



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
ANTİBİYOTİK YÖNETİM PROGRAMI -
KARBAPENEM KISITLI DÖNEMİN KLİNİK,
LABORATUVAR, MALİYET ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. DİLEK ASİLTÜRK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RAHMET GÜNER

ANKARA 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, hastaya verdiği değeri her zaman hissettiren bize de bunu öğütleyen, çalışana hakkını veren, hoca asistan ilişkisinden çok; abla kardeş ilişkisini yaşadığım, hayatımdaki katkılarını hiç unutmayacağım Ankara Şehir Hastanesi klinik şefi, çalışkanlığına, azmine hayran olduğum, ismi hayatına tecelli etmiş canım ablam, saygı değer hocam Prof. Dr. Rahmet GÜNER'e

İlk tanıştığımız günden bu güne kalbi bir yakınlık duyduğum, bilgi birikimine, bilime olan sevdasına, çalışkanlığına, soğukkanlılığına hayran olduğum, asistanlığımda bilgi ve birikimini her daim bizimle paylaşan ve bilgiye nasıl ulaşılacağını öğreten, hep bir adım daha öteye gitmemiz için destekçi olan canım ablam, sevgili hocam Doç. Dr. Bircan KAYAASLAN'a;

Asistanlık hayatımda hekim - hekim ilişkisini en çok örnek aldığım, güler yüzlülüğü, naifliği, hayata bakış açısını sevdiğim, bilgi birikimini bütün asistan hekimleriyle tüm samimiyetiyle paylaşan, hoşgörü ve sabrıyla bize destek olan sevgili ablam, hocam Doç. Dr. İmran HASANOĞLU'na;

Asistanlığımın başında en çok çekindiğim, hasta hazırlamanın titizliğini ondan öğrendiğim, her zaman farklı bir enerjisi olduğuna inandığım, hayat dolu olan, çalışkanlığını örnek aldığım canım ablam, hocam Dr. Öğr. Gör. Ayşe KAYA KALEM'e;

Asistanlık hayatımın başlangıcını onun uzmanlık yemeği ile yaptığım; o günden itibaren hep özendiğim ve örnek aldığım, her zaman samimi davranışı ve destekleri ile yanımda olan; çalışkan ve azimli canım ablam, hocam Dr. Öğr. Gör. Fatma ESER'e;

Hayatımın bundan sonraki kısmında canı gönülden yanımda olmalarını isteyeceğim, yakından tanıdığım için kendimi özel ve şanslı hissettiğim, ayrılacağım için üzüldüğüm, görmeyince gözümün gönlümün aradığı, onlar sayesinde fahri Zeynep olduğum, canım arkadaşlarım Dr. Zeynep BİLGİÇ ve Dr. Zeynep OKTAY'a

Beş yıllık asistanlık hayatımda biriktirdiğim tüm güzel anılarda yeri olan, asistan arkadaşlığından öte kardeş olduğumuzu hissettiren, desteklerini, sevgilerini hep yanıbaşında bulduğum, burada kocaman bir aile olduğumu hissettirdikleri için,

Dr. Rüveyda KORKMAZER'e, Dr. Gamze KAYA, Dr. Zeynep ATALAY ALTINKAYNAK'a, Dr. Nisa AKÇA'ya ve Dr. Betül KARA KAPLAN'a;

Asistanlığımın son dönemlerinde tanıdığım ama hepsini ayrı ayrı kardeşim gibi sevdiğim, küçük endişelerine tanıklık ettiğim, gözleri parıl parıl, hayat dolu, neşeli hep çok mutlu olmalarını isteyeceğim adını tek tek sayamadığım değerli asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca zorlukları beraberce aştığımız tüm diğer asistan arkadaşlarıma;

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışırken bana yol gösteren, n betlerimde desteklerini esirgemeyen, bana sevgi ve hoşgörü ile davranan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma, iki yılda servis işlerini birlikte omuzladığımız, nöbetlerde onlardan çok şey öğrendiğim sevgili sorumlu hemşirelerim, tüm hemşire arkadaşlarıma, sekreterimize ve personelimize, Ankara şehir Hastanesinde birlikte çalıştığımız sorumlu hemşiremiz Deniz PELEN'e ve hemşire arkadaşlarıma, COVID nedeniyle bir çok serviste çalışma imkanı bulduğum değerli hemşire  akadaşlara ve personellere;

Başarılarımın esas kaynağı olan, bana sevgi dolu bir yuva oluşturan, her zaman iyi birer örnek olan, bugünlere gelmemde gösterdikleri özveri, sabır, anlayış ve tüm zor zamanlarımda desteğini benden esirgemeyen canım annem Emine L LLECİ'ye, benim bu mesleği se memdeki en büyük etken sevgili babam Ahmet L LLECİ'ye, hep omuz omuza yürüdüğümüz sevgili ablam Melek EKİNCİ'ye, küçük sırdaşım canım kardeşim Mahmut Sami L LLECİ'ye ve çok kıymetli yiğenlerime ;

Eşimle hayatımızı birleştirdikten sonra güzel sımsıcak bir aileye daha katıldığım, her zaman destekçim, güler yüzlü, anlayışlı kayıinvalidem Sevim ASİLTÜRK'e ve iki abla daha kazandığım için şanslı olduğum Zeynep BöLüKBAşI ve Gülsün ASLAN'a çok değerli evlatlarına;

 alışkanlığına, dürüstlüğüne, özüne sözüne sonsuz güvendiğim, her daim yanıbaşımda olan en büyük destekçim sevgili eşim, yol arkadaşım Mehmet ASİLTÜRK'e ve son olarak gün ışığım, g neşim, en önemli hayat enerjim ve neşe kaynağım olan oğlum Hayati Eymen ASİLTÜRK'e değerli vakitlerinden hep  alıdığım için özür dileyerek, teşekkürü bir borç bilirim...

Dilek ASİLTÜRK

Eylül 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Antibiyotikler	3
2.3. Antibiyotiklerin Etki Mekanizması	5
2.3.1. Karbapenemler.....	7
2.4. Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları	9
2.4.1. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizması	10
2.4.1.1 Beta Laktamazlar	10
2.4.1.2. Karbapenemazlar.....	12
2.4.2. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması:	19
2.4.3. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması:	19
2.4.4. Trimetoprim- Sulfametoksazol Direnç Mekanizması:	20
2.4.5. Polimiksin Direnç Mekanizması:	20
2.4.6. Çoklu İlaça Direnç Mekanizmaları:	20
2.5. Bakterilerde Direnç Tanımları.....	21
2.5.1. Çok İlaça Dirençli Mikroorganizma (Multi-drug resistant, MDR)	21
2.5.2. Yaygın İlaça Dirençli Mikroorganizma (Extensively Drug Resistant, XDR).....	22
2.5.3. Tüm İlaça Dirençli Mikroorganizma (Pan Drug Resistant, PDR).....	22
2.6. Antimikrobiyal Yönetim-AMY.....	22
2.7. Antibiyotik Tüketiminin Hesaplanması	28
2.7.1. ATK Sınıflandırma.....	29
2.7.2. Tanımlanmış Günlük Doz (DDD –“Defined Daily Dose”):.....	30

2.8.Ülkemizde Antibiyotik Direnç Oranları – UŞİESA 2020 verileri	32
2.9. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar	35
2.9.1. SHİ Pnömoni ve Ventilatör İlişkili Pnömoni.....	36
2.9.1.1. SHİ Pnömoni ve CDC 2014 VİO Tanı Kriterleri (124).....	36
2.9.2. SHİE Üriner Sistem Enfeksiyonu.....	37
2.9.2.1. CDC 2009 ÜSE Tanı Kriterleri (126)	37
2.9.3. SHİE Bakteriyemiler ve Kateter Enfeksiyonları	38
2.9.3.1. KDE Tanımları ve CDC 2014 Tanı Kriterleri (128).....	39
2.10. Önemli Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Etkenleri.....	40
2.10.1. Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i> (MRSA).....	40
2.10.2. Çoğul Dirençli Gram-Negatif Bakteriler.....	42
2.10.2.1. Escherichia Coli (E. coli)	42
2.10.2.2 <i>Klebsiella</i> spp	43
2.10.2.3. <i>Pseudomonas</i> spp.....	44
2.10.2.4. <i>Acinetobacter</i> spp.....	45
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47
3.1. Çalışmanın Tasarımı, Hasta Gruplarının Özellikleri.....	47
3.2. Antibiyotik Tüketiminin Hesaplanması	49
3.3. Hastane Enfeksiyon İnsidans Dansite ve Hızının Hesaplanması	51
3.4. Maliyet Analizi	52
Doğrudan Maliyetler	52
3.5. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	75
SONUÇ.....	95
KAYNAKÇA	97
EK-1 ETİK KURUL	131
EK-2 MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ (CCI)	132
EK-3 AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRME SKORU II (APACHE II)	133
EK-4: SOFA SKORU	134
EK-5: GLASKOW KOMA SKALASI (GKS)	135
ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.

ÖZET

Amaç: Karbapenem kısıtlı AYP'nin; 3.basamak YBÜ'de enfeksiyon etkenlerinin direnç profilinde değişiklik, YBÜ kalış süresi ve mortalite, ATİ hesaplanarak iki dönem arasında antibiyotik kullanım miktarı ve maliyet üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi'nde COVID-19 hastalarının izlendiği 3.basamak YBÜ'de Temmuz 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında iki günün üzerinde yatarak tedavi almış 572 hastanın, karbapenem kısıtlı AYP uygulanarak beşer aylık sürelerle öncesi ve sonrası (1.dönem ve 2.dönem) verileri karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, demografik, fizik muayene, laboratuvar, kültür sonuçları ve antibakteriyel tedavileri kaydedildi. Etkenlerin mikrobiyolojik analizinde VITEK-2 Compact (BioMérieux, Fransa) sistem kullanıldı, etkenler GSBL, MDR ve XDR olması ve enfeksiyon insidans dansite ve hızları açısından karşılaştırıldı. Antibiyotiklerin kullanım miktarının hesaplanmasında ATK/TGD-100 HG metodolojisi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS R version 4.0.2 kullanıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda COVID YBÜ'de takip edilen hastaların %62.2'si erkek, %36.8 kadın, ortalama yaş 70.5 idi. En sık komorbidite %59.4 HT ve ikinci %35.3 DM, ortalama CCI:5 idi. YBÜ'de kanıtlanmış sekonder bakteriyel enfeksiyon oranı %21; ampirik antibiyotik başlama oranı %76 idi. AYP ile iki dönem arasında ampirik antibiyotik başlama oranı farklı (birinci ve ikinci dönemde sırasıyla %82.9,%74.7, $p=0.02$) saptandı. Kan kültüründe en sık izole edilen Gram pozitif etken KNS (%34), en sık Gram negatif etken *A.baumannii* (%25) idi. İki dönem arasında MDR ve XDR *A.baumannii* kan dolaşımı enfeksiyonu tesbiti anlamlı farklı idi ($p:0.04$). İdrar ve ETA kültüründe en sık izole edilen etkenler; *E.coli* (%43) ve *A.baumannii* (%54) idi. Çalışmada ortalama ATİ 144 TGD/100 HG saptandı. AYP ile tüketiminde azalma olan antibiyotikler meropenem, tigesiklin, sefepim iken (sırasıyla p değerleri=0.008,0.03,0.03); tüketiminde artış olan antibiyotikler kolistin, SXT, daptomisin idi (sırasıyla p değerleri=0.03,0.01,0.03). AYP ile antibiyotik maliyetinde 64.497 TL, toplam hasta maliyetinde hasta başı %14 oranında ($p<0.05$) tasarruf sağlanmıştır. 30. gün tüm nedenlere bağlı mortalite benzer bulunmuştur. YBÜ' de ortalama kalış süresi birinci ve ikinci dönem sırası ile 9 ve 8 gündü ($p=0.06$).

Sonuç: Artan antibiyotik kullanımının doğurduğu antibiyotik direnci COVID-19 enfeksiyonundan çok daha büyük bir tehlike olarak gelecek yıllarda bizi karşılayacak ve mortalite artışına sebep olacaktır. Bu nedenle etkili AYP'lerin oluşturulmasına acilen ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik yönetimi, çoklu ilaç direnci, Karbapenem, Tanımlanmış Günlük Doz



ABSTRACT

Objective: Carbapenem-restricted ASP; The aim of this study was to examine the effects of the changes in the resistance profile of the infectious agents in the 3rd level ICU, the duration of ICU stay and mortality, and the amount of antibiotic use and cost between the two periods by calculating ATI.

Materials and Methods: In Ankara City Hospital, 572 patients who received inpatient treatment for more than two days between July 2020 and May 2021 in the 3rd level ICU, where COVID-19 patients were followed, were treated with carbapenem-restricted ASP for five-month periods before and after (1st period and 2nd period) data were compared. Clinical, demographic, physical examination, laboratory, culture results and antibacterial treatments of the patients included in the study were recorded. The VITEK-2 Compact (BioMérieux, France) system was used for the microbiological analysis of the agents, and the agents were compared in terms of being ESBL, MDR and XDR, and infection incidence density and rates. ATC/DDD-100 PD methodology was used to calculate the amount of use of antibiotics. SPSS R version 4.0.2 was used for statistical analysis of the data, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: In our study, 62.2% of the patients followed in the COVID ICU were male, 36.8% female, and the mean age was 70.5%. The most common comorbidity was 59.4% HT and the second 35.3% DM, mean CCI:5. Proven secondary bacterial infection rate in ICU was 21%; the empirical antibiotic initiation rate was 76%. Empirical antibiotic initiation rates were different between ASP and the two periods (82.9%, 74.7%, $p = 0.02$ in the first and second periods, respectively). The most common Gram-positive agent isolated in blood culture was CNS (34%), and the most common Gram-negative agent was *A.baumannii* (25%). Detection of MDR and XDR *A.baumannii* bloodstream infection was significantly different between the two periods ($p:0.04$). The most commonly isolated agents in urine and ETA cultures are; *E.coli* (43%) and *A.baumannii* (54%). The mean ATI was 144 DDD/100 PD in the study. Antibiotics whose consumption decreased with ASP were meropenem, tigecycline, and cefepime (p values=0.008,0.03,0.03, respectively); antibiotics with increased consumption were colistin, SXT, and daptomycin (p values=0.03,0.01,0.03, respectively). With ASP, 64,497 TL was saved in antibiotic cost and 14% in total patient cost per patient ($p < 0.05$). All-cause mortality at day 30 was similar. The mean

length of stay in the ICU was 9 vs 8 days in the first and second terms, respectively (p=0.06).

Conclusion: Antibiotic resistance caused by the increasing use of antibiotics will meet us in the coming years as a much greater danger than COVID and cause an increase in mortality. Therefore, there is an urgent need to establish effective ASPs.

Keywords: Antibiotic management, Carbapenem, Defined Daily Doses, Multidrug resistance



KISALTMALAR

AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMD	: Antimikrobiyal Direnç
APACHE II	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATİ	: Antibiyotik Tüketim İndeksi
AYP	: Antibiyotik Yönetim Programı
CA	: Klavulanik Asit
CDI	: <i>Clostridium difficile</i> Enfeksiyonu
CDC	: Center for Disease Control
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CRP	: C-Reaktif Protein
DDD	: Defined Daily Doses
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
DHP	: Dehidropeptidaz
DM	: Diabetes Mellitus
DOT	: Daily of Therapy
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EHU	: Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GNB	: Gram Negatif Basil

GPK	: Gram Pozitif Kok
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HG	: Hasta Günü
IDSÄ	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
MDR	: Multi Drug Resistance (Çok İlaça Dirençli)
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
PDR	: Pan-drug Resistance(Tüm ilaca dirençli)
SHİE	: Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
SVK	: Santral Venöz Katater
SXT	: Trimetoprim- Sulfometaksazol
TGD	: Tanımlanmış Günlük Doz
UHAKP	: Ulusal Hastane Antibiyotik Kısıtlama Programı
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRSA	: Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
XDR	: Extensively Drug Resistance (Yaygın ilaca dirençli)
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Antibiyotik gelişimi ve etken direnç gelişiminin kronolojik dağılımı	5
Tablo 2.2. Etki mekanizmasına göre antibiyotikler.....	6
Tablo 2.3. Karbapenemlerin sınıflandırılması ve etki mekanizmaları	8
Tablo 2.4. Karbapenemlerin EUCAST VE CLSI'a göre belirlenen dirençlilik/ duyarlılık MİK değerleri	8
Tablo 2.5. Antibiyotik gruplarına gelişen direnç mekanizmaları(44)	9
Tablo 2.6. Beta laktamazların Bush-Jacoby sınıflandırılmasına grupları(50).....	11
Tablo 2.7. Karbapenemazların substrat ve inhibisyon profilleri (54)	13
Tablo 2.8. ATK/TGD sistemine göre tanımlı antibiyotiklerin TGD değerleri (117)32	
Tablo 2.9. <i>A.baumannii</i> 'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118).	33
Tablo 2.10. <i>P.aeruginosa</i> 'nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118).	34
Tablo 2.11. <i>K.pneumoniae</i> 'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118).....	34
Tablo 2.12. <i>E.coli</i> 'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118)	34
Tablo 2.13. <i>S.aureus</i> 'un etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118)	35
Tablo 4.1. Çalışma süresince hastaların demografik ve klinik özellikleri, n=572	55
Tablo 4.2. Çalışma süresince hastaların fizik muayene bulguları, n=572.....	56
Tablo 4.3. AYP izlemindeki hastaların laboratuvar değerleri	57
Tablo 4.4. AYP süresine YBÜ' de değerlendirilen skorlamalar, n= 572.....	58
Tablo 4.5. Çalışma süresince kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların kan kültürü sonuçları, n=572	59
Tablo 4.6. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen <i>A.baumannii</i> direnç profilinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.7. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen <i>S.aureus</i> direnç profilinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.8. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen GSBL (+) GNB profilinin karşılaştırılması	60
Tablo 4.9. İki dönem arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarının direnç paternlerine göre enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi.....	61
Tablo 4.10. Çalışma süresince idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların idrar kültürü sonuçları, n=572	63

Tablo 4.11. İki dönem arasında idrar kültüründe GSBL direnç profilinin karşılaştırılması	63
Tablo 4.12. İki dönem arasında idrar kültürlerinden izole edilen GNB'lerin GSBL üretmesi açısından enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi	64
Tablo 4.13. Çalışma süresince SHİ pnömoni tanısı ile takip edilen hastaların ETA kültürü sonuçları, n=572	66
Tablo 4.14. İki dönem arasında ETA kültür üremelerinden izole edilen ve pnömoni sebebi olan etkenlerin duyarlılık paternlerine göre enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi	67
Tablo 4.15. Birinci ve ikinci dönem toplam ATİ değerleri	67
Tablo 4.16. Antibiyotiklerin her iki dönem için aylık ATİ değerleri (TGD/100 hasta günü).....	68
Tablo 4.17. Çalışma süresince hastalara başlanılan ampirik antibiyoterapi oranları ve tedavi başlanma zamanı	71
Tablo 4.18. Hastaların birinci ve ikinci dönem YBÜ kabulü öncesi, YBÜ süresince ve YBÜ sonrasında toplam yatış süreleri	72
Tablo 4.19. Çalışma süresince hastaların mortalite oranları ve enfeksiyon konsültasyon sayıları	73
Tablo 4.20. :Yatan hastaların tüm hastane ve YBÜ ünitesi maliyet hesaplaması, n=572.....	73
Tablo 4.21. Antibiyotik maliyetlerinin iki dönem arasında karşılaştırılması.....	74
Tablo 5.1. Değişik çalışmalarda ortalama ATİ değerleri	82
Tablo 5.2. 2003 UHAKP sonrası yapılan çalışmalar	84
Tablo 5.3. Ülkemizde ve dünyada yapılan kısıtlı karbapenem AYP çalışmalarının özeti	88
Tablo 5.4. Dünyada yapılan kısıtlı AYP çalışmalarının özeti	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Karbapenem yapısı	7
Şekil 2.2. Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) Sınıflandırma Sisteminin 5 Ayrı Seviyede Alt Grupları	30
Şekil 3.1. Çalışma süresince hasta gruplarının dağılımı	49
Şekil 3.2. ATK/TDG'ye göre TGD ve ATİ hesaplaması	50
Şekil 3.3. Tanımlanan enfeksiyon hastalığı sayısına göre enfeksiyon insidans dansite ve hızının hesaplanması	51
Şekil 4.1. Çalışma süresince kan kültüründen elde edilen etkenlerin dağılımı	58
Şekil 4.2. Birinci ve ikinci dönem kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı	60
Şekil 4.3. ASP Müdahalesinin kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan MDR(+)XDR(+) A.baumannii izolatlarının çalışma süresince enfeksiyon insidans dansite ve hızlarına etkisi	61
Şekil 4.4. Çalışma süresince idrar kültürlerinden elde edilen etkenlerinin dağılımı .	62
Şekil 4.5. Birinci ve ikinci dönem idrar kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı	63
Şekil 4.6. AYP müdahalesinin üriner sistem enfeksiyonlarında üreyen GSBL (+) GNB'lerin enfeksiyon insidans dansite ve hızlarına etkisi	64
Şekil 4.7. Çalışma süresince ETA kültürlerinin dağılımı	65
Şekil 4.8. Birinci dönem ve ikinci dönem ETA kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı	66
Şekil 4.9. Kolistin iki dönem arası ATİ	69
Şekil 4.10. Meropenem iki dönem arası ATİ	69
Şekil 4.11. PTZ iki dönem arası ATİ	69
Şekil 4.12. Sefepim iki dönem arası ATİ	70
Şekil 4.13. Sulperazon iki dönem arası ATİ	70
Şekil 4.14. Teikoplanin iki dönem arası ATİ	70
Şekil 4.15. SXT iki dönem arası ATİ	71

1. GİRİŞ

20. yüzyılın başlarında antibiyotiklerin keşfi; sağlık hizmetlerini değiştirmiş, enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmış ve tıpta büyük ilerlemelere izin vermiştir. Bu kazanımları korumak için; silah depomuzdaki antibiyotikleri; dirençli mikroorganizmaların artış ve yayılımından, yeni antibiyotiklerin yavaş gelişme hızından korumamız gerekmektedir. Hem mevcut antibiyotiklerin hem de yeni geliştirilen antibiyotiklerin kullanımını optimize etmeye yönelik yaklaşımlar, faydalarından yararlanmaya devam etmemizi ve hastalara en iyi bakımı sunmamızı sağlamak için kritik öneme sahiptir (1).

Antibiyotik kullanım kalitesinin iyileştirilmesi çalışmalarında ilk basamak, antibiyotik kullanımında mevcut durumun ortaya konulmasıdır. Çalışmalar, hastaneye yatan hastaların % 30-50'sinin antibiyotik tedavisi aldığını göstermektedir. Ancak yatan hastalardaki antibiyotik kullanımının en az % 20- 50'sinin gereksiz olduğu veya endikasyon olsa bile uygulamanın doğru olmadığını bildirmiştir (2)(3)(4). Ne yazık ki çoğu toplumda antibiyotiklerin yanlış kullanımının bir sonucu olan antimikrobiyal direnç (AMD)'in yıkıcı etkisi hafife alınmakta, olumlu kısa vadeli sonuçları ortaya konmakta ve uzun vadeli etkisi ihmal edilmektedir (5). AMD; ciddi hastalıklar, daha uzun süreli hastane yatışları, artan sağlık hizmeti maliyetleri, aşırı yüklenmiş halk sağlığı sistemi, ikinci basamak ilaçlarda daha yüksek maliyetler, tedavi başarısızlıkları ve artan ölüm oranları gibi olumsuz sonuçlara yol açmıştır (6)(7)(8). Mevcut durumda AMD; insanları, hayvanları ve çevre sağlığını etkileyen en büyük küresel halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (9)(10).

Tüm bu nedenlerle, tüm ülkelerin yerel ve ulusal antibiyotik tüketimini izleyecek ve zamana bağlı AMD izleme ve sürveyans sistemleri geliştirecek mekanizmalara sahip olması gerektiği savunulmuştur (11). Son zamanlarda AMD'deki önemli artış ile birlikte antimikrobiyal tüketimde özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde ortalama %65'lik bir artış olmuştur (12)(13).

Ayrıca, COVID-19 salgını sırasında gelişigüzel antibiyotik kullanımının artması, bakteri direncini artıracak ve sonuçta çok daha yüksek oranda morbiditeye ve ölüme yol açacaktır(14). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), "COVID-19 salgınıyla mücadele için artan antibiyotik kullanımının bakteri direncini güçlendireceği ve kriz

sırasında ve sonrasında daha fazla ölüme yol açacağı” konusunda tüm dünyayı uyarmıştır (15).

AMD’yi kontrol edebilmek için akılcı antibiyotik kullanımını destekleyici multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (16). Organizasyonel veya sistem çapında bir sağlık bakım stratejisi olan antimikrobiyal yönetim; antimikrobiallerin gelecekteki etkinliklerini korumak için rasyonel kullanımını teşvik etmek, iyileştirmek, izlemek ve değerlendirmek için tasarlanmıştır (14). Amaç direnç oranlarını azaltarak mevcut antibiyotiklerin etkinliğini korumak ve antibiyotik etkinliğini arttırmaktır. Diğer bir amaç ise ilaç ilişkili maliyetleri azaltmak ve etkin kaynak kullanımı sağlamaktır (17)(18)(1). Antibiyotik etkinliğini koruma hedefi, son on yılda en büyük önemine ulaşmıştır (19)(20).

Kritik hastalarda antibiyotik yönetim programlarının (AYP) enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakımıcılar arasında ortak yaklaşımlarla yapılması, AMD’yi azaltmada ve yoğun bakım enfeksiyonlarının kontrolünde önemlidir (21). Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) giderek artan karbapenem direnci, tedavide son seçenek olan karbapenem grubu (imipenem ve meropenem) antibiyotiklerin hızla kaybedilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle elimizdeki antibiyotiklerin korunması ve kaybedilenlerin yeniden kazanılması büyük önem taşımaktadır. Tüm ilaca dirençli (PDR) bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda alternatif antibiyotik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu durum AYP ‘nin gerekliliğini vurgulayan en güncel örnektir (22). Hastanelerin kendi bakteri florasını ve bu bakterilerin antibiyotik direnç profilini ortaya koymasının yanında, AYP uygulaması direnç gelişimi ile mücadeleye ciddi katkı sağlayacaktır (1). Yukarıda sunulan bilgilerin ışığında bu tez çalışmasında seçilmiş olan bir YBÜ’de yapılan pilot uygulama ile;

a) YBÜ’de yatan hastaların karbapenem başta olmak üzere antibiyotik tüketim miktarının ortaya konulması

b) YBÜ’de izlenen hastalarda saptanan bakterilerin antibakteriyel direnç profilini saptamak,

c) Ortaya çıkan sonuçlarla, daha sonra antibiyotik kullanım kalitesini iyileştirmek için yapılacak faaliyetlere ve alınacak önlemlere kaynak oluşturmak,

d) Uygulanan AYP’nin mortalite, YBÜ kalış süresi, maliyet ve etken profili üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler yarım asırdan uzun bir süredir klinik kullanımda olan uygun kullanıldıklarında hayat kurtarıcı olan ilaçlardır. Tüm ilaçlardan farklı olarak bu ajanlar konağın içindeki patojene yöneliktir. Üçgende ikinci bir canlı ajan yer aldığından, ilaç tedavisi bu patojenin yapısından ve en önemlisi hayatta kalmak için geçirdiği değişikliklerden etkilenir, bu nedenle antimikrobiyal ajanlar makul şekilde kullanılmalıdır(23). Buna karşılık, dünya genelinde antibiyotik kullanımı yıldan yıla artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada hastanede antibiyotik kullanımının, olması gereken ideal uygulamadan çok farklı olduğu gösterilmiştir. Antibiyotiklerin gereksiz ve uygunsuz kullanımının başlıca kötü sonuçları; direnç gelişimi, yayılımı ve süperenfeksiyon, istenmeyen yan etkiler ve ekonomik kayıp olarak özetlenebilir (24).

Dünya çapında 71 ülkenin dahil edildiği 2001-2010 yılları arasını kapsayan bir araştırmada 6 antibiyotik kullanımında %36 oranında artış gözlemlenmiştir. Bu artış karbapenemlerde %45, polimiksinde ise %13 olarak gerçekleşmiştir (25). Ülkemizde 2002 yılında yapılan çok merkezli bir nokta prevelans çalışmasında hastanede yatan hastaların %30'unun antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Bu oran yoğun bakım ünitelerinde %50-80'e çıkmaktadır (26). Tedavisi her zamankinden daha zor olan enfeksiyonlar karşısında kısıtlı kaynak olan antimikrobiyallerin en etkin şekilde nasıl kullanılabileceği çok önemli bir sorundur(27).

2.2. Antibiyotiklerin Tarihi ve Gelişimi:

Enfeksiyon hastalıklarının çağdaş kemoterapisi 1930'lu yıllarda sülfonamidlerin kullanıma girmesiyle başlamıştır (28). Sülfonamidler, penisilinin tedavi amacıyla kullanılmaya başlandığı 1942 yılına kadar tedavide yaygın olarak kullanılmıştır (29). 1928 yılında Sir Aleksander Fleming'in bir rastlantı sonucu bulduğu ve adlandırdığı penisilin ile bir süre Fleming'in kendisi dahil kimse ilgilenmedi. 1940 yılında Oxford Üniversitesi Tıp Okulu'ndan Florey, Chain ve Abraham, penisilinle ilgili çalışmalar yaparak üretim yöntemlerini geliştirdiler ve hayvan deneyleri yaptılar. 1941 yılında streptokok ve stafilokok pnömonisinden ölmek üzere olan bir hasta, penisilin kullanılarak tedavi edildi ve böylece ilk antibiyotik olan penisilinin etkisi kanıtlanmış oldu. Bundan sonra antibakteriyel etkiyi sağlayan

maddeleri saptamak için tüm dünyaya yayılan, iyi organize edilmiş çalışmalar başlatıldı. Penisilinlerin ilk üyesi olan benzil penisilin'in ardından, 1944 yılında aminoglikozid grubunun ilk üyesi olan streptomisin, 1947 yılında polien makrolid grubunun öncüsü olan nistatin, 1948 yılında tetrasiklin grubunun öncüsü olan aureomisin, 1952 yılında makrolid grubunun öncüsü olan eritromisin ve glikopeptid grubunun öncüsü olan vankomisin, 1957 yılında rifamisinlerin öncüsü olan rifamisin SV, 1959 yılında sefalosporinlerin öncüsü olan sefalosporin C, 1961 yılında polimiksinlerin öncüsü olan polimiksin E, 1962 yılında da linkozamidlerin öncüsü olan linkomisin bulunarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Değişik gruplardan olan bütün bu antibiyotikler dar spektrumları, yan etkileri, bakterilerin kolay direnç oluşturmaları ve maliyetleri yönünden eleştirildikçe daha düşük dozlu, daha uzun doz aralıklı, daha az yan etkili, daha kolay ve ucuz elde edilebilen antibiyotikler bulunup geliştirilmiştir (30).

20. yüzyılın sonunda birçok yeni antibiyotik kullanıma girerken mikroorganizmalar da çeşitli yöntemlerle kendilerini bu ilaçlara karşı savunmuş ve hastalık oluşturmaya devam etmiştir. Mikroorganizmaların sürekli olarak geliştirdikleri direnç mekanizmaları kullanılan antibiyotikleri etkisiz hale getirdikçe yeni antibiyotikler bulunmuş, var olanlar geliştirilmiş, tıp hep bir adım önde olma çabasını sürdürmüştür (31). Tablo 2.1.' de antibiyotik gelişimine karşı etken direnç gelişimi gösterilmiştir.

Gram negatif bakterilerdeki özellikle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) direnci nedeni ile 1985 yılından itibaren karbapenemler klinik kullanıma girmiştir. Ancak 1990'lı yıllarda antibiyotiklere çok kolay direnç geliştirdikleri bilinen non-fermentatif gram negatif basiller (GNB) de ilk metallo beta laktamaz varyantları olan enzimler saptanmaya başlamıştır (32).

Tablo 2.1. Antibiyotik gelişimi ve etken direnç gelişiminin kronolojik dağılımı

Kullanım Onayı	Çıkış Yılı	Dirençli Mikroorganizmanın tanımlanması	Belirlenen Yıl
Penisilin	1941	Penisiline dirençli <i>S.aureus</i> Penisiline dirençli <i>S.pneumoniae</i> Penisilinaz üreten <i>N.gonorrhoeae</i>	1942 1967 1976
Vankomisin	1958	Plazmid aracılı VR <i>E.faecium</i> VRSA	1988 2002
Metisilin	1960	MRSA	1960
Genişlemiş spekturumlu sefalosporinler	1980	GSBL <i>E.coli</i>	1983
Azitromisin	1980	Aziromisin dirençli <i>N.gonorrhoeae</i>	2011
İmipenem	1985	KPC üreten <i>K.pneumoniae</i>	1996
Siprofloksasin	1987	Siprofloksasin dirençli <i>N.gonorrhoeae</i>	2007
Daptomisin	2003	Daptomisin dirençli <i>S.aureus</i>	2004
Seftazidim Avibaktam	2015	Seftazidim avibaktam dirençli KPC üreten <i>K.pneumoniae</i>	2015

Antimikrobiyal dirençli organizmaların ortaya çıkışı hızlanırken yeni ilaç geliştirme hızı buna ayak uyduramamıştır (27). 1983-1987 dönemine göre 1998-2002 döneminde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan yeni antibakteriyel sayısında %56 azalma mevcuttur. (33) Son 30 yılda yalnızca üç yeni antibiyotiğin FDA onayı alması, ilaç geliştirme hızının önemli ölçüde yavaşladığını göstermektedir (34).

2.3. Antibiyotiklerin Etki Mekanizması

Klinik tedavide kullanılabilmesi için bir antimikrobiyal ajanın mikroorganizmaya zarar verirken konağa zarar vermemesi gerekmektedir. Buna seçici toksik etki adı verilir. Özetle; bakteriler üzerinde etkili olan ajan, konak tarafından iyi tolere edilebilen düzeylerde olmalıdır (35).

Günümüzde klinik tedavide kullanılan pek çok antimikrobiyal ilaç bulunmaktadır. Antibiyotikler farklı şekillerde sınıflandırılabilirler; etki

mekanizmalarına göre beş sınıfta değerlendirmek mümkündür; Tablo 2.2.'de etki mekanizmasına göre antibiyotikler gösterilmiştir.

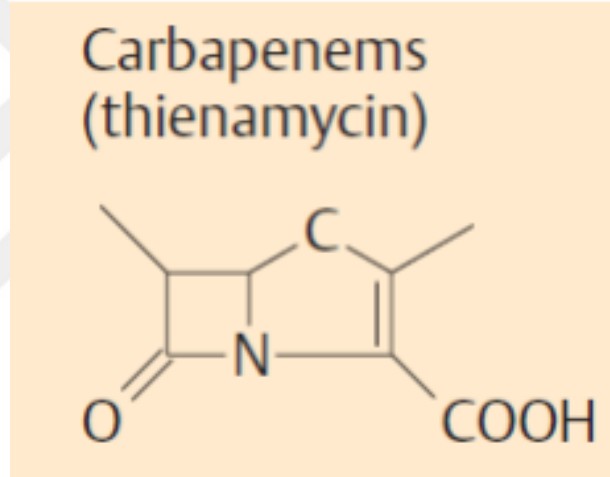
- 1.Hücre duvar biyosentezini engelleyenler
- 2.Protein sentezini engelleyenler
- 3.Nükleik asit (DNA, RNA) sentezini veya yapısını etkileyenler
- 4.Folik asit biyosentezini engelleyenler
- 5.Hücre zarının işlevini bozanlar olarak 5 genel gruba ayrılır.

Tablo 2.2. Etki mekanizmasına göre antibiyotikler

Etki Mekanizmasına göre Antibiyotikler	
Antibiyotikler	Hedef
Hücre Duvarı Beta-laktamlar: Penisilin,sefalosporin,monobaktam,karbapenem Glikopeptidler: Vankomisin, teikoplanin	Transpeptidazlar (PBP) Peptidoglikan ve lipid 2'deki D-alanil-Dalanin terminal dipeptidi
Protein Sentezi Makrolidler: Eritromisin, klaritromisin, azitromisin vb Tetrasiklinler: Tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin vb Aminoglikozidler: Amikasin, gentamisin, tobramisin vb Oksazolidinonlar: Linezolid	Ribozomal peptidil transferaz 30S alt ünite 30S alt ünite Başlangıç kompleksi oluşumu
DNA-RNA Replikasyonu Kinolonlar: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin vb Rifampin: Rifampisin	DNA giraz RNA polimeraz
Folik Asit Biyosentezi Sülfonamidler Trimetoprim	Dihidropteroat sentaz enzimi Dihidrofolat redüktaz enzimi
Hücre Zarı İşlevini Bozanlar Peptid antibiyotikler: Polimiksin B/E, poliyenler Lipoglikopeptid Daptomisin	Anyonik fosfolipidler (Lipid A) Hücre zarı

2.3.1. Karbapenemler

Günümüzde mevcut antibiyotikler içinde en geniş etki alanına sahip olan gruptur (36). Birçok gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik bakteriye karşı in vitro aktiviteye sahiptirler.(37). Karbapenemler tüm beta-laktamlar gibi bir beta-laktam halkası içermelerine rağmen, 6. pozisyonda trans bağlantılı bir hidroksietil yan zinciri varlığı ile diğer beta-laktamlardan ayrılırlar (Şekil 2.1.). Bu yapısal özellikleri nedeni ile karbapenemler, metallo-beta-laktamazlar dışındaki beta-laktamaz enzimlerine son derece dayanıklıdır (38). Karbapenemler, gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin PBP1 ve PBP2'lerine bağlanıp, hücre uzaması ve lizisine neden olurlar (36). Bu grup içerisinde klinik kullanımda olanlar; *Streptomyces cattleya* türlerince üretilen tiyenamisinin semisentetik türevi olan imipenem, daha sonra kullanıma giren meropenem ve ertapenemdir (39).



Şekil 2.1. Karbapenem yapısı

Bu grup antibiyotiklerin sınıflaması Tablo 2.3.'de verilmiştir. Birinci grup karbapenemler olan ertapenem ve panipenem özellikle toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ikinci grup karbapenemler ise güçlü nonfermantatif etkinlikleri nedeniyle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Üçüncü grup karbapenem olan tomopenem, razupenem ise ikinci grubun etkinliğine ek olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a karşı da aktivite göstermektedir (40).

Tablo 2.3. Karbapenemlerin sınıflandırılması ve etki mekanizmaları

Karbapenem grubu	Etki spektrumu
Grup 1 Ertapenem, Panipenem, Tebipenem	GSBL
Grup 2 İmipenem, Meropenem, Doripenem, Biapenem	Non-fermantatif bakteriler
Grup 3 Tomopenem, Razupenem	Non-fermantatif bakteriler ve anti-MRSA

Meropenem, imipenemin aksine insan böbrek dehidropeptidaz-I (DHP-1) enzimine karşı çok yüksek stabilite gösterir. Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı son derece etkilidir. İmipenem ve meropenemin başlıca hedefi PBP2'dir. Ancak meropenem, *Pseudomonas aeruginosa* ve *E. coli*'nin PBP2 ve PBP3'üne daha büyük bir afinite gösterir. Meropenem, stafilokoklara ait enzimler ve GNB'deki karbapenemazlar dışında diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem gram pozitif (GP) organizmalara karşı daha etkili gözükürken, meropenem GN'lere özellikle de *P. aeruginosa*'ya daha etkilidir (41).

2011 yılında Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık/ dirençlilik sınır değerleri, imipenem, meropenem ve ertapenem için dört kat düşürülmüştür. Bu değişiklik, 2010 yılında daha yüksek olan sınır değerlerinde tespit edilmeyen karbapenem direnç mekanizmalarını da kapsamı için yapılmıştır. Tablo 2.4.'de Avrupa Duyarlılık Testler Komitesi (EUCAST) ve CLSI'da bildirilen karbapenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sınır değeri verilmiştir.

Tablo 2.4. Karbapenemlerin EUCAST VE CLSI'a göre belirlenen dirençlilik/duyarlılık MİK değerleri

Karbapenemler	EUCAST					CLSI		
	MİK (mg/L)		Disk İçeriği (µg)	Zon Çapı (mm)		MİK (mg/L)		
	Duyarlı	Dirençli		Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Ertapenem	≤0.5	>1	10	≥25	<22	≤0.25	0.5	≥1
İmipenem	≤2	>8	10	≥22	<16	≤1	2	≥4
Meropenem	≤2	>8	10	≥22	<16	≤1	2	≥4

2.4. Antibiyotik Direncinin Mekanizmaları

Günümüzde antibiyotiklerin düzensiz kullanımının artması, YBÜ’lerde yatan ve immun sistemi bozulmuş hasta sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Direnç sorununun daha yoğun olarak yaşandığı yerler antibiyotik kullanımının daha yoğun olması nedeni ile hastanelerdir. Ülkemizde hastanelerde en sık direnç sorunu yaşanan mikroorganizmalar; *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K.pneumoniae*, *E. coli*, *S.aureus* ve enterokoklardır (42). Bakterilerin antibiyotiklere direnci çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.

Mikroorganizmanın yapısal özelliklerine bağlı olarak antimikrobiyal ajana karşı dirençli olması intrinsik (yapısal) direnç olarak tanımlanır. Örneğin; GN’ler vankomisin ve metisiline, enterokoklar sefalosporinlere, fakültatif anaerob mikroorganizmalar aminoglikozidlere hücresel özelliklerinden dolayı intrinsik dirençlidir. Kazanılmış direnç, düzenleyici genlerdeki mutasyonlar veya yeni DNA edinimi ya da bu ikisinin kombinasyonu ile oluşmaktadır (43).

Antibiyotik direnci, bakterilerde en az sekiz farklı mekanizma ile tanımlanmıştır, Tablo 2.5.’de verilmiştir(44).

Tablo 2.5. Antibiyotik gruplarına gelişen direnç mekanizmaları(44)

Mekanizma	B-laktam	AG	Sülfonamid	Tetrasiklin	Trimetoprim	Kinolon	Tigesiklin
Enzimatik Değişiklik	+++	+++	-	-	-	+	-
Membran Geçirgenlik Azalması	+(GN)	+(GN)	-	+(GN)	+(GN)	+(GN)	+
Aktif Atım Pompası	+	+	-	+++	-	+	+
Hedef Bölgede Değişiklik	++	++	++	+(H.pylori)	+++	+++	-
Hedef Bölgenin Korunması	-	-	-	++	-	+	-
Hedefin Aşırı Üretimi	-	-	++	-	++	-	-
Metabolik Yolun Değişimi	-	-	+	-	+	-	-
Antibiyotik Bağlama	-	-	-	-	-	-	-

AG: Aminoglikozid

2.4.1. Beta Laktam Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Beta laktam antibiyotikler, hücre duvar sentezinin transpeptidasyon basamağını katalizleyen penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe ederler ve bakteri lizisine sebep olur. Bu antibiyotiklere direnç 3 farklı yolla meydana gelebilmektedir (45).

- 1- PBP’lerde oluşan değişiklikler ile antibiyotiğin bağlanmasının engellenmesi
- 2- Dış membran proteinlerinin (OMP) ekspresyonunda azalma veya atım pompaları ile ilacın hücre içine girişinin engellenmesi
- 3- Beta laktamaz enzimleri ile inaktivasyon

GN’lerde üç yolla da direnç gelişirken, GP mikroorganizmalarda dış membran olmadığı için PBP aracılığıyla ya da enzim ile inaktivasyon sonucu direnç gelişmektedir (45).

2.4.1.1 Beta Laktamazlar

Beta laktamazlar, beta laktam halkasındaki amid bağına parçalayarak penisilinleri, sefalosporinleri ve diğer beta laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirirler. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genler ile sentezlenirler(46). Günümüze kadar tanımlanmış 2770 beta laktamaz mevcuttur (47).

İki şekilde sınıflandırılırlar. Ambler ve Busch- Jacoby- Medeiros sınıflaması olarak gruplara ayrılmışlardır. Ambler sınıflaması, moleküler sınıflama olup aminoasit dizimine göre oluşturulur. A, B, C ve D olmak üzere dört grup vardır. A, C ve D grubu beta laktamazlarda aktif bölgede serin, B grubu beta laktamazlarda aktif bölgede çinko (Zn) enzimi bulunmaktadır.

A grubu enzimlerin içinde en yaygın olanı SHV-1 ve TEM-1’dir. Yaygın olarak GNB’lerde (*E.coli* ve *K.pneumoniae*) ve *S.aureus*’ta görülür. B grubu enzimler penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri hidrolize ederler. Metallo beta laktamazlar (MBL), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus fragilis*, *Aeromonas* ve *Legionella* spp.’de bulunurlar (48). C grubu enzimler, kromozal AmpC geniyle taşınmaları nedeniyle AmpC enzimleri olarak da adlandırılırlar, genellikle sefalosporinazlardır. *Enterobacter*, *Serratia* ve *Morganella* türlerinde geniş spektrumlu sefalosporin direncinden sorumludurlar. D grubu enzimlerin aktif

bölgesinde serin mevcuttur. Oksasilinleri hidrolize eden enzimlerdir. OXA enzimleri, bu grupta yer alır(49).

AmpC beta laktamazlar, penisilin, geniş spektrumlu antibiyotikler, oksimino beta laktamlar, ve sefamisinlere direnci sağlayan enzimler olup genellikle kromozomaldır. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar. GNB'lerde AmpC üretimi normalde baskılanmıştır. Ancak, beta laktam antibiyotik varlığında *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *M. organii*, *Providencia* spp. ve *P. aeruginosa*'da indüklenebilir AmpC enzimlerinin kontrolü ile üretimde geçici artış olabilir. Bu türlerde kalıcı aşırı üretime neden olan, AmpD gen lokusunda spontan mutasyon olmadıkça, AmpC beta laktamaz üretimi antibiyotik kesildiği zaman eski seviyelerine düşmektedir(44).

Betalaktamazların diğer sınıflandırması Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasıdır. 2009 yılında güncelleme yapılarak gruplar yeniden düzenlenmiş ve Bush-Jacoby sınıflandırılması olarak adlandırılmıştır(50). Tablo 2.6.'da Bush-Jacoby sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Beta laktamazların Bush-Jacoby sınıflandırılmasına grupları(50)

Bush-Jacoby (2009)	Bush-Jacoby- Medeiros (1995)	Moleküler Sınıf	Ayırt edici alt tabaka	İnhibisyon		Belirleyici Özelliği	Temsilci Enzim
				CA/ TZB	EDT A		
1	1	C	SS	-	-	SS (sefamisin) hidrolizi, Benzilpenisilinden daha iyidir.	<i>E.coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1 MIR-1
1e	NI	C	SS	-	-	Seftazidim ve diğer oksimino beta laktamazlara hidrolizi artmıştır	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	+	-	Penisilinin hidrolizi sefalosporinlerden daha iyidir.	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, SS	+	-	Benzilpenisilin ve sefalosporinin benzer hidrolizi	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	+	-	Oksiimino-beta laktam artması hidroliz (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	-	-	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama karşı direnç	TEM-30, SHV-10

2ber	NI	A	Geniş spektrumlu sefalosporin, monobaktam	-	-	Oksiimino-beta laktamlarla klavulanik asit sulbaktam ve tazobaktam kombinasyonlarına artmış direnç	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilin	+	-	Karbenisilin hidrolizi artmıştır	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Karbenisilin Sefepim	+	-	Karbenisilin, sefepim ve Sefpirom hidrolizi artmıştır	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	+, -	-	Kloksasilin veya oksasilin hidrolizi artmış	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Geniş spektrumlu SS	+, -	-	Kloksasilin veya oksasilin ve oksiimino-Beta laktamların hidrