella spp.</i>	2	1.8
<i>Difteroid basil</i>	2	1.8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1.8
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1.8
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	1.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0.9
<i>Bacillus altitudinis/pumilus</i>	1	0.9
<i>Candida albicans</i>	1	0.9
<i>Comamonas testosteroni</i>	1	0.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.9
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1	0.9
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1	0.9
<i>Streptococcus spp.</i>	1	0.9

*Polimikrobiyal olgular nedeniyle mikroorganizma toplamı hasta sayısını aşabilir.

İzole edilen mikroorganizmaların etken ve kontaminant olarak dağılımı değerlendirildiğinde koagülaz negatif stafilokokların önemli bir bölümünün kontaminasyon ile ilişkili olduğu görüldü. *Staphylococcus epidermidis* izolatlarının 14'ü kontaminant, 5'i etken olarak değerlendirilirken; *Staphylococcus hominis* izolatlarının 12'si kontaminant, 5'i etken olarak sınıflandırıldı. Buna karşılık *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter cloacae complex* ve *Escherichia coli* izolatlarının tamamı veya büyük çoğunluğu etken olarak değerlendirildi. (Tablo 13)

Tablo 13. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmaların etken ve kontaminant olarak dağılımı (N=90)

Mikroorganizma	Etken	Kontaminant	Toplam	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	14	19	17.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	12	17	15.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	0	9	8.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	3	8	7.3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	7	7	6.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0	4	3.6
<i>Enterococcus faecium</i>	4	0	4	3.6
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	3	4	3.6
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	3	0	3	2.7
<i>Escherichia coli</i>	3	0	3	2.7
<i>Brucella spp.</i>	2	0	2	1.8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	2	1.8
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	2	1.8
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1	2	1.8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	2	2	1.8
<i>Difteroid basil</i>	0	2	2	1.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	1	0.9
<i>Candida albicans</i>	1	0	1	0.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	1	0.9
<i>Bacillus altitudinis/pumilus</i>	0	1	1	0.9
<i>Comamonas testosteroni</i>	0	1	1	0.9

Mikroorganizma	Etken	Kontaminant	Toplam	%
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	0	1	1	0.9
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	0	1	1	0.9
<i>Streptococcus spp.</i>	0	1	1	0.9

*“Üreme yok” bu tabloda dışarıda bırakılmıştır.

4.5. BCID2 panel bulguları

BCID2 paneli sonuçlarına göre 110 hastanın 101’inde (%91.8) panel pozitifliği saptanırken, 9 hastada (%8.2) etken saptanmadı. BCID2 pozitif olguların 13’ünde (%12.9) polimikrobiyal saptama mevcuttu. BCID2 paneli pozitiflik durumu ve polimikrobiyal saptama oranı Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. BCID2 paneli pozitiflik durumu ve polimikrobiyal saptama oranı (N=110)

Değişken	n	%
BCID2 pozitif	101	91.8
BCID2 negatif	9	8.2
Polimikrobiyal saptama (BCID2 pozitiflerde)	13	12.9

*Polimikrobiyal saptama oranı BCID2 pozitif 101 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Panelde en sık saptanan mikroorganizmalar *Staphylococcus epidermidis* (n=46, %41.8), *Staphylococcus spp.* (n=24, %21.8) ve *Staphylococcus aureus* (n=11, %10) idi. Bunları *Klebsiella pneumoniae* (n=6, %5.5), *Pseudomonas aeruginosa* (n=5, %4.5), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacter cloacae complex*, *Enterococcus faecium*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Klebsiella oxytoca* ve *Staphylococcus lugdunensis* izledi. BCID2 panelinde saptanan tüm mikroorganizmaların dağılımı Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. BCID2 panelinde saptanan tüm mikroorganizmaların dağılımı (N=101)

Mikroorganizma	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46	41.8
<i>Staphylococcus spp.</i>	24	21.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	10
<i>Etken saptanmadı</i>	9	8.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	5.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3.6
<i>Escherichia coli</i>	4	3.6
<i>Streptococcus spp.</i>	4	3.6
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	3	2.7
<i>Enterococcus faecium</i>	3	2.7
<i>Proteus spp.</i>	2	1.8
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	1	0.9
<i>Candida albicans</i>	1	0.9
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.9
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0.9

*Polimikrobiyal olgular nedeniyle mikroorganizma toplamı hasta sayısını aşabilir.

4.6. BCID2 paneli ile kan kültürü sonuçlarının karşılaştırılması

BCID2 paneli ile kan kültürü sonuçları farklı düzeylerde karşılaştırıldı. Pozitiflik esaslı kaba hasta bazlı değerlendirmede BCID2 pozitiflik oranı %91.8, kan kültürü pozitiflik oranı ise %81.8 olarak bulundu. Herhangi bir etken saptanması/saptanmaması temelinde gözlenen uyum %75.5 olarak hesaplandı. Bu düzeyde yapılan değerlendirmede Cohen's kappa katsayısı -0.049, pozitif yüzde uyumu %91.1 ve negatif yüzde uyumu %5.0 olarak bulundu. McNemar testi

sonucu sınırda düzeydeydi ($p=0.052$). BCID2 paneli ile kan kültürü sonuçlarının pozitiflik durumuna göre karşılaştırılması Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. BCID2 paneli ile kan kültürü sonuçlarının pozitiflik durumuna göre karşılaştırılması

	Kan kültürü pozitif	Kan kültürü negatif	Toplam
BCID2 pozitif	82	19	101
BCID2 negatif	8	1	9
Toplam	90	20	110

*Pozitiflik esaslı kaba hasta bazlı uyum analizi için gözlenen uyum %75.5, Cohen’s kappa -0.049, pozitif yüzde uyumu %91.1, negatif yüzde uyumu %5.0 ve McNemar $p=0.052$ olarak hesaplanmıştır.

Bununla birlikte, klinik olarak yorumlanmış hasta bazlı tanımlama değişkenleri esas alındığında BCID2 panelinin doğru tanımlama oranı %93.6 ($n=103$), yanlış pozitiflik oranı %4.5 ($n=5$) ve yanlış negatiflik oranı %2.7 ($n=3$) olarak saptandı. Ortak panel hedefleri üzerinden yapılan hedef bazlı uyum analizinde ise toplam gözlenen uyum %94.2, Cohen’s kappa katsayısı 0.517, duyarlılık %73.7, özgüllük %95.2, pozitif prediktif değer %43.3 ve negatif prediktif değer %98.7 olarak bulundu. (Tablo 17)

Tablo 17. BCID2 panelinin kan kültürü ile karşılaştırmalı tanısal performans ölçütleri (N=110)

Ölçüt	Sonuç
Doğru tanımlama	103 (%93.6)
Yanlış pozitiflik	5 (%4.5)
Yanlış negatiflik	3 (%2.7)
Ortak panel hedefleri için toplam gözlenen uyum	%94.2
Cohen’s kappa	0.517
Duyarlılık	%73.7

Ölçüt	Sonuç
Özgüllük	%95.2
Pozitif prediktif değer	%43.3
Negatif prediktif değer	%98.7

*Ortak panel hedefleri analizi BCID2 ile kültürde ortak bulunan hedef mikroorganizmalar üzerinden yapılmıştır.

Her iki yöntemin de pozitif olduğu olgular birlikte değerlendirildiğinde, klinik olarak anlamlı mikroorganizma uyumsuzluğu bulunan 37 olgu saptandı. Ayrıca 19 olguda kan kültüründe üreme saptanmazken BCID2 paneli pozitif bulundu (Tablo 18). Bu grupta en sık saptanan mikroorganizmalar *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus faecium* idi. Bu bulgular, BCID2 panelinin özellikle hedef mikroorganizmalar düzeyinde konvansiyonel yöntemlerle orta-iyi düzeyde uyum gösterdiğini düşündürmektedir.

Tablo 18. Kan kültürü negatif, ancak BCID2 paneli pozitif olan olgular

Olgu no	Kan kültürü sonucu	BCID2 sonucu
9	Üreme yok	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
10	Üreme yok	<i>Enterococcus faecium</i>
12	Üreme yok	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
13	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
21	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
23	Üreme yok	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
25	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
27	Üreme yok	<i>Staphylococcus spp.</i>
30	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>

Olgu no	Kan kültürü sonucu	BCID2 sonucu
31	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
34	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
42	Üreme yok	<i>Staphylococcus spp.</i>
54	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
60	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
75	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
97	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
98	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
107	Üreme yok	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
109	Üreme yok	<i>Staphylococcus spp.</i>

*Bu olguların klinik yorumunda kontaminasyon olasılığı, eş zamanlı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon odağı birlikte değerlendirilmelidir.

4.7. Direnç genleri ile fenotipik antibiyogram sonuçlarının karşılaştırılması

BCID2 paneli ile saptanan direnç genleri incelendiğinde, en sık "direnç geni saptanmadı" sonucu elde edildi (n=54, %49.1). Direnç geni saptanan olgular arasında en sık *mecA/C* pozitifliği görüldü (n=43, %39.1). Bunu yalnız *CTX-M* pozitifliği (n=3, %2.7), *CTX-M* + *OXA-48-like* birlikteliği (n=5, %4.5), *CTX-M* + *OXA-48-like* + *mecA/C* birlikteliği (n=2, %1.8), *CTX-M* + *NDM* birlikteliği (n=2, %1.8) ve *vanA/B* pozitifliği (n=1, %0.9) izledi. *CTX-M* içeren tüm kombinasyonlar birlikte değerlendirildiğinde, toplam 12 olguda (%10.9) *CTX-M* ilişkili direnç geni saptandığı görüldü. (Tablo 19)

Tablo 19. BCID2 panelinde saptanan direnç genlerinin dağılımı

Direnç geni	n	%
Direnç geni saptanmadı	54	49.1
<i>mecA/C</i>	43	39.1

Direnç geni	n	%
<i>CTX-M</i>	3	2.7
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	5	4.5
<i>vanA/B</i>	1	0.9
<i>CTX-M + OXA-48-like + mecA/C</i>	2	1.8
<i>CTX-M + NDM</i>	2	1.8

**CTX-M* içeren tüm kombinasyonlar birlikte değerlendirildiğinde toplam 12 olguda (%10.9) *CTX-M* ilişkili direnç geni saptanmıştır.

Fenotipik antibiyogram sonuçları değerlendirildiğinde ise en sık duyarlı izolatlar saptandı (n=64, %58.2). Bunu Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokoklar (MRKNS) (n=34, %30.9), GSBL pozitif izolatlar (n=8, %7.3), karbapenemaz üretimi gösteren izolatlar (n=6, %5.5) ve MRSA (n=3, %2.7) izledi. Bazı olgularda birleşik fenotipik direnç paternleri de mevcuttu. Fenotipik antibiyogram sonuçlarına göre direnç paternlerinin dağılımı ve BCID2 panelinde saptanan direnç genleri ile fenotipik antibiyogram sonuçlarının genel karşılaştırılması Tablo 20 ile Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 20. Fenotipik antibiyogram sonuçlarına göre direnç paternlerinin dağılımı

Fenotipik direnç paterni	n	%
Duyarlı	64	58.2
MRKNS	34	30.9
GSBL	8	7.3
Karbapenemaz	6	5.5
MRSA	3	2.7

*Birleşik direnç örüntüleri genel tabloya klinik eşleştirme yaklaşımına göre dahil edilmiştir.

Tablo 21. BCID2 panelinde saptanan direnç genleri ile fenotipik antibiyogram sonuçlarının genel karşılaştırılması

PCR direnç geni	Fenotipik direnç paterni	n
Direnç geni saptanmadı	Duyarlı	41
Direnç geni saptanmadı	MRKNS	10
Direnç geni saptanmadı	GSBL	1
Direnç geni saptanmadı	MRSA	2
<i>mecA/C</i>	MRKNS	24
<i>mecA/C</i>	Duyarlı	18
<i>mecA/C</i>	Karbapenemaz	1
<i>CTX-M</i>	GSBL	2
<i>CTX-M</i>	Duyarlı	1
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	GSBL	1
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	Karbapenemaz	1
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	GSBL + Karbapenemaz	1
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	GSBL + Karbapenemaz + MRSA	1
<i>CTX-M + OXA-48-like</i>	Duyarlı	1
<i>vanA/B</i>	Duyarlı	1
<i>CTX-M + OXA-48-like + mecA/C</i>	Duyarlı	2
<i>CTX-M + NDM</i>	GSBL + Karbapenemaz	2

*Aynı olguda birden fazla direnç geni ya da fenotipik direnç paterni bulunabildiğinden bazı satırlar birleşik direnç örüntülerini temsil etmektedir.

Genotipik ve fenotipik direnç sonuçları karşılaştırıldığında, metisilin direnci açısından *mecA/C* pozitifliği ile fenotipik metisilin direnci varlığı arasında %69.1 oranında uyum saptandı. Bu karşılaştırmada Cohen's kappa katsayısı 0.343 olup, uyumun zayıf-orta düzeyde olduğu

görüldü. Aynı analizde duyarlılık %64.9, özgüllük %71.2, pozitif prediktif değer %53.3 ve negatif prediktif değer %80.0 olarak hesaplandı. (Tablo 22)

Tablo 22. Metisilin direnci açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi

	Fenotipik metisilin direnci var	Fenotipik metisilin direnci yok	Toplam
<i>mec</i> geni pozitif	24	21	45
<i>mec</i> geni negatif	13	52	65
Toplam	37	73	110

*Uyum oranı %69.1, Cohen's kappa 0.343, duyarlılık %64.9, özgüllük %71.2, pozitif prediktif değer %53.3 ve negatif prediktif değer %80.0 olarak hesaplanmıştır.

GSBL açısından *CTX-M* pozitifliği ile fenotipik GSBL varlığı karşılaştırıldığında uyum oranı %94.5 olarak bulundu. Cohen's kappa katsayısı 0.671 olup bu sonuç iyi düzeyde uyuma işaret etmekteydi. *CTX-M* için duyarlılık %87.5, özgüllük %95.1, pozitif prediktif değer %58.3 ve negatif prediktif değer %99.0 olarak hesaplandı. GSBL açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. GSBL açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi

	Fenotipik GSBL var	Fenotipik GSBL yok	Toplam
<i>CTX-M</i> pozitif	7	5	12
<i>CTX-M</i> negatif	1	97	98
Toplam	8	102	110

*Uyum oranı %94.5, Cohen's kappa 0.671, duyarlılık %87.5, özgüllük %95.1, pozitif prediktif değer %58.3 ve negatif prediktif değer %99.0 olarak hesaplanmıştır.

Karbapenem direnci açısından *OXA-48-like* veya *NDM* pozitifliği ile fenotipik karbapenemaz varlığı karşılaştırıldığında uyum oranı %95.5 olarak saptandı. Bu analizde Cohen's kappa katsayısı 0.643 olup iyi düzeyde uyum bulundu. Duyarlılık %83.3, özgüllük %96.2, pozitif prediktif değer %55.6 ve negatif prediktif değer %99.0 idi.(Tablo 24)

Tablo 24. Karbapenem direnci açısından genotipik ve fenotipik uyum analizi

	Fenotipik karbapenemaz var	Fenotipik karbapenemaz yok	Toplam
<i>OXA-48-like/NDM</i> pozitif	5	4	9
<i>OXA-48-like/NDM</i> negatif	1	100	101
Toplam	6	104	110

*Uyum oranı %95.5, Cohen's kappa 0.643, duyarlılık %83.3, özgüllük %96.2, pozitif prediktif değer %55.6 ve negatif prediktif değer %99.0 olarak hesaplanmıştır.

vanA/B pozitifliği yalnızca bir olguda saptandığından ve veri setinde bunu doğrudan karşılaştırmaya uygun ayrı bir fenotipik vankomisin direnç kategorisi bulunmadığından, bu direnç geni için anlamlı istatistiksel uyum analizi yapılamadı.

4.8. BCID2 panelinin tedavi yönetimi ve klinik sonuçlar üzerine etkisi

Tedavi yönetimi açısından T₀ tedavi durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.049) (Tablo 25). Benzer şekilde T₀ tedavi durumu ile hastanede yatış süresi arasında da anlamlı fark bulundu (p=0.0028) (Tablo 26). Bu bulgular, BCID2 paneli sonrası tedavi yönetiminin klinik seyir üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, söz konusu ilişkinin bağımsız etkisinin ortaya konabilmesi için yaş, hastalık şiddeti, septik şok, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve böbrek replasman tedavisi gibi olası karıştırıcı değişkenlerin dikkate alındığı çok değişkenli analizler yapılmıştır.

Tablo 25. T₀ tedavi durumu ile mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişken	Sonuç
İstatistiksel test	Ki-kare
p değeri	0.049

*T₀ tedavi durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 26. T₀ tedavi durumu ile hastanede yatış süresi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişken	Sonuç
İstatistiksel test	Kruskal–Wallis
p değeri	0.0028

*T₀ tedavi durumu ile yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

4.9. Çok değişkenli analizler

Hastane içi mortalite ve toplam yatış süresini etkileyen bağımsız faktörleri değerlendirmek amacıyla çok değişkenli modeller kuruldu. Mortalite için lojistik regresyon analizi, yatış süresi için ise değişkenin sağa çarpık dağılım göstermesi nedeniyle log-dönüşümlü lineer regresyon analizi kullanıldı. Her iki modele yaş, cinsiyet, APACHE II skoru, septik şok, mekanik ventilasyon ihtiyacı, CRRT ihtiyacı ve T₀ tedavi durumu dahil edildi. T₀ tedavi durumunda referans grup, “tedavi zaten uygun olduğu için değişiklik uygulanmayan” hastalar olarak belirlendi.

Lojistik regresyon analizinde APACHE II skoru mortalite ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (OR: 1.12, %95 GA: 1.04-1.21, p=0.003). T₀ anında antimikrobiyal tedavinin optimize edilmiş olması, referans gruba kıyasla daha düşük mortalite ile ilişkili bulundu (OR: 0.26, %95 GA: 0.08-0.80, p=0.020). Septik şok değişkeni sınırda anlamlılık gösterdi (OR: 8.36, %95 GA: 0.97-72.21, p=0.054). Yaş, cinsiyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı, CRRT gereksinimi ve T₀’da optimize edilmeme durumu bağımsız anlamlı değişkenler olarak saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Hastane içi mortalite için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	p
Yaş	1.01	0.98-1.05	0.350
Kadın cinsiyet	1.73	0.63-4.77	0.292
APACHE II	1.12	1.04-1.21	0.003
Septik şok	8.36	0.97-72.21	0.054

MV ihtiyacı	1.70	0.55-5.27	0.361
CRRT ihtiyacı	0.57	0.13-2.53	0.455
T0 optimize edildi	0.26	0.08-0.80	0.020
T0 optimize edilmedi	0.57	0.17-1.89	0.355

*Referans grup, T₀ anında tedavisi zaten uygun olduğu için değişiklik uygulanmayan hastalardır. OR: odds oranı; GA: güven aralığı; MV: mekanik ventilasyon; CRRT: sürekli renal replasman tedavisi.

Log-dönüşümlü lineer regresyon analizinde yaşın yatış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görüldü ($\beta=0.018$, $p=0.004$). T₀ anında antimikrobiyal tedavinin optimize edilmiş olması, referans gruba göre daha uzun yatış süresi ile ilişkili bulundu ($\beta=0.776$, $p=0.001$). APACHE II skoru ($\beta=-0.027$, $p=0.054$) ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ($\beta=0.516$, $p=0.068$) sınırda anlamlılık gösterirken, cinsiyet, septik şok, CRRT gereksinimi ve T₀'da optimize edilmeme durumu bağımsız anlamlı bulunmadı. Bu bulgu, tedavisi optimize edilen hastaların klinik olarak daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir; dolayısıyla bu ilişki doğrudan nedensellik olarak yorumlanmamalıdır. Toplam yatış süresi için çok değişkenli log-dönüşümlü lineer regresyon analizi Tablo 28'de özetlenmiştir.

Tablo 28. Toplam yatış süresi için çok değişkenli log-dönüşümlü lineer regresyon analizi

Değişken	β	p	Yaklaşık etki
Yaş	0.018	0.004	Yaklaşık %1.8 artış
Kadın cinsiyet	0.051	0.779	Anlamlı değil
APACHE II	-0.027	0.054	Yaklaşık %2.6 azalma
Septik şok	-0.393	0.192	Anlamlı değil
MV ihtiyacı	0.516	0.068	Yaklaşık %67.6 artış
CRRT ihtiyacı	0.234	0.439	Anlamlı değil

T0 optimize edildi	0.776	0.001	Yaklaşık %117.2 artış
T0 optimize edilmedi	0.179	0.490	Anlamlı değil

*Bağımlı değişken log-dönüştürülmüş toplam yatış süresidir. Referans grup, T₀ anında tedavisi zaten uygun olduğu için değişiklik uygulanmayan hastalardır.

5. TARTIŞMA

Sepsis; enfeksiyona ikincil gelişen, kontrolsüz konakçı yanıtının tetiklediği ve yaşamı tehdit eden bir organ disfonksiyonudur (WHO, 2026). Bakteriyemiye eşlik eden kan dolaşımı enfeksiyonları ve sepsis tablosu, günümüzde halen en önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında yer almaktadır. Bu hastaların yönetiminde patojenin ve ilişkili direnç genlerinin hızla tanımlanması, mortalite oranlarını azaltan en temel faktörlerden biridir. Ancak konvansiyonel kan kültürü yöntemlerinin sonuçlanma süresi, tedavi yönetimindeki 'kritik saat' eşliğini sıklıkla aşmaktadır. Bu noktada, yüksek doğruluk payı ile hızlı tanımlama imkânı sunan moleküler kan kültürü panelleri, hedefe yönelik tedavinin erken dönemde optimize edilmesi ve klinik seyrin iyileştirilmesi hususunda stratejik bir öneme sahiptir (Rule ve ark., 2021). Çalışmamız kapsamında değerlendirilen BCID2 teknolojisi; konvansiyonel yöntemlerin zamansal kısıtlılıklarını aşarak patojen identifikasyonunu ve kritik direnç genlerinin saptanmasını yaklaşık bir saat içerisinde gerçekleştiren bir moleküler yaklaşımdır (FDA, 2020).

5.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 66.4 ± 15.8 yıl olup olguların büyük çoğunluğunu (%60) 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturmaktadır. İleri yaş, sepsise yatkınlık ve ağır klinik seyir açısından başlı başına kritik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Nitekim dünya genelindeki tüm ölümlerin yaklaşık %20'sinin sepsis kaynaklı olduğu, bu yükün ileri yaş gruplarında belirgin biçimde yoğunlaştığı bilinmektedir. Çalışmamızdaki bu ileri yaş dağılımı, geniş çaplı epidemiyolojik kohort çalışmalarında bildirilen sepsis hastası yaş ortalamasıyla ve sepsisin ileri yaşta daha ağır seyrettiğini bildiren literatürle uyum içindedir (Paoli ve ark., 2018; Todi ve ark., 2024; Rudd ve ark., 2020; Rose ve ark., 2025).

Cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde olguların 59'u (%53.6) erkek, 51'i (%46.4) kadındır. Erkeklerin sepsis yükünü daha fazla taşıdığı geniş tabanlı çalışmalarla desteklenmektedir; ABD'deki uzun dönemli bir analizde erkek hasta oranının %50.35-50.99 arasında seyrettiği, Hindistan'daki yoğun bakım kayıtlarında ise bu oranın %61'e ulaştığı bildirilmiştir (Chou ve ark., 2020; Todi ve ark., 2024). Avustralya ve Yeni Zelanda verilerinde de sepsis hastalarının %55'inin erkek olduğu saptanmıştır (Poole ve ark., 2025). Öte yandan cinsiyet yalnızca sıklığı değil, klinik seyri de etkilemektedir. Rose ve arkadaşlarının 159.684 sepsis hastasını kapsayan çalışmada kadınların ortalama hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu (19.3'e karşın 21.7 gün), hastane içi ve 12 aylık ölüm oranlarının ise erkeklere göre sırasıyla %2.8 ve %5.4 daha

düşük seyrettiği gösterilmiştir (Rose ve ark., 2025). Çalışmamızdaki erkek baskın dağılım ve demografik veriler bu bulgularla uyum içindedir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların klinik özellikleri incelendiğinde; olguların yarısından fazlasında (%50.9) mekanik ventilasyon (MV) desteği gerekmesi ve %13.6'sında septik şok ile CRRT ihtiyacının bulunması, popülasyonumuzun oldukça kritik ve yüksek riskli bir gruptan oluştuğunu göstermektedir. Bu ağır klinik tabloyla ilişkili olarak, hastane içi mortalite oranımız %56.4 (n=62) olarak saptanmıştır. Literatürde yoğun bakım ünitelerinde takip edilen sepsis hastaları için bildirilen mortalite oranları; hastaların klinik ciddiyetine, tedavi gördükleri coğrafi bölgelere ve mevcut sağlık altyapısına bağlı olarak geniş bir yelpazede (%25-%50) değişebilmektedir (Paoli ve ark., 2018; WHO, 2020; Todi ve ark., 2024; Poole ve ark., 2025). Çalışmamızdaki mortalite oranının literatür ortalamasının üst sınırına yakın seyretmesi; hastalarımızın yarısından fazlasının solunum desteğine ihtiyaç duyması ve multiorgan yetmezliği göstergesi olan CRRT gereksiniminin varlığı ile açıklanabilir. Özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı, sepsis hastalarında sağkalımı doğrudan etkileyen ve mortaliteyi anlamlı derecede artıran en temel klinik parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Avustralya ve Yeni Zelanda'da 303.389 sepsis olgusunu kapsayan geniş bir kohort çalışmasında; mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki ölüm oranlarının yaklaşık %20 seviyelerinde olduğu bildirilmiştir. Bu oranın genel sepsis popülasyonuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu durumun hastalığın klinik şiddetini doğrudan yansıttığı bildirilmiştir (Poole ve ark., 2025). Çalışmamızda elde edilen yüksek mortalite ve organ desteği verileri, söz konusu geniş ölçekli literatür bulgularıyla klinik açıdan paralellik göstermektedir. Ortalama 16.5 günlük hastanede yatış süresi, çalışma grubunun yalnızca akut dönemde değil, izlem sürecinde de yüksek morbidite yükü taşıyan bir hasta profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kan kültürlerinin alındığı birimler incelendiğinde; olguların yarısından fazlasının (%59.1, n=65) yoğun bakım ünitelerinde izlendiği, geri kalan kısmın ise enfeksiyon hastalıkları (%19.1) ve dahiliye (%11.8) servisleri başta olmak üzere geniş bir branş yelpazesine (üroloji, ortopedi, nöroloji vb.) yayıldığı görülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinin örneklemimizde baskın olması, sepsisin multisistemik doğası gereği en komplike vakaların bu birimlerde kümelenmesiyle ilişkilidir. Ancak, cerrahi branşlardan ve diyaliz ünitesinden gelen örnekler; sepsisin hastane genelinde "branş bağımsız" bir tehdit olduğunu ve her disiplinde benzer bir tanısal aciliyet yarattığını ortaya koymaktadır. Bu heterojen dağılım, hedefe yönelik tedavinin sadece yoğun bakım odaklı değil, tüm klinik branşlarda standardize edilmesi gerektiğini yansıtmaktadır. Dolayısıyla, örneklemimizdeki bu geniş branş dağılımı, hızlı moleküler tanı

yöntemlerinin hastane genelindeki ampirik tedavi yönetiminde ne denli kapsayıcı bir rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda sepsis ön tanısı ile değerlendirilen hastaların kan kültürlerinde en sık rastlanan grubun %55.5 (n=61) oranıyla kontaminasyon olguları olduğu saptanmıştır. Literatürde kan kültürü kontaminasyon oranları için uzun yıllar boyunca kabul edilen genel geçer üst sınır %3 iken; güncellenen CLSI (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü) kılavuzlarında laboratuvarların bu oranları %3'ün oldukça altına, hedef oran olan $\leq$ %1 seviyesine düşürmeleri gerektiği açıkça belirtilmektedir (Fabre ve ark., 2025). Güncel klinik çalışmalarda bu oranın aşıldığı rapor edilse de çalışmamızdaki oran literatürün belirgin şekilde üzerindedir; örneğin Rule ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kontaminasyon oranını %29.4 olarak saptamış ve bu durumu "alarm verici" olarak nitelendirmiş, benzer şekilde Sindelar ve arkadaşları da kohortlarında %30,1 oranında kontaminasyon bildirmiştir (Rule ve ark., 2021; Sindelar ve ark., 2025).

Çalışmamızda saptanan %55.5'lik oldukça yüksek kontaminasyon oranı; kan kültürü alım tekniklerinde örnek alma süreçlerinin gözden geçirilmesi ve eğitim uygulamalarının güçlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir. Ancak burada asıl vurgulanması gereken nokta, bu yüksek yükün yarattığı klinik karmaşanın yönetimidir. Rule ve arkadaşlarının da belirttiği üzere, kontaminasyon oranlarının %5 eşliğini aşması, klinisyenlerin pozitif sonuçları yorumlamasını zorlaştırarak hastaların gereksiz ve toksik antimikrobiyal ajanlara maruz kalmasına neden olmaktadır (Rule ve ark., 2021). Bu noktada çözüm stratejilerinin yalnızca teorik eğitimle sınırlı kalmaması kritik öneme sahiptir. Kanıta dayalı güncel kılavuzlar, yüksek yoğunluklu eğitim programlarının oluşturulmasını önermektedir. Bu programlar; beceri eğitimi, sürekli geri bildirim ve düzenli izlemeyi kapsamalı, kurum yöneticileri ile laboratuvar ekiplerinin ortak katılımıyla yürütülmelidir. Bu süreçlerin hastane çapındaki bir Kalite Yönetimi ve İyileştirme (QMCI) inisiyatifinin parçası haline getirilmesi elzemdir (Sautter ve ark., 2024).

Literatürde yoğun eğitim programlarını kalite iyileştirme mekanizmalarıyla entegre eden merkezlerin, kontaminasyon oranlarında ortalama %56'lık anlamlı bir düşüş sağladığı; buna karşın bütüncül bir strateji izlemeyenlerde bu düşüşün sadece %15'te kaldığı gösterilmiştir (Sautter ve ark., 2024). Dolayısıyla merkezimizde kan kültürü süreçlerinin optimizasyonu; yalnızca teknik bir değişiklik ile değil, multidisipliner ekiplerin desteğiyle sürekli bir geri bildirim ve kalite kültürü yerleştirilmesiyle mümkün olabilecektir.

Tam da bu aşamada, BioFire FilmArray BCID2 gibi hızlı moleküler tanı panelleri, kontaminasyonun yarattığı bu tanısal çıkmazı aşmada kritik bir çözüm önerisi olarak ön plana çıkmaktadır. Kan kültürlerinde sıklıkla üreyen Koagülaz Negatif Stafilokok (KoNS) gibi etkenlerin gerçek bir patojen mi yoksa kontaminant mı olduğunun ayrımı geleneksel yöntemlerle 48-72 saat sürmektedir. Literatür, BCID2 panelinin yaklaşık bir saat içerisinde sonuç vererek, kontamine kan kültürlerine sahip hastalarda gereksiz antimikrobiyal tedavinin çok daha erken sonlandırılabilmesine (de-eskalasyon) ve hedefe yönelik tedaviye geçişe olanak tanıdığını açıkça göstermektedir (Aygır ve Hoşbul, 2025; Devrim ve ark., 2025). Dolayısıyla, merkezimizdeki gibi yüksek kontaminasyon yükü olan birimlerde bu tür hızlı panellerin rutin kullanıma entegre edilmesi kritik bir öneme sahiptir. Bu sayede yalancı pozitiflikler erken dönemde elenebilir, gereksiz antibiyotik maruziyeti azaltılabilir ve sağlık maliyetleri optimize edilebilir.

Çalışmamızda kontaminasyon dışındaki gerçek enfeksiyon olguları incelendiğinde, en sık kaynağın primer kan dolaşımı enfeksiyonu (%20.9) olduğu, bunu kateter ilişkili enfeksiyonlar (%7.3) ve üriner sistem enfeksiyonlarının (%6.4) izlediği görülmüştür. Claeys ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın kaynağının %31.1 ile üriner sistem olduğu bildirilmiştir (Claeys ve ark., 2025). Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonlarının daha alt sıralarda yer alıp, primer kan dolaşımı ve kateter ilişkili enfeksiyonların baskın olması, muhtemelen çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun klinik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Hastalarımız, daha yüksek oranda santral venöz kateterizasyon ve invaziv işlem gerektiren ağır klinik tablolara sahipti. Bu durum, primer kan dolaşımı enfeksiyonu profilimizin literatürdeki genel servis odaklı kohortlara kıyasla daha invaziv odaklı bir seyir izlemesini açıklamaktadır.

5.2. Laboratuvar bulguları ve hastalık şiddeti skorları

Çalışmamızda hastaların inflamatuvar yükünü ve organ fonksiyonlarını yansıtan laboratuvar parametreleri incelendiğinde; ortalama CRP (146.71 ± 79.29 mg/L) ve prokalsitonin ($10,71 \pm 20,93$ ng/mL) değerlerinin belirgin biçimde yüksek seyrettiği görülmüştür. Literatürde bu iki belirteç, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısındaki güvenilirlikleri en kapsamlı şekilde araştırılmış parametreler olarak öne çıkmaktadır (Huang ve ark., 2023). Toplam 22.459 hastayı kapsayan geniş çaplı bir meta-analizde CRP'nin sepsis tanısındaki duyarlılığı %86, prokalsitoninin özgüllüğü ise %79 olarak saptanmış olup çalışmamızdaki belirgin yükseklikler

bu verilerle uyum içindedir (Huang ve ark., 2023). Böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret eden ortalama kreatinin değerinin 1.87 ± 1.72 mg/dL olarak saptanması ise hastaların hemodinamik ve metabolik açıdan kritik bir dengede bulunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda saptanan 2.65 ± 2.64 mmol/L'lik ortalama laktat düzeyi, Sepsis-3 kriterleriyle temel düzeyde uyum göstermektedir. Serum laktat düzeyinin 2 mmol/L'yi aşması hücresel disfonksiyonun göstergesi olarak septik şok tanısının kritik bileşenlerinden biri kabul edilmekte olup çalışma popülasyonumuzdaki ortalama değer bu eşiği aşarak doku hipoperfüzyonu ve hücresel stresin varlığını desteklemektedir (Singer ve ark., 2016). Geniş standart sapma ($\pm 2,64$) ise hasta grubu içinde biyolojik ve klinik yanıt açısından belirgin bir heterojeniteye işaret etmektedir.

Saptanan ortalama laktat yüksekliği, Sepsis-3'te tanımlanan septik şok spektrumuyla biyokimyasal düzeyde örtüşmekte olup bu bulgu kohortumuzdaki %56.4'lük mortalite oranıyla klinik açıdan tutarlı bir tablo ortaya koymaktadır. Vazopressör kullanan hastaların ayrı bir alt grup olarak analiz edilmemiş olması, septik şok tanısının bireysel düzeyde doğrulanmasını kısıtlayan bir çalışma sınırlılığı olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda saptanan 5.49 ± 2.99 'luk ortalama SOFA skoru, Sepsis-3 uzlaşma tanımlarında belirtilen ≥ 2 puanlık organ disfonksiyonu eşiğini belirgin biçimde aşmaktadır (Singer ve ark., 2016). Bu bulgu, çalışma popülasyonumuzun güncel kriterlere göre hayatı tehdit edici organ disfonksiyonu geliştirmiş, mortalite riski yüksek ağır organ disfonksiyonu bulunan bir sepsis kohortuna işaret etmektedir.

SOFA skoru ile saptanan bu ağır organ disfonksiyonu tablosu, hastaların genel fizyolojik rezervini ve akut mortalite riskini yansıtan APACHE II skoru (17.16 ± 8.98) ile de desteklenmektedir. Çalışmamızda, risk faktörlerini erkenden belirlemek ve klinik şiddeti sınıflandırmak amacıyla APACHE II skorlaması yatışın ilk 24 saatinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ortalama değer, Vietnam merkezli çok merkezli bir kohort çalışmasında sepsis mortalitesi için belirlenen 20.5 eşik değerinin altında kalmaktadır (Do ve ark., 2023). Ancak, ilk 24 saatte saptanan bu skorun çalışmamızdaki %56.4'lük yüksek mortalite oranıyla sergilediği ilk bakıştaki uyumsuzluk, literatürdeki güncel metodolojik tartışmalarla açıklanabilmektedir. Tian ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, ilk 24 saat içinde hesaplanan skorların bazı temel kısıtlılıklar olduğu vurgulanmıştır. Özellikle kritik hastalarda başlangıç tablosuna eşlik eden kompleks komorbid durumlar, hemodinamik parametrelerin henüz stabil olmayıp büyük dalgalanmalar sergilemesi ve uygulanan acil girişimlerin klinik

tabloda yarattığı hızlı değişimler; birinci gün ölçülen APACHE II skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye zayıf bir kalibrasyona sahip olmasına yol açabilmektedir. Söz konusu çalışmada, hastane mortalitesini öngörmeye en yüksek ayırt edici gücün ilk gün değil, üçüncü gün ölçümlerine ait olduğu ve bu zaman noktasında 17 puanlık kesim değerinin optimal eşik olarak öne çıktığı gösterilmiştir (Tian ve ark., 2022). Bu çerçevede, çalışmamızda yatış günü saptanan ortalama 17 puanlık skor; hastaların ilerleyen süreçte daha ağır bir risk profiline evrilmiş olabileceğini ve başlangıç ölçümünün gerçek klinik ağırlığı henüz tam kapasiteyle yansıtamadığını düşündürmektedir.

5.3. Antimikrobiyal tedavi özellikleri

Sepsis yönetiminde sağkalımı belirleyen en kritik faktörlerden biri, enfeksiyon odağına ve olası patojene yönelik uygun ampirik antibiyotik tedavisinin ilk bir saat içerisinde başlanmasıdır (Evans ve ark., 2021). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğuna (%87.3; n=96) ampirik antibiyoterapi başlandığı görülmüş olmakla birlikte bu tedavinin bir kısmında kan kültürü alınmadan önce, bir kısmında ise kan kültürü alındıktan hemen sonrasında başlatıldığı saptanmıştır. Bu oran, ABD'de 241 hastanede 2017–2021 yılları arasında yatırılan altı milyondan fazla hastayı kapsayan kapsamlı bir kohort çalışmasında toplum kaynaklı sepsis ön tanılı olgular için bildirilen %65.1'lik ampirik antibiyotik kullanım oranının belirgin biçimde üzerindedir (Rhee ve ark., 2024). Söz konusu literatür verisi genel bir hasta popülasyonunu yansıtmakta olup çalışmamızdaki %87.3'lük ampirik tedavi oranının bu değerin üzerinde seyretmesi, kohortumuzun kendine özgü klinik özellikleriyle doğrudan ilişkilidir. Hastalarımızın yarısından fazlasının (%59.1) yoğun bakım ünitesinde izlenmesi ve yüksek SOFA ile APACHE II skorları ile karakterize olan klinik ciddiyetin yansımasıdır.

Yoğun bakım hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonlarında antimikrobiyal ajanlar ağırlıklı olarak ampirik olarak kullanılmakta; özellikle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda çok ilaca dirençli patojenlerin sık görülmesi ve sepsis ile septik şok tablolarındaki yüksek klinik ciddiyet, geniş spektrumlu ampirik kombinasyon tedavilerini başlangıç aşamasında zorunlu kılmaktadır. Erken ve uygun ampirik tedaviye geç başlanmasının kötü hasta sonuçlarıyla doğrudan ilişkili olduğu göz önüne alındığında, geniş spektrumlu ajan kullanımı kritik bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, direnç gelişimini ve antibiyotik baskısını en aza indirmek amacıyla etken patojen belirlendikten ve hasta stabilize edildikten sonra tedavinin dar spektrumlu ajanlara

doğru daraltılması, yani de-eskalasyon stratejisinin benimsenmesi hedeflenmelidir (Timsit ve ark., 2020).

Çalışmamızda ampirik tedavide en sık tercih edilen ajan meropenem olmuş ve 43 hastada (%39.1) kullanılmıştır. Meropenemi sırasıyla vankomisin ve polimiksin B (her biri %17.3), metronidazol, piperasilin-tazobaktam ve seftriakson (her biri %15.5) izlemiş; fosfomisin ve linezolid ise daha düşük oranlarda (%9.1) uygulanmıştır.

Meropenem başta olmak üzere karbapenem grubunun bu denli yüksek oranda tercih edilmesi, Türkiye'deki antimikrobiyal direnç tablosuyla değerlendirildiğinde anlamlı bir bağlam kazanmaktadır. Türkiye, OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) ülkeleri arasında %38.8 ile en yüksek antimikrobiyal direnç oranına sahip ülkeler arasında yer almaktadır. Hastane ortamında Seftriakson gibi antibiyotiklerin yaygın kullanımı, geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten çok ilaca dirençli gram-negatif patojenlerin görülmesini arttırmakta; bu durum karbapenem gibi son seçenek ajanlara olan bağımlılığı kaçınılmaz kılmaktadır. Ampirik rejimde polimiksin B (%17.3) ve fosfomisin (%9.1) kullanımının gerekliliği ise Türkiye'de *Acinetobacter baumannii* izolatlarında %90'ı aşan karbapenem direnci ve karbapenem dirençli enterobakteriler arasındaki yüksek kolistin direnç oranlarıyla örtüşen bir bulgu olarak değerlendirilebilir (Isler ve ark., 2019). Tüm bu veriler, direnç prevalansının yüksek olduğu Türkiye gibi ülkelerde ampirik tedavinin hem yeterli kapsayıcılıkta uygulanması hem de ekolojik hasarı en aza indirecek bir hassasiyetle yürütülmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır. Konvansiyonel kültür yöntemlerinin 48–72 saatlik tanı süreci, hastaların büyük bölümünün geniş spektrumlu ajanlara uzun süre maruz kalmasına ve direnç sarmalının derinleşmesine zemin hazırlamaktadır.

Bu bağlamda, çalışmamızda değerlendirilen BioFire FilmArray BCID2 gibi sendromik moleküler paneller, sepsis yönetiminde belirleyici bir dönüşümü temsil etmektedir. Söz konusu hızlı moleküler yöntemlerin; patojeni ve direnç genlerini (*KPC*, *NDM*, *OXA-48*, *mecA*, *van A/B*) doğrudan pozitif kan kültüründen yaklaşık bir saat içinde tanımlayabildiği, bu sayede ampirik tedavinin etkinliğini artırırken de-eskalasyon süresini anlamlı ölçüde kısalttığı bildirilmektedir (Aygaz ve Hoşbul., 2025). Merkezimizde gözlemlenen yüksek ampirik antibiyotik kullanım oranı ve karmaşık direnç profili göz önüne alındığında, BCID2 gibi ileri moleküler tekniklerin rutin klinik uygulamaya entegrasyonu; tanısal bir tercih olmanın ötesinde, hasta sağkalımı ve ulusal antimikrobiyal yönetim stratejileri açısından öncelikli bir gereklilik olarak değerlendirilmelidir.

5.4. Gram boyama ve konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlere ait bulgular

Kan kültürü şişesinin pozitif sinyal vermesinin ardından uygulanan Gram boyama, sepsis yönetiminde patojenin morfolojik sınıflandırmasını sağlayan ve hedefe yönelik tedaviye giden yoldaki ilk kritik veridir. Çalışmamızda Gram boyama sonuçları incelendiğinde; en sık görülen morfolojik yapı %70 (n=77) oranıyla Gram-pozitif koklar olmuş, bunu %20 (n=22) ile Gram-negatif basiller izlemiştir. Literatürde, geçmişte sepsis ve bakteriyemi etkenleri arasında Gram-negatif bakteriler baskınken; güncel epidemiyolojik veriler Gram-pozitif bakterilerin insidansının giderek arttığını ve birçok merkezde Gram-negatiflerin yerini almaya başladığını doğrulamaktadır (Tang ve ark., 2023).

Çalışmamızda saptanan Gram-pozitif kok ağırlığı literatürdeki bu genel eğilimle uyumlu görünse de; %70 gibi oldukça yüksek bir düzeye ulaşması, doğrudan %55.5'lik kontaminasyon yükü ile ilişkilendirilmelidir. Tipik cilt florası kontaminantları arasında ilk sırada yer alan KoNS mikroskobik karşılığı olan "Gram-pozitif kok" morfolojisi, bu dağılımı belirgin şekilde etkilemiştir (Fabre ve ark., 2025). Bu durum, özellikle kontaminasyon oranlarının yüksek seyrettiği merkezlerde, sadece Gram boyama bulgusuna dayanarak tedavi düzenlemenin ampirik glikopeptid kullanımını gereksiz yere artırabileceğini göstermektedir. Öte yandan, pozitif sinyal veren şişelerin %6.4'ünde (n=7) Gram boyamada herhangi bir mikroorganizmanın izlenmemesi de dikkat çekici bir bulgudur. Bu durum genel olarak bakteri yükünün mikroskopik saptama eşiğinin altında kalması veya kan kültürü alımından önce antibiyotik maruziyetinin bulunmasıyla açıklanmakta olup (Attaway ve ark., 2024), çalışmamızda hastaların bir bölümünün kültür alımından önce antibiyoterapi almış olması bu bulguya katkıda bulunan bir etken olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda kan kültürü pozitifliği saptanan olguların tanısal dağılımı incelendiğinde; hastaların %42.7'si (n=47) bakteriyemi, %1.8'i (n=2) fungemi ve %55.5'i (n=61) kontaminasyon olarak sınıflandırılmıştır. Genel toplamda hastaların %81.8'inde (n=90) mikrobiyolojik üreme saptanırken, %18.2'sinde (n=20) şişe pozitifliğine karşın konvansiyonel kültürde üreme izlenmemiştir.

Literatürde sepsis hastalarının kan kültürlerindeki bakteriyemi oranları, çalışılan popülasyonun klinik ciddiyetine ve örnekleme tekniklerine bağlı olarak geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Mellhammar ve arkadaşlarının yoğun bakımda yatan sepsis hastalarıyla gerçekleştirdiği çalışmada bu oran %54 (n=295) gibi yüksek bir düzeyde bildirilmiştir

(Mellhammar ve ark., 2021). Çalışmamızda saptanan %42.7'lik gerçek bakteriyemi oranı, kohortumuzdaki hastaların yüksek SOFA ve APACHE II skorlarının yansıttığı ağır klinik tablo ile uyum içinde olup söz konusu literatür verileriyle paralel biçimde kritik hasta popülasyonumuzun yüksek risk profilini ve enfeksiyonun sistemik yayılım düzeyini teyit etmektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken en belirgin bulgulardan biri, kontaminasyon oranının (%55.5) gerçek enfeksiyon oranının üzerine çıkmış olmasıdır. Ancak bu noktada önemli bir metodolojik detayı belirtmek gerekir: Çalışmamızın tasarımında, sadece kan kültürü sinyali verip eş zamanlı olarak BCID2 çalışılan 110 hasta dahil edilmiş; kan kültürü pozitif olup BCID2 çalışılmayan hastalar analiz dışı bırakılmıştır. Bu durum, saptanan %55.5'lik yüksek kontaminasyon oranının merkezimiz genelindeki tüm kan kültürleri için genelleştirilemeyecek, seçilmiş bir hasta grubuna özgü bir veri olduğunu düşündürmektedir. Buna rağmen, saptanan bu yüksek oran klinisyenlerin pozitif sinyal veren her şeyi potansiyel bir sepsis etkeni olarak değerlendirme riskini ve buna bağlı gereksiz antibiyotik yükünü artırmaktadır (Rule ve ark., 2021; Fabre ve ark., 2025). Bu noktada BioFire BCID2 teknolojisi, literatürde bildirilen hızlı tanımlama kapasitesi nedeniyle kontaminasyonla ilişkili tanısal belirsizliğin daha erken değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu sayede yanlış alarm sinyali veren olgularda gereksiz antibiyotik maruziyetinin erken sonlandırılması ve mortalite riski en yüksek olan gerçek enfeksiyon vakalarına hızla odaklanılması mümkün kılınmaktadır (Chen ve ark., 2024).

Kültür pozitif olgularımızın %6.7'sinde (n=6) saptanan polimikrobiyal üreme oranı, literatürde bildirilen %17.8-%20.5 bandının belirgin biçimde altında kalmaktadır. Bu görece düşük oran, çalışmamızdaki yüksek kontaminasyon yükü ve buna bağlı sınırlı gerçek pozitif olgu sayısı ile ilişkili olabilir. Geleneksel kültür yöntemlerinde birden fazla etkenin tanımlanması ve duyarlılık testleri günlerce süren karmaşık bir süreci gerektirirken, BCID2 panelinin çok sayıda hedefi eş zamanlı tarayabilmesi polimikrobiyal tabloların daha hızlı aydınlatılmasına ve ampirik tedavinin eksik kalma riskinin azaltılmasına olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, karmaşık polimikrobiyal enfeksiyonlarda panelin tanısal uyumunun monomikrobiyal vakalardaki yaklaşık %85 düzeyinden %47 seviyelerine gerileyebildiği bildirilmekte olup bu gruplarda BCID2 sonuçlarının konvansiyonel kültür bulgularıyla birlikte dikkatle yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (Aygır ve Hoşbul, 2025; Chen ve ark., 2024; Rule ve ark., 2021).

Öte yandan, şişe pozitifliğine karşın %18.2 oranında (n=20) kültürde üreme izlenmemesi, literatürde tartışılan teknik ve klinik faktörlerle açıklanabilir. Bu gruptaki hastaların bir kısmının kan kültürü alımından önce aktif antibiyoterapi almış olması, bakteriyemik olgularda dahi patojen saptanmasını güçleştiren ve kültür negatifliğine yol açan temel belirleyici olarak değerlendirilmektedir (Mellhammar ve ark., 2021). Bu kültür-negatif pozitif sinyal grubunda dahi BCID2'nin nükleik asit düzeyinde saptama yapabilmesi, moleküler yöntemlerin antibiyotik baskısı altındaki ya da düşük bakteri yükü içeren örneklerde konvansiyonel kültüre kıyasla daha yüksek tanısal duyarlılık sunduğunu ortaya koymaktadır (Aygır ve Hoşbul, 2025).

Elde edilen bu patojen profili, çalışmamızın önceki bölümlerinde vurgulanan yüksek kontaminasyon yükünün biyolojik kaynağını açıkça ortaya koymaktadır. Literatürde KoNS türleri, deri florasının en yaygın bileşenleri olmaları nedeniyle kan kültürlerinde en sık karşılaşılan kontaminasyon etkenleri arasında gösterilmektedir (Rule ve ark., 2021). Bununla birlikte, çalışmamızda *S. epidermidis* ve *S. hominis* türlerinden beşer adet gerçek bakteriyemi vakasının da saptanmış olması, klinik yönetimdeki asıl zorluğu gözler önüne sermektedir. Yalnızca tür düzeyinde identifikasyona dayanan geleneksel yöntemlerde bu mikroorganizmaların gerçek bir sepsis etkeni mi yoksa kontaminant mı olduğunun ayrımı, 48-72 saatlik klinik izlem ve tekrarlayan kültür sonuçlarını gerektirmektedir.

Bu bağlamda BCID2 teknolojisinin sunduğu hız belirleyici bir tanısal avantaj niteliği taşımaktadır. *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi yüksek virülanslı patojenlerin yaklaşık bir saat içinde tanımlanabilmesi, sepsis yönetiminde sağkalımı doğrudan etkileyen "hedefe yönelik tedaviye erken geçişi" mümkün kılmaktadır. Öte yandan, KoNS üreyen şişelerde moleküler düzeyde hızlı identifikasyon yapılması; klinisyene hastanın klinik tablosuyla birlikte değerlendirildiğinde ampirik glikopeptid tedavisinin çok daha erken sonlandırılması ya da hiç başlanmaması konusunda somut bir karar desteği sağlamaktadır (Aygır ve Hoşbul, 2025; Devrim ve ark., 2024; Chen ve ark., 2024; Rule ve ark., 2021).

Bu veriler bir bütün olarak ele alındığında, izole edilen mikroorganizma çeşitliliği ve KoNS grubundaki yüksek kontaminasyon oranı; merkezimizde gereksiz antibiyotik baskısının azaltılması ve ampirik tedavi yönetiminin standardize edilmesi açısından BCID2 gibi hızlı moleküler panellerin rutin uygulamaya entegrasyonunun stratejik önemini pekiştirmektedir.

5.5. BCID2 panel bulguları

Çalışmamızda BCID2 panelinin genel performansı değerlendirildiğinde; 110 hastanın %91.8'inde (n=101) panel pozitifliği saptanırken yalnızca %8.2'sinde (n=9) etken tanımlanamamıştır. Bu yüksek pozitiflik oranı, panelin sepsis şüphesi taşıyan kritik hasta popülasyonunda geniş bir patojen spektrumunu yüksek duyarlılıkla tarayabildiğini ve konvansiyonel yöntemlere kıyasla çok daha erken bir evrede tanısal veri sunabildiğini desteklemektedir.

Elde edilen bu bulgu, güncel literatürle tutarlı bir tablo ortaya koymaktadır. Chen ve arkadaşlarının 129 kan kültürü örneği üzerinde yürüttüğü çalışmada panel pozitifliği %92.2 olarak bildirilirken (Chen ve ark., 2024), Türkiye verilerini yansıtan Aygar ve Hoşbul'un 93 örneği kapsayan araştırmasında BCID2'nin kültür pozitif örneklerdeki tanımlama başarısı %90.32 olarak raporlanmıştır (Aygar ve Hoşbul, 2025). Daha geniş bir örnekleme temsil eden Berger ve arkadaşlarının 3.116 örneği içeren çok merkezli çalışmasında ise panelin klinik duyarlılığı %91.2 olarak saptanmış olup bu değer, çalışmamızdaki oranla büyük ölçüde örtüşmektedir (Berger ve ark., 2025).

Farklı örneklem büyüklüklerine ve çalışma tasarımlarına sahip bu araştırmaların ortak bulgusu; BCID2'nin %90'ın üzerinde sabit bir tanımlama performansı sergilediğini ve sepsis yönetiminde konvansiyonel kültürün yarattığı tanısal gecikmeyi önemli ölçüde azaltma potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

BCID2 pozitif olguların %12.9'unda (n=13) polimikrobiyal saptama yapılmış olması, panelin mikrobiyolojik tanıdaki yerini yansıtan önemli bir bulgudur. Konvansiyonel kültürde %6.7 olarak belirlenen polimikrobiyal üreme oranının BCID2 ile yaklaşık iki katına çıkması, moleküler yöntemlerin karmaşık enfeksiyonlardaki ek tanısal katkısını ortaya koymaktadır. Bu artış; panelin düşük konsantrasyonlu mikroorganizmaları ve canlılığını yitirmiş hücrelere ait serbest DNA parçalarını genetik düzeyde yakalayabilme kapasitesiyle açıklanmaktadır (Berinson ve ark., 2021; Aygar ve Hoşbul, 2025).

Ancak bu bulgu, klinik yönetim açısından dikkatli bir yorum gerektirmektedir. Gözden kaçabilecek eş zamanlı patojenlerin saptanmasına olanak tanıyan bu hassasiyet, aynı zamanda klinik anlamı belirsiz kontaminant veya iz düzeyi DNA parçalarının da tespit edilmesi riskini

beraberinde getirmektedir (Aygır ve Hoşbul, 2025). Chen ve arkadaşları ile Aygır ve Hoşbul, BCID2'nin polimikrobiyal vakalarda bazı gerçek patojenleri saptamadaki duyarlılığının tekli enfeksiyonlara kıyasla belirgin biçimde düşebildiğini bildirmiş; bu nedenle panel sonuçlarının konvansiyonel kültür bulguları ve hastanın klinik tablosuyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Chen ve ark., 2024; Aygır ve Hoşbul, 2025).

Panelin negatif sonuç verdiği %8.2'lik olgu grubunda (n=9) etken tanımlanamaması; literatürde temel olarak mikrobiyolojik spektrumun panelin hedef kapsamı dışında kalması veya moleküler saptama sınırının altında seyreden düşük mikroorganizma yükleri olmak üzere iki temel mekanizma ile açıklanmaktadır (Aygır ve Hoşbul, 2025; Berger ve ark., 2025). Nitekim nadir görülen non-fermenter basiller veya spesifik mantarlar gibi panel dışı patojenlerin varlığı, mevcut hiçbir moleküler yöntemin tüm olası etkenleri kapsayamayacağı gerçeğini teyit ederek; konvansiyonel kültürün tanı sürecindeki vazgeçilmez ve tamamlayıcı rolünü ön plana çıkarmaktadır (Berger ve ark., 2025; Chen ve ark., 2024).

Bununla birlikte elde edilen bulgular, literatürde yaklaşık bir saat içinde sonuç verebildiği bildirilen BCID2 teknolojisinin sepsis şüpheli vakalarımızın %90'ından fazlasında başarılı biçimde patojen tanımlaması yapabildiğini ortaya koymaktadır (Devrim ve ark., 2024; Aygır ve Hoşbul, 2025; Berger ve ark., 2025). Sepsis yönetiminde uygun antimikrobiyal tedaviye geç başlanmasının sağkalımı doğrudan olumsuz etkilediği göz önüne alındığında (Evans ve ark., 2021), bu hız avantajı panelin klinik pratikte en belirleyici katkısı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda BCID2 panelinde en sık saptanan mikroorganizmaların *S. epidermidis* (%41.8), diğer *Staphylococcus* spp. (%21.8) ve *S. aureus* (%10) olduğu, bunları *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi Gram-negatif etkenlerin izlediği görülmüştür. Bu dağılım, kan kültürlerinde KoNS ve Gram-pozitif etkenlerin baskın olduğunu bildiren literatür verileriyle uyum içinde olmakla birlikte (Beganovic ve ark., 2018; Rule ve ark., 2021), hasta profili ve bölgesel epidemiyolojik farklılıklara bağlı olarak Gram-negatif etkenlerin ön plana çıktığı çalışmalar da mevcuttur (Chen ve ark., 2024; Tseng ve ark., 2024).

Çalışmamızda ilk iki sırayı KoNS grubunun alması, bu organizmaların önemli bir bölümünün gerçek bakteriyemi etkeni olmaktan ziyade kan kültürü alımı sırasındaki cilt florası kontaminasyonunu yansıttığını düşündürmektedir (Rule ve ark., 2021). Bununla birlikte, konvansiyonel kültürle kıyaslandığında BCID2'deki *S. epidermidis* sayısının belirgin biçimde yüksek çıkması; bu artışın yalnızca daha yüksek saptama duyarlılığıyla değil, kısmen KoNS grubu içindeki tür düzeyinde uyumsuzluklarla da açıklanabileceğine işaret etmektedir

(Berinson ve ark., 2021; Chen ve ark., 2024). Bu nedenle KoNS üreyen olgularda panel sonuçlarının konvansiyonel kültür bulguları ve hastanın klinik tablosuyla birlikte dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Buna karşın panelin *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* kompleks gibi yüksek virülanslı Gram-negatif patojenleri başarıyla tanımlayabilmesi, kritik hasta yönetimi açısından ayrı bir öneme sahiptir. Karbapenem direncinin yüksek seyrettiği ülkemiz koşullarında bu patojenlerin kısa sürede saptanması, ampirik tedavinin yetersiz kalma riskini azaltmakta ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerine erken geçişi mümkün kılmaktadır (Isler ve ark., 2019). Benzer şekilde *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* gibi fungal etkenlerin panel aracılığıyla hızlıca tanımlanabilmesi, mortalitesi yüksek seyreden fungemilerin yönetiminde konvansiyonel kültürlerin yavaş üreme dezavantajını önemli ölçüde gidermektedir (Berger ve ark., 2025; Mauri ve ark., 2023).

Bu veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde, BCID2 panelinin yalnızca yaygın etkenleri hızla tanımlamakla kalmayıp kontaminasyon kaynaklı tanısal belirsizliğin yönetilmesinde ve dirençli Gram-negatif ile fungal enfeksiyonların erken yakalanmasında da işlevsel bir rol üstlendiği görülmektedir.

5.6. BCID2 paneli ile kan kültürü ve direnç genleri ile fenotipik antibiyogram sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda BCID2 paneli ile konvansiyonel kan kültürü sonuçları arasındaki tanısal uyum, farklı istatistiksel modellerle kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Pozitiflik esaslı hasta bazlı analizde BCID2 pozitiflik oranı %91.8, kan kültürü pozitiflik oranı ise %81.8 olarak saptanmıştır. Elde edilen %91.1'lik pozitif yüzde uyumu (PPA), moleküler panelin tanısal duyarlılığının literatürdeki güncel verilerle (%90-91 bandı) örtüştüğünü göstermektedir (Aygır ve Hoşbul, 2025; Berger ve ark., 2025). Ancak bu yüksek PPA oranına karşın, her iki yöntemin etken saptama/saptamama temelindeki genel uyumu %75.5 olarak hesaplanmıştır. Bu düzeyde yapılan değerlendirmede Cohen's kappa katsayısının -0.049 bulunması, iki yöntem arasındaki korelasyonun rastlantısal uyumun dahi altında kaldığına işaret etmektedir. Söz konusu tablonun en dikkat çekici yönü, pozitif yüzde uyumunun yüksekliğine karşın negatif yüzde uyumunun %5.0 düzeyinde kalmasıdır. İstatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösteren McNemar testi ($p=0.052$) ile de desteklenen bu uyumsuzluk, bir yöntem zafiyetinden değil; BCID2 panelinin

konvansiyonel kültürün negatif kaldığı durumlarda dahi etkeni sistematik biçimde saptamaya devam etmesinden kaynaklanmaktadır.

Literatürde bu tür düşük kappa değerleri, genellikle daha duyarlı bir teknolojinin (PCR) kısıtlı bir referans yöntemle (kültür) karşılaştırılması durumunda ortaya çıkan bir fenomen olarak tanımlanmaktadır (Peri ve ark., 2022). Bu durum, teknolojik bir uyumsuzluktan ziyade yöntemlerin analitik hassasiyet farkından kaynaklanan beklenen bir yansımadır. Hastalarımızın bir kısmının örnekleme sırasında ampirik antibiyotik tedavisi alıyor olması, kültürün negatif kalma olasılığını artırmaktadır. Moleküler paneller, antibiyotik baskısına bağlı olarak canlılığını yitirmiş bakterilere ait serbest DNA'ları saptayabildiğinden kültür-negatif/PCR-pozitif uyumsuzluklar kaçınılmaz hâle gelmektedir (Aygır ve Hoşbul, 2025; Berinson ve ark., 2021). Dolayısıyla elde ettiğimiz düşük negatif uyum, BCID2'nin antibiyotik baskısı altındaki örneklerde sunduğu tanısal genişlemenin ve yüksek DNA saptama kapasitesinin doğrudan bir yansımasıdır.

Bu istatistiksel gerçeklikten hareketle, BCID2 paneli ile konvansiyonel kan kültürü arasındaki tanısal uyum çalışmamızda aşamalı olarak değerlendirilmiştir. Kaba analizde gözlenen zayıf korelasyon (Cohen's kappa: -0.049), moleküler panelin yalnızca kendi kapsama alanındaki hedeflere odaklanıldığı hedef bazlı analizde yerini 0.517'lik orta düzeyde anlamlı bir kappa değerine bırakmıştır. Bu belirgin iyileşme panelin kendi hedeflerine odaklanıldığında referans yöntemle ne ölçüde tutarlı çalıştığını açıkça ortaya koymaktadır.

Klinik olarak yorumlanmış hasta bazlı analizde BCID2 panelinin doğru tanımlama oranının %93.6, genel uyumun ise %94.2 olarak saptanması; panelin analitik performansının güncel literatürle (%90-94 bandı) güçlü bir paralellik gösterdiğini kanıtlamaktadır. (Aygır ve Hoşbul, 2025; Kang ve ark., 2020). Ortak hedefler üzerinden yapılan analizde saptanan %2.7'lik yanlış negatiflik oranı, Berger ve arkadaşlarının geniş kohortlu çalışmasında bildirilen %3.3 ile neredeyse örtüşmekte olup; panelin hedef patojenleri gözden kaçırma riskinin klinik açıdan ihmal edilebilir düzeyde olduğunu doğrulamaktadır (Berger ve ark., 2025).

Hedef bazlı uyum analizinde saptanan %73.7'lik duyarlılık, literatürdeki klinik duyarlılık oranlarıyla uyumlu seyrederken (Aygır ve Hoşbul, 2025); ulaşılan %98.7'lik negatif prediktif değer (NPD), panelin hedeflenen majör patojenleri dışlama kapasitesinin son derece yüksek olduğunu göstermektedir. Bu yüksek NPD, gereksiz geniş spektrumlu ampirik tedavilerin güvenle sonlandırılmasını destekler niteliktedir.

Testin özgüllüğü %95.2 düzeyinde olmasına karşın pozitif prediktif değerin (PPD) %43.3'te kalması ve Cohen's kappa'nın (0.517) orta düzeyde uyuma işaret etmesi, referans yöntem seçiminin doğal bir sonucudur. Kan kültürünün altın standart alındığı bu çalışmada, BCID2 panelinin yüksek analitik duyarlılığı istatistiksel modele yanlış pozitiflik olarak yansımıştır (Aygır ve Hoşbul, 2025; Berinson ve ark., 2021; Chen ve ark., 2024). Bu durum, kültürün altın standart kabul edildiği çalışmalarda PCR tabanlı testlerin uyum değerlerinin orta düzeyde kalmasına yol açan temel mikrobiyolojik faktördür (Chen ve ark., 2024; Peri ve ark., 2022). Elde ettiğimiz düşük PPD ve kısmi kappa uyumsuzluğu, moleküler testin analitik saptama sınırlarının kültürün üreme sınırlarından daha geniş olduğunu yansıtan tamamlayıcı bulgulardır.

Literatürde yer alan güncel kohort çalışmalarında BCID2 panelinin monomikrobiyal kan kültürlerinde konvansiyonel yöntemlerle %98'e varan yüksek bir uyum sergilediği bildirilmiştir (Peri ve ark., 2022). Ancak aynı çalışmalarda, polimikrobiyal kültürlerde ve özellikle KoNS grubunda tür düzeyinde uyumsuzlukların ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır (Berinson ve ark., 2021; Peri ve ark., 2022). İstatistiksel uyum analizinin ötesinde, her iki yöntemin de pozitif saptandığı olgular mikroorganizma düzeyinde incelendiğinde; çalışmamızda da benzer biçimde 37 vakada klinik olarak anlamlı tür bazlı uyumsuzluklar tespit edilmiştir. Bu farklılıkların odağını, deri florasının baskın bileşenleri olan KoNS oluşturmaktadır. Söz konusu uyumsuzluklar, biyokimyasal temelli geleneksel sistemlerin birbirine yakın morfolojik ve metabolik özellikler sergileyen KoNS türlerini ayırt etmedeki metodolojik kısıtlılıklarını ve buna karşın moleküler identifikasyonun tür bazlı yüksek kesinliğini yansıtmaktadır.

Düşük PPD ve negatif uyum oranlarını en somut biçimde açıklayan bulgular ise kan kültüründe hiçbir üreme saptanmamasına karşın BCID2 panelinin pozitif sonuç verdiği 19 olguda gözlenmiştir. Bu kültür-negatif/PCR-pozitif grupta; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus faecium* gibi hem kontaminasyon hem de gerçek bakteriyemi potansiyeli taşıyan mikroorganizmalar tanımlanmıştır. Başta *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* ve *E. faecium* olmak üzere bu patojenlerin öne çıkması, güncel çalışmalarla birebir benzerlik göstermektedir (Berinson ve ark., 2021; Chen ve ark., 2024). Kültürün negatif kaldığı ancak panelin eş zamanlı birden fazla patojen saptadığı polimikrobiyal olgular ise bu tanısal genişlemenin klinik düzeydeki yansımalarını oluşturmaktadır.

BCID2 panelinin sepsis yönetimindeki kritik katkılarından biri, patojen tanımlamasının ötesinde direnç genlerini kısa sürede saptayarak hedefe yönelik tedaviye imkân tanınmasıdır. Çalışmamızda olguların %49.1'inde (n=54) herhangi bir direnç geni saptanmamıştır. Bu oran,

Aygar ve Hoşbul'un bildirdiği %51.6 ve Chen ve arkadaşlarının (2024) Gram-negatifler için bildirdiği %56.5 ile uyumlu olup literatür ortalamasıyla örtüşmektedir (Aygar ve Hoşbul, 2025; Chen ve ark., 2024). Hedeflenen majör direnç mekanizmalarının bu olgularda bulunmadığının teyit edilmesi, klinisyenin ampirik tedaviyi güvenle daraltmasını (de-eskalasyon) mikrobiyolojik olarak desteklemektedir.

Direnç geni saptanan olgular arasında en sık %39.1 (n=43) oranıyla *mecA/C* pozitifliği saptanmıştır. Bu yüksek oran, çalışmamızdaki stafilocok yükü ve özellikle KoNS'lardaki metisilin direnci ile doğrudan ilişkilidir. Literatürde yapılan çalışmalarda da en sık saptanan Gram-pozitif direncinin *S. epidermidis* kaynaklı *mecA/C* olduğunu bildirmiştir (Senok ve ark., 2023; Peri ve ark., 2022). Geleneksel yöntemlerle metisilin direncinin belirlenmesi 48-72 saatlik bir süreci gerektirirken, BCID2 ile bu genin kısa sürede saptanması glikopeptid kullanımı kararının sepsis tanısı konulduğu anda verilebilmesini sağlamaktadır (Reszetnik ve ark., 2024).

Gram-negatif direnç profilleri değerlendirildiğinde; toplam 12 olguda (%10,9) *CTX-M* ilişkili GSBL üretimi saptanmıştır. Özellikle *CTX-M + OXA-48-like* (%4,5) ve *CTX-M + NDM* (%1.8) gibi çoklu direnç geni birliktelikleri, bölge epidemiyolojimizde karbapenem direncinin ulaştığı karmaşık düzeyi yansıtmaktadır. Saptadığımız bu ko-ekspresyon örüntüleri; Chen ve arkadaşlarının bildirdiği %10.2'lik karbapenemaz ve *CTX-M* birlikteliği oranıyla niceliksel olarak örtüşürken; Senok ve arkadaşlarının *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında saptadığı birebir aynı direnç profilleriyle (*CTX-M + NDM* ve *CTX-M + OXA-48-like*) niteliksel olarak da tam bir uyum içindedir (Senok ve ark., 2023; Chen ve ark., 2024). Karbapenemaz kodlayan bu genlerin erken tanımlanması; ampirik tedavinin karbapenem dışı alternatiflere hızla yönlendirilmesi ve hastane içi enfeksiyon kontrolü için izolasyon önlemlerinin gecikmeksizin başlatılması açısından kritik önem taşımaktadır. Daha düşük oranda saptanan *vanA/B* pozitifliği (%0.9) ise vankomisin dirençli enterokok (VRE) varlığına işaret ederek yüksek riskli birimlerde enfeksiyon yayılımının önlenmesinde uyarıcı bir işlev üstlenmiştir. Bu bulgular bütünüyle değerlendirildiğinde, BCID2 panelinin moleküler direnç profili sepsiste antibiyotik yönetimini destekleyen kapsamlı bir araç olarak öne çıkmaktadır (Tseng ve ark., 2024; Rule ve ark., 2021).

BCID2 panelinin sunduğu genotipik verilerin klinik güvenilirliğini test etmek amacıyla fenotipik antibiyogram sonuçlarıyla karşılaştırmalı bir analiz yapılmıştır. Bu analizde olguların %58.2'sinde (n=64) herhangi bir direnç mekanizması saptanmamış olup bu izolatlar duyarlı olarak sınıflandırılmıştır. En sık karşılaşılan fenotipik direnç örüntüsü %30.9 (n=34) ile

Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokoklar (MRKNS) olurken; bunu GSBL pozitifliği (%7.3), karbapenemaz üretimi (%5.5) ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (%2.7) izlemiştir. Bazı olgularda birleşik fenotipik direnç paternleri de saptanmıştır.

Metisilin direnci özelinde genotipik-fenotipik uyum incelendiğinde; *mecA/C* pozitifliği ile fenotipik metisilin direnci arasında %69.1 oranında uyum saptanmış, Cohen's kappa katsayısı 0.343 ile zayıf-orta düzeyde bir korelasyona işaret etmiştir. Saptanan %64.9'luk duyarlılık ve %71.2'lik özgüllük değerleri, genotipik saptamanın fenotipik direnci her zaman tam olarak öngöremeyebileceğini yansıtmaktadır. Bu uyumsuzluğun iki yönlü bir örüntü sergilediği dikkat çekmektedir. Bir yanda, *mecA/C* pozitif saptanan 18 olguda fenotipik olarak duyarlı sonuç alınmıştır. Bu durum gen ekspresyon düzeyindeki farklılıkları ya da "*mecA*-pozitif fenotipik duyarlı" (OS-MRSA/MRKNS) suşların varlığını düşündürmektedir. Öte yanda, 10 olguda direnç geni saptanmamasına karşın fenotipik MRKNS sonucu alınmıştır; bu örüntü ise indüklenebilir direnç mekanizmaları, panelin kapsam alanı dışında kalan *mecC* varyantları veya biyofilm aracılı direncin genotipik testle yakalanamamasından kaynaklanıyor olabilir. Moleküler testlerin fenotipik yöntemlerle kıyaslandığında *mecA/C* için PPD ve kappa değerlerinin nispeten düşük kalabildiği; bunun temel nedeninin polimikrobiyal enfeksiyonlardaki tür ataması zorlukları olduğu bildirilmektedir (Berinson ve ark., 2021). Buna karşın, %80.0'lık NPD direnç geninin yokluğunun metisilin duyarlılığını öngörmeye güçlü bir gösterge olduğunu göstermektedir.

Gram-negatif direnç belirteçleri değerlendirildiğinde genotipik ve fenotipik yöntemler arasında çok daha güçlü bir korelasyon izlenmiştir. *CTX-M* pozitifliği ile fenotipik GSBL varlığı arasında %94.5'lik yüksek uyum oranı yakalanmış; Cohen's kappa katsayısı 0.671 ile iyi düzeyde uyuma işaret etmiştir. Bu yüksek uyum, *CTX-M* ailesinin bölgemizdeki GSBL üretimi üzerindeki baskın rolünü ortaya koymaktadır. Benzer biçimde *OXA-48-like* veya *NDM* pozitifliği ile fenotipik karbapenemaz varlığı arasında %95.5'lik uyum ve 0.643'lük kappa değeri saptanmış olup bu sonuç moleküler panelin karbapenem direncini öngörmedeki güvenilirliğini doğrulamaktadır. *OXA-48-like/NDM* pozitif saptanan bir olguda fenotipik olarak duyarlı sonuç alınması, in vitro koşullarda eksprese olmayan sessiz karbapenemaz genlerinin varlığına işaret edebilir; bu durum klinik açıdan göz ardı edilmemelidir. *CTX-M* ve karbapenemaz analizlerinde PPD'nin belirli bir düzeyde kalması ise altın standart yöntemin analitik kısıtlılıklarından kaynaklanan istatistiksel bir yansımadır (Aygır ve Hoşbul, 2025; Chen ve ark., 2024; Sze ve ark., 2021). *vanA/B* pozitifliği yalnızca bir olguda saptandığından bu direnç geni için anlamlı istatistiksel uyum analizi yapılamamıştır.

Hem GSBL hem de karbapenem direnci analizlerinde elde edilen %99.0'lık NPD, bu bölümün en kritik bulgusunu oluşturmaktadır. Bu veriler, ilgili direnç geninin saptanmaması durumunda geniş spektrumlu tedavilerin güvenle sonlandırılabilceğini ve ampirik tedavi yönetiminin kanıta dayalı biçimde yürütülebileceğini göstermekte olup güncel çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (Rule ve ark., 2021; Tseng ve ark., 2024). Sonuç olarak, genotipik ve fenotipik sonuçlar arasındaki bu yüksek korelasyon; BCID2 panelinin özellikle Gram-negatif enfeksiyonların yönetiminde konvansiyonel antibiyogram sonuçları beklenmeksizin erken dönemde hedefe yönelik tedavi değışikliğı yapılmasına zemin hazırladığını ortaya koymaktadır.

Bu bulgular bir bütün olarak değerdendirildiğinde, BCID2 panelinin hedef mikroorganizmalar düzeyinde konvansiyonel yöntemlerle orta-iyi düzeyde uyum sergilemekle birlikte, klinik yönetim için çok daha hassas, detaylı ve hızlı bir mikrobiyolojik tanımlama sunduğı anlaşılmaktadır. Konvansiyonel kan kültürünün alternatifi değil tamamlayıcısı olarak konumlandırılması gereken bu panelin, özellikle antibiyotik baskısı altındaki hastalarda ve erken tanının kritik önem taşıdığı durumlarda ön plana çıktığı görülmektedir. Buna karşın konvansiyonel kültür, antimikrobiyal duyarlılık testi ve direnç profili belirlenmesi açısından vazgeçilmezliğini korumaktadır. Bu nedenle en yüksek tanısal doğruluğına ulaşmak ve klinik karar süreçlerini güvenilir bir kanıt temeline oturtmak için her iki yöntemin eş zamanlı ve birbirinin sonuçlarıyla yorumlanarak kullanılması; elde edilen moleküler ve kültürel bulguların ise enfeksiyon hastalıkları uzmanının klinik değerdendirmesiyle bütünleştirilmesi önerilmektedir.

5.7. BCID2 panelinin tedavi yönetimi ve klinik sonuçlar üzerine etkisi

Sepsis yönetiminde hızlı moleküler panellerin asıl başarısı, yalnızca mikrobiyolojik tanımlama yapmak değil; bu tanının klinik kararlara ve dolayısıyla hasta sonuçlarına ne ölçüde yansıdığıdır. Çalışmamızda bu yansımayı değerdendirmek amacıyla, BCID2 paneli sonuçlanmasıyla gerçekleştirilen tedavi düzenlemelerini temsil eden T₀ tedavi durumu ile mortalite ve hastanede yatış süresi arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

T₀ anındaki tedavi durumu değerdendirildiğinde; hastaların %50'sinde (n=55) ampirik tedavinin başlangıçtan itibaren zaten uygun olduğu görülmüş olup bu bulgu, panelin tedavi değışirme işlevi dışında mevcut rejimi doğrulayıcı bir rol de üstlendiğine işaret etmektedir. Olguların

%29.1'inde (n=32) BCID2 sonuçları doğrultusunda tedavi optimize edilirken, %20.9'unda (n=23) uygun değişiklik gerçekleştirilememiştir. Çalışmamızdaki optimizasyon oranı, Senok ve arkadaşlarının bildirdiğı %22-45 aralığı ve Rule ve arkadaşlarının raporladığı %32 ile uyum içindedir (Senok ve ark., 2023; Rule ve ark., 2021). Optimize edilen tedaviye kadar geçen sürenin ortalama 0.49 ± 1.25 gün, yani yaklaşık 11-12 saat olarak saptanması; moleküler panelin sağladığı hızlı verinin klinik pratiğe yansıma hızını ortaya koymaktadır. Toplam tedavi süresi ise ortalama 10.0 ± 7.7 gün olarak hesaplanmıştır.

Yapılan analizlerde T_0 tedavi optimizasyon durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,049$). Bu bulgu, moleküler panelden gelen hızlı patojen ve direnç verisi doğrultusunda tedavinin optimize edilmesinin sepsis hastalarında sağkalım üzerinde belirleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Literatürde hızlı moleküler testlerin etkin antimikrobiyal yönetim stratejileriyle birleştğinde mortalite oranlarında anlamlı düşüşler sağladığı bildirilmekte olup Senok ve arkadaşları BCID2 kullanımının 30 günlük mortaliteyi %31.6'dan %17.3'e indirdiğini raporlamıştır (Senok ve ark., 2023).

Tedavi yönetiminin klinik seyir üzerindeki etkisi, hastanede yatış süresi analizinde daha da belirgin biçimde kendini göstermiştir. T_0 tedavi durumu ile yatış süresi arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0028$). Beganovic ve arkadaşları (2018), moleküler hızlı tanı testleriyle yönlendirilen antimikrobiyal yönetimin optimal tedaviye ulaşma süresini anlamlı ölçüde kısalttığını ve bunun hastanede yatış süresindeki azalmayla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (Beganovic ve ark., 2018). Bununla birlikte bu ilişkinin yorumlanmasında hasta popülasyonunun klinik karmaşıklığının göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Sepsis gibi çok faktörlü ve ağır seyirli bir tabloda tedavi yönetiminin bağımsız etkisini netleştirmek amacıyla; yaş, hastalık şiddeti (APACHE II/SOFA), septik şok varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve renal replasman tedavisi gibi karıştırıcı değişkenlerin dikkate alındığı çok değişkenli analizler yapılmıştır. Bu metodolojik yaklaşım, Tseng ve arkadaşlarının (2024) aynı değişkenleri modele dahil ederek BCID2 rehberliğindeki optimizasyonun mortalite üzerinde bağımsız bir koruyucu faktör olduğunu kanıtladığı çalışmayla yüksek düzeyde örtüşmektedir (Tseng ve ark., 2024). Söz konusu analizlerin ayrıntılı bulguları bir sonraki bölümde ele alınmaktadır. Tüm bu veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde, BCID2 panelinin yalnızca laboratuvar bazlı bir iyileştirme olmadığı; hasta yatağı başında karar verme süreçlerini dönüştüren ve klinik sonuçları doğrudan etkileyen stratejik bir müdahale aracı olduğu anlaşılmaktadır.

5.8. Çok değişkenli analizler

Sepsis gibi çok faktörlü ve ağır seyirli bir tabloda BCID2 temelli tedavi yönetiminin bağımsız etkisini netleştirmek amacıyla çok değişkenli analizler uygulanmıştır. Mortalite için lojistik regresyon analizi, yatış süresi için ise değişkenin sağa çarpık dağılım göstermesi nedeniyle log-dönüşümlü lineer regresyon analizi tercih edilmiştir. Her iki modelde yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti (APACHE II), septik şok varlığı ve organ destek tedavileri (mekanik ventilasyon, CRRT) gibi karıştırıcı değişkenler kontrol altına alınmış; T₀ tedavi durumunda referans grup, tedavisi zaten uygun olduğu için değişiklik uygulanmayan hastalar olarak belirlenmiştir.

Lojistik regresyon modelinde APACHE II skorunun mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (OR: 1.12, %95 GA: 1.04-1.21, p=0.003). Bununla birlikte en dikkat çekici bulgu, T₀ anında tedavinin optimize edilmiş olmasının referans gruba kıyasla daha düşük mortalite ile bağımsız bir ilişki göstermesidir (OR: 0.26, %95 GA: 0.08-0.80, p=0.020). Septik şok değişkeni istatistiksel eşiğı geçememekle birlikte sınırda anlamlılık göstermiş (OR: 8.36, %95 GA: 0.97-72.21, p=0.054); geniş güven aralığı ve yüksek OR değeri klinik açıdan dikkat çekici bir örüntüye işaret etmektedir. Yaş, cinsiyet, mekanik ventilasyon ihtiyacı, CRRT gereksinimi ve T₀'da optimize edilmeme durumu bağımsız anlamlı değişkenler olarak saptanmamıştır.

Bu veri, hızlı moleküler tanımlamanın sağladığı erken tedavi değişikliğinin hastanın genel klinik ağırlığından bağımsız olarak yaşam şansını artırdığını ortaya koymaktadır. Tseng ve arkadaşları, çalışmamızın metodolojisine benzer biçimde SOFA skoru, septik şok ve CRRT ihtiyacını karıştırıcı faktörler olarak modele dahil etmiş; BCID2 rehberliğinde yapılan antimikrobiyal optimizasyonun mortaliteyi azaltan bağımsız bir prognostik faktör olduğunu kanıtlamıştır (Tseng ve ark., 2024). Senok ve arkadaşları ise BCID2 panelinin kullanıma girmesiyle yoğun bakım hastalarında 30 günlük mortalitenin %31.6'dan %17.3'e anlamlı ölçüde düştüğünü bildirmiştir (Senok ve ark., 2023).

Hastanede yatış süresini etkileyen faktörlerin değerlendirildiğı log-dönüşümlü lineer regresyon analizinde yaşın yatış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür ($\beta=0.018$, p=0.004). T₀ anında antimikrobiyal tedavinin optimize edilmiş olması ise referans gruba göre daha uzun yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur ($\beta=0.776$, p=0.001). APACHE II skoru ($\beta=-0.027$, p=0.054) ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ($\beta=0.516$, p=0.068) sınırda anlamlılık gösterirken; cinsiyet, septik şok, CRRT gereksinimi ve T₀'da optimize edilmeme durumu bağımsız anlamlı bulunmamıştır.

Hızlı moleküler panellerin yönlendirdiği antimikrobiyal optimizasyonun hastanede yatış süresini kısalttığına dair genel literatür verileri göz önüne alındığında (Beganovic ve ark., 2018), bu bulgu ilk bakışta paradoksal görünebilir. Ancak güncel literatürde bu durum "zaman penceresi sapması" veya sağkalım sapması olarak tanımlanmaktadır (Tseng ve ark., 2024). Erken dönemde kaybedilen hastalarda moleküler tanı sonuçlarına göre tedaviyi optimize etmeye zaman kalmamakta; buna karşılık yeni bir patojen veya direnç geni saptanarak tedavisi optimize edilen hastalar, akut tabloyu atlatan ancak klinik karmaşıklıkları nedeniyle daha uzun takip gerektiren bireylerdir (Beganovic ve ark., 2018). Dolayısıyla bu ilişki BCID2 panelinin yatış süresini uzattığını değil, tedavisi optimize edilen hastaların hayatta kalarak daha komplike bir klinik sürece girebildiklerini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda ileri yaş, yüksek organ destek gereksinimi, yüksek kontaminasyon oranı ve yoğun ampirik antibiyotik kullanımı ile karakterize ağır bir hasta profili saptanmıştır. Bu bulgular, sepsis yönetiminde hızlı ve güvenilir tanısal yaklaşımlara olan ihtiyacı desteklemektedir. BCID2 paneli, özellikle yüksek kontaminasyon oranına sahip merkezlerde tanısal sürecin hızlandırılmasına ve antimikrobiyal yönetim kararlarının erken dönemde şekillendirilmesine katkı sağlayabilecek bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Ancak bu katkının klinik sonuçlara etkisinin prospektif ve karşılaştırmalı çalışmalarla ortaya konması gereklidir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışma tek merkezli olup görece sınırlı sayıda hasta içermektedir; bu durum bulguların genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Hasta grubunun önemli bir kısmının yoğun bakım ünitesinde izlenmesi, örneklemin daha ağır klinik profilli olgulardan oluşmasına yol açmış olabilir. Çalışmamızda saptanan yüksek kontaminasyon oranı, mikrobiyolojik dağılımın ve tedavi yaklaşımlarının yorumunu etkilemiş olabilir. Ayrıca bazı hastalarda kültür öncesi antibiyotik maruziyetinin bulunması, konvansiyonel kültür sonuçlarını sınırlamış olabilir. Vazopressör kullanımı gibi bazı klinik değişkenlerin ayrıntılı alt grup analizlerinin yapılamamış olması ve BCID2'nin hasta sonuçları, de-eskalasyon süresi ve maliyet üzerindeki etkisinin doğrudan değerlendirilmemesi de çalışmanın diğer önemli sınırlılıklarıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bakteriyemi ve sepsis ön tanısı alan kritik hastalarda BCID2 panelinin tanısal doğruluğu ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bu çalışma, moleküler yöntemlerin konvansiyonel kan kültürüne kıyasla daha yüksek bir pozitiflik oranı sergilediğini ortaya koymuştur (%91.8'e karşı %81.8). Aradaki bu tanısal farkın, özellikle çalışmamızda %87.3 gibi oldukça yüksek bir oranda saptanan ampirik antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu ve BCID2'nin antibiyotik baskısı altında dahi etkeni saptayabilme kapasitesiyle tanısal boşluğu doldurduğu görülmüştür. BCID2 paneli ile konvansiyonel kan kültürü arasında pozitiflik esaslı analizde %91.1 düzeyinde yüksek bir pozitif yüzde uyumu saptanmış olsa da etken saptama temelindeki genel uyumun %75.5 düzeyinde kaldığı ve Cohen's kappa katsayısının (-0.049) rastlantısal uyumun dahi altında olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel olarak zayıf görünen bu korelasyon, bir yöntem zafiyetinden ziyade BCID2 panelinin analitik duyarlılığının kan kültüründen çok daha yüksek olmasından ve kültürün negatif kaldığı durumlarda dahi hedef patojenleri sistematik biçimde saptamaya devam etmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle hedef bazlı analizlerde saptanan %98.7'lik NPD, panelin majör patojenleri dışlama gücünü kanıtlamakta. Gram-negatif direnç belirteçleri için ulaşılan %99.0 düzeyindeki NPD, antibiyogram sonuçları beklenmeksizin tedavi de-eskalasyon kararlarının güvenilir bir mikrobiyolojik zemin üzerinde verilebileceğini desteklemektedir.

Klinik yönetim açısından incelendiğinde, BCID2 sonuçları doğrultusunda hastaların %29.1'inde tedavinin ortalama 0.49 gün gibi kısa bir sürede optimize edilmesi, yöntemin hasta başı karar verme süreçlerine olan doğrudan katkısını yansıtmaktadır. Bu noktada BCID2, konvansiyonel kan kültürünün yerini alan bir alternatif değil; aksine konvansiyonel yöntemlerin sonuçlanma süresinden çok daha önce, yaklaşık bir saat içerisinde etken ve direnç genini saptayabilmesi sayesinde tanısal süreci kritik düzeyde hızlandıran stratejik bir araçtır. Çok değişkenli analizler sonucunda elde edilen veriler, tedavinin bu hızlı veriler ışığında erken dönemde (T_0) optimize edilmesinin, hastanın genel klinik ağırlığından bağımsız olarak daha düşük mortalite ile bağımsız bir ilişki gösterdiğini ($p=0.020$) ve hastanede yatış süreleri üzerinde de anlamlı bir iyileşme sağladığını ($p=0.0028$) kanıtlamaktadır. Bu bağlamda panel; kültür-negatif sepsis olgularında, polimikrobiyal enfeksiyonlarda ve kontaminasyon yükünün yüksek olduğu merkezlerde antimikrobiyal yönetim stratejilerini güçlendiren, kültürle birbirini bütünleyen bir yöntem olarak konumlandırılmalıdır.

Elde edilen bu veriler doğrultusunda, BCID2 panelinin yoğun bakım gibi sepsis riskinin ve antimikrobiyal direncin yüksek olduğu birimlerde rutin tanı algoritmasına entegre edilmesi, laboratuvar ile Antimikrobiyal Yönetim Ekipleri arasında gerçek zamanlı bir koordinasyonun kurulması önerilmektedir. Panelin kullanımı sadece patojen tayiniyle sınırlı kalmamalı; dirençli suşların erkenden tanımlanmasıyla izolasyon önlemlerinin başlatılması ve bölgesel direnç surveyansı süreçlerinde de aktif olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda gözlenen mortalite ve yatış süresi bulgularının, yöntemin maliyet-etkinliğini ve daha geniş popülasyonlardaki klinik yansımalarını inceleyecek çok merkezli, prospektif araştırmalarla desteklenmesi, sepsis yönetiminde moleküler kanıta dayalı tıbbın gelişimine önemli katkılar sunacaktır.



KAYNAKLAR

1. Abraham, E. (2016). New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. *Jama*, 315(8), 757-759.
2. Attaway, C. C., Smith, J., & Rhoads, D. D. (2025). Another way? An investigation into an institution's use of the Wayson stain in re-evaluating "no organisms seen" on Gram stain smears from positive blood cultures. *Microbiology Spectrum*, 13(2), e0257324.
3. Aygar, İ. S., & Hoşbul, T. (2025). Diagnostic accuracy and clinical impact of filmarray multiplex PCR system in bloodstream infections: A comparative study with conventional methods in a tertiary health care setting. *Medicine*, 104(29), e43263.
4. Banerjee, R., Teng, C. B., Cunningham, S. A., Ihde, S. M., Steckelberg, J. M., Moriarty, J. P., ... & Patel, R. (2015). Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction–based blood culture identification and susceptibility testing. *Clinical Infectious Diseases*, 61(7), 1071-1080.
5. Beganovic, M., Timbrook, T. T., & Wieczorkiewicz, S. M. (2019). Predictors of time to effective and optimal antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures identified via molecular rapid diagnostic testing. *Open forum infectious diseases*, Vol. 6, No. 1, p. ofy350.
6. Bergas, A., de Egea, G. L., Albasanz-Puig, A., Machado, M., Vinado, B., Estevez-Prieto, A., ... & Gudiol, C. (2025). Effectiveness of the BioFire FilmArray for the rapid detection of bloodstream infection in haematological patients with febrile neutropenia (the ONFIRE study). *BMJ open*, 15(6), e101040.
7. Berger, J., Pandya, D., Colson, J., Martinez, O. V., Anderson, A. D., & Camargo, J. F. (2025). What am I? microbiology of culture-positive, biofire blood culture identification 2 panel-negative bloodstream infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 112(4), 116846.
8. Berinson, B., Both, A., Berneking, L., Christner, M., Lutgehetmann, M., Aepfelbacher, M., & Rohde, H. (2021). Usefulness of BioFire FilmArray BCID2 for blood culture processing in clinical practice. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(8), 10-1128.
9. Black, L. P., Hopson, C., Puskarich, M. A., Modave, F., Booker, S. Q., DeVos, E., ... & Guirgis, F. W. (2024). Racial disparities in septic shock mortality: a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health–Americas*, 29.

10. Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., ... & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
11. Chen, H. Y., Tseng, H. Y., Chen, C. L., Lin, Y. C., Liang, S. J., Tu, C. Y., ... & Hsueh, P. R. (2024). The real-world impact of the BioFire FilmArray blood culture identification 2 panel on antimicrobial stewardship among patients with bloodstream infections in intensive care units with a high burden of drug-resistant pathogens. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 57(4), 580-593.
12. Chou, E. H., Mann, S., Hsu, T. C., Hsu, W. T., Liu, C. C. Y., Bhakta, T., ... & Lee, C. C. (2020). Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. *PloS one*, 15(1), e0227752.
13. Cicchinelli, S., Pignataro, G., Gemma, S., Piccioni, A., Picozzi, D., Ojetti, V., ... & Candelli, M. (2024). PAMPs and DAMPs in sepsis: a review of their molecular features and potential clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 962.
14. Claeys, K. C., Schlaffer, K., Smith, R., Hitchcock, S., Jiang, Y., Evans, S., ... & Leekha, S. (2021). Day at the races: comparing BioFire FilmArray blood culture ID panels with Verigene blood culture panel in Gram-negative bloodstream infections using DOORMAT analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 73(6), 1103-1106.
15. Claeys, K. C., Schlaffer, K., Smith, R., Hitchcock, S., Jiang, Y., Evans, S., ... & Leekha, S. (2021). Day at the races: comparing BioFire FilmArray blood culture ID panels with Verigene blood culture panel. *Clinical Infectious Diseases*, 73(6), 1103-1106.
16. Devrim, I., Ayhan, F. Y., Kacar, P., Guner Ozenen, G., Bayram, A., Ergun, D., ... & Bayram, N. (2024). The impact of the BIOFIRE® Blood Culture Identification 2 Panel on antimicrobial treatment of children with suspected systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *European Journal of Pediatrics*, 183(3), 1353-1360.
17. Devrim, I., Ozer, A., Ergun, D., Ozbakir, H., Cetin, B. K., Yilman, O., ... & Bayram, N. (2025). Impact of the BioFire BCID2 Panel on Antimicrobial Treatment and Mortality in Pediatric Gram-Negative Bloodstream Infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 117003.
18. Do, S. N., Dao, C. X., Nguyen, T. A., Nguyen, M. H., Pham, D. T., Nguyen, N. T., ... & Luong, C. Q. (2023). Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score for predicting

- mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: a multicentre, cross-sectional study. *BMJ open*, 13(3), e064870.
19. Doern, C. D., & Bryson, A. L. (2026). *Pocket guide to clinical microbiology*. John Wiley & Sons.
 20. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., ... & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Critical care medicine*, 49(11), e1063-e1143.
 21. Fabre, V., Hsu, Y. J., Carroll, K. C., Salinas, A. B., Gadala, A., Bower, C., ... & Cosgrove, S. E. (2025). Blood culture use in medical and surgical intensive care units and wards. *JAMA network open*, 8(1), e2454738.
 22. Farrah, K., McIntyre, L., Doig, C. J., Talarico, R., Taljaard, M., Krahn, M., ... & Thavorn, K. (2021). Sepsis-associated mortality, resource use, and healthcare costs: a propensity-matched cohort study. *Critical care medicine*, 49(2), 215-227.
 23. Fay, K., Sapiano, M. R., Gokhale, R., Dantes, R., Thompson, N., Katz, D. E., ... & Epstein, L. (2020). Assessment of health care exposures and outcomes in adult patients with sepsis and septic shock. *JAMA network open*, 3(7), e206004.
 24. Finney, S. J., Leaver, S. K., Evans, T. W., & Burke-Gaffney, A. (2012). Differences in lipopolysaccharide-and lipoteichoic acid-induced cytokine/chemokine expression. *Intensive care medicine*, 38(2), 324-332.
 25. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., ... & Reinhart, K. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 193(3), 259-272.
 26. Fleischmann-Struzek, C., & Rudd, K. (2023). Challenges of assessing the burden of sepsis. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 118(Suppl 2), 68-74
 27. Gilboa, M., Regev-Yochay, G., Meltzer, E., Cohen, I., Peretz, Y., Zilberman-Daniels, T., ... & Barda, N. (2025). Antibiotic use and the risk of hospital-onset *Clostridioides difficile* infection. *JAMA network open*, 8(8), e2525252.
 28. Gray, A. P., Chung, E., Hsu, R. L., Araki, D. T., Hayoon, A. G., Weaver, N. D., ... & Fazylov, T. (2025). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 13(12), e2013-e2026.

29. Guo, Q., Qu, P., Cui, W., Liu, M., Zhu, H., Chen, W., ... & Lou, A. (2023). Organism type of infection is associated with prognosis in sepsis: an analysis from the MIMIC-IV database. *BMC infectious diseases*, 23(1), 431.
30. Gupta, S., Sakhuja, A., Kumar, G., McGrath, E., Nanchal, R. S., & Kashani, K. B. (2016). Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*, 150(6), 1251-1259.
31. Huang, Y. H., Chen, C. J., Shao, S. C., Li, C. H., Hsiao, C. H., Niu, K. Y., & Yen, C. C. (2023). Comparison of the diagnostic accuracies of monocyte distribution width, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*, 51(5), e106-e114.
32. Isler, B., Keske, S., Aksoy, M., Azap, O. K., Yilmaz, M., Yavuz, S. S., ... & Ergonul, O. (2019). Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(6), 651-653.
33. Joffre, J., & Hellman, J. (2021). Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxidants & redox signaling*, 35(15), 1291-1307.
34. Kadri, S. S., Rhee, C., Strich, J. R., Morales, M. K., Hohmann, S., Menchaca, J., ... & Klompas, M. (2017). Estimating ten-year trends in septic shock incidence and mortality in United States academic medical centers using clinical data. *Chest*, 151(2), 278-285.
35. Kang, C. M., Chen, X. J., Chih, C. C., Hsu, C. C., Chen, P. H., fen Lee, T., ... & Hsueh, P. R. (2020). Rapid identification of bloodstream bacterial and fungal pathogens and their antibiotic resistance determinants from positively flagged blood cultures using the BioFire FilmArray blood culture identification panel. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(6), 882-891.
36. Kis, T. T., Bicmen, C., Yildirim, S., Ediboglu, O., Yildiz, F. S., Gunduz, A. T., ... & Kirakli, C. (2024). Evaluation of the effect of BioFire FilmArray nested multiplex polymerase chain reaction method on rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship in sepsis. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 70(12), e20241038.
37. Leung, L. Y., Huang, H. L., Hung, K. K., Leung, C. Y., Lam, C. C., Lo, R. S., ... & Graham, C. A. (2024). Door-to-antibiotic time and mortality in patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 129, 48-61.

38. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... & Ramsay, G. (2003). 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Critical care medicine*, 31(4), 1250-1256.
39. Liu, V. X., Fielding-Singh, V., Greene, J. D., Baker, J. M., Iwashyna, T. J., Bhattacharya, J., & Escobar, G. J. (2017). The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 196(7), 856-863.
40. Liu, V., Escobar, G. J., Greene, J. D., Soule, J., Whippy, A., Angus, D. C., & Iwashyna, T. J. (2014). Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *Jama*, 312(1), 90-92.
41. Martinez-Nadal, G., Puerta-Alcalde, P., Gudiol, C., Cardozo, C., Albasanz-Puig, A., Marco, F., ... & Garcia-Vidal, C. (2020). Inappropriate empirical antibiotic treatment in high-risk neutropenic patients with bacteremia in the era of multidrug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 70(6), 1068-1074.
42. Mauri, C., Consonni, A., Briozzo, E., Giubbi, C., Meroni, E., Tonolo, S., & Luzzaro, F. (2023). Microbiological assessment of the FilmArray Blood Culture Identification 2 panel: Potential impact in critically ill patients. *Antibiotics*, 12(8), 1247.
43. Mellhammar, L., Kahn, F., Whitlow, C., Kander, T., Christensson, B., & Linder, A. (2021). Bacteremic sepsis leads to higher mortality when adjusting for confounders with propensity score matching. *Scientific reports*, 11(1), 6972.
44. Mostel, Z., Perl, A., Marck, M., Mehdi, S. F., Lowell, B., Bathija, S., ... & Roth, J. (2020). Post-sepsis syndrome—an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Molecular Medicine*, 26(1), 1-14.
45. Naghavi, M., Vollset, S. E., Ikuta, K. S., Swetschinski, L. R., Gray, A. P., Wool, E. E., ... & Dekker, D. M. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199-1226.
46. Niederman, M. S., Baron, R. M., Bouadma, L., Calandra, T., Daneman, N., DeWaele, J., ... & Nair, G. B. (2021). Initial antimicrobial management of sepsis. *Critical care*, 25(1), 307.
47. Nofi, C. P., Wang, P., & Aziz, M. (2022). Chromatin-associated molecular patterns (CAMPs) in sepsis. *Cell death & disease*, 13(8), 700.
48. Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. (2018). Epidemiology and costs of sepsis in the United States—an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Critical care medicine*, 46(12), 1889-1897.

49. Peri, A. M., Chatfield, M. D., Ling, W., Furuya-Kanamori, L., Harris, P. N., & Paterson, D. L. (2024). Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 79(2), 502-515.
50. Peri, A. M., Bauer, M. J., Bergh, H., Butkiewicz, D., Paterson, D. L., & Harris, P. N. (2022). Performance of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel for the diagnosis of bloodstream infections. *Heliyon*, 8(7).
51. Poole, A. P., Chaba, A., Bellomo, R., Bailey, M., Deane, A., Delaney, A., ... & National Critical Care Research Platform Investigators. (2025). Mortality trends for sepsis and septic shock among critically ill adults in Australia and New Zealand. *Intensive Care Medicine*, 1-11.
52. Prescott, H. C., Harrison, D. A., Rowan, K. M., Shankar-Hari, M., & Wunsch, H. (2024). Temporal trends in mortality of critically ill patients with sepsis in the United Kingdom, 1988–2019. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(5), 507-516.
53. Rai, V., Mathews, G., & Agrawal, D. K. (2022). Translational and clinical significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in trauma-induced inflammation. *Archives of clinical and biomedical research*, 6(5), 673.
54. Ransom, E. M., Alipour, Z., Wallace, M. A., & Burnham, C. A. D. (2021). Evaluation of optimal blood culture incubation time to maximize clinically relevant results from a contemporary blood culture instrument and media system. *Journal of clinical microbiology*, 59(3), 10-1128.
55. Ranzani, O. T., Singer, M., Salluh, J. I., Shankar-Hari, M., Pilcher, D., Berger-Estilita, J., ... & Moreno, R. (2025). Development and validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-2 score. *JAMA*, 334(23), 2090-2103.
56. Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 414-417.
57. Resznetnik, G., Hammond, K., Mahshid, S., AbdElFatah, T., Nguyen, D., Corsini, R., ... & Yansouni, C. P. (2024). Next-generation rapid phenotypic antimicrobial susceptibility testing. *Nature Communications*, 15(1), 9719.

58. Rhee, C., Chen, T., Kadri, S. S., Lawandi, A., Yek, C., Walker, M., ... & Klompas, M. (2024). Trends in empiric broad-spectrum antibiotic use for suspected community-onset sepsis in US hospitals. *JAMA network open*, 7(6), e2418923.
59. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Dellinger, R. P. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377.
60. Rose, N., Agrama, I., Nachtigall, I., Pletz, M. W., Rosendahl, J., Chung, H. Y., ... & Fleischmann-Struzek, C. (2025). Sex differences in sepsis outcomes across the lifespan: a population-based cohort study in Germany. *Critical Care*, 29(1), 408.
61. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., ... & Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211.
62. Rule, R., Paruk, F., Becker, P., Neuhoﬀ, M., Chausse, J., & Said, M. (2021). Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient. *PLoS One*, 16(7), e0254389.
63. Sautter, R. L., Parrott, J. S., Nachamkin, I., Diel, C., Tom, R. J., Bobenchik, A. M., ... & Baselski, V. (2024). American Society for Microbiology evidence-based laboratory medicine practice guidelines to reduce blood culture contamination rates: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology reviews*, 37(4), e00087-24.
64. Senok, A., Dabal, L. A., Alfaresi, M., Habous, M., Celiloglu, H., Bashiri, S., ... & Salama, B. (2023). Clinical impact of the BIOFIRE blood culture identification 2 panel in adult patients with bloodstream infection: a multicentre observational study in the United Arab Emirates. *Diagnostics*, 13(14), 2433.
65. Sepsis. World Health Organiastion. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>, Accessed 13.03.2026
66. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., ... & Angus, D. C. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 762-774.
67. Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... & Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical

- criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 775-788.
68. Shankar-Hari, M., Harrison, D. A., Rubenfeld, G. D., & Rowan, K. J. B. B. (2017). Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 626-636.
 69. Sindelar, S. M. A., Ryder, J. H., Tigh, J., Blum, T., Prucha, J., Fey, P., ... & Sunagawa, S. W. (2025). Stewarding beyond the 9-5: Implementation of overnight review of rapid blood culture identification panel results by intensive care unit pharmacists. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 5(1), e52.
 70. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
 71. Sze, D. T., Lau, C. C., Chan, T. M., Ma, E. S., & Tang, B. S. (2021). Comparison of novel rapid diagnostic of blood culture identification and antimicrobial susceptibility testing by Accelerate Pheno system and BioFire FilmArray Blood Culture Identification and BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panels. *BMC microbiology*, 21(1), 350.
 72. Tamma, P. D., Avdic, E., Li, D. X., Dzintars, K., & Cosgrove, S. E. (2017). Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA internal medicine*, 177(9), 1308-1315.
 73. Tang, A., Shi, Y., Dong, Q., Wang, S., Ge, Y., Wang, C., ... & Chen, W. (2023). Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 27(1), 467.
 74. Tian, Y., Yao, Y., Zhou, J., Diao, X., Chen, H., Cai, K., ... & Wang, S. (2022). Dynamic APACHE II score to predict the outcome of intensive care unit patients. *Frontiers in medicine*, 8, 744907.
 75. Timbrook, T. T., Morton, J. B., McConeghy, K. W., Caffrey, A. R., Mylonakis, E., & LaPlante, K. L. (2016). The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, ciw649.

76. Timsit, J. F., Ruppé, E., Barbier, F., Tabah, A., & Bassetti, M. (2020). Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive care medicine*, 46(2), 266-284.
77. Todi, S., Mehta, Y., Zirpe, K., Dixit, S., Kulkarni, A. P., Gurav, S., ... & Pandit, R. (2024). A multicentre prospective registry of one thousand sepsis patients admitted in Indian ICUs:(SEPSIS INDIA) study. *Critical Care*, 28(1), 375.
78. Tseng, H. Y., Chen, C. L., Chen, W. C., Kuo, Y. C., Liang, S. J., Tu, C. Y., ... & Hsueh, P. R. (2024). Reduced mortality with antimicrobial stewardship guided by BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panel in critically ill patients with bloodstream infection: a retrospective propensity score-matched study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 64(4), 107300.
79. van Belkum, A., Burnham, C. A. D., Rossen, J. W., Mallard, F., Rochas, O., & Dunne Jr, W. M. (2020). Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nature Reviews Microbiology*, 18(5), 299-311.
80. Verroken, A., Despas, N., Rodriguez-Villalobos, H., & Laterre, P. F. (2019). The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One*, 14(9), e0223122.
81. Vincent, J. L., Sakr, Y., & Singer, M. (2020). Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*2020; 323: 1478–87.
82. Vincent, J. L., De Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., ... & Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Critical care medicine*, 26(11), 1793-1800.
83. Vonineng, N., Sutherasan, Y., & Bruminhent, J. (2025). Clinical characteristics, risk factors and outcome of critically ill immunocompromised patients with bloodstream infections and sepsis. *PLoS One*, 20(9), e0332807.
84. Walkey, A. J., Wiener, R. S., & Lindenauer, P. K. (2013). Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Critical care medicine*, 41(6), 1450-1457.
85. Wen, S. C., Ezure, Y., Rolley, L., Spurling, G., Lau, C. L., Riaz, S., ... & Irwin, A. D. (2021). Gram-negative neonatal sepsis in low-and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 18(9), e1003787.

86. Wolk, D. M., Parrott, J. S., Babady, N. E., Mochon, A. B., Tom, R., Diel, C., ... & Johnson, J. K. (2025). The American Society for Microbiology's evidence-based laboratory medicine practice guidelines for the diagnosis of bloodstream infections using rapid tests: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology reviews*, 38(3), e00137-24.
87. Zhou, M., Aziz, M., & Wang, P. (2021). Damage-associated molecular patterns as double-edged swords in sepsis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(15), 1308-1323.
88. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/media/pdfs/hospital-core-elements-508.pdf>
Accessed 20.03.2026
89. Sepsis, Uptodate, https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=sepsis&source=search_result#H2 Accessed 18.03.26
90. U.S. Food and Drug Administration. (2020). 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary (K193519): BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel.
91. World Health Organization (WHO). Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789> Accessed 02.04.2026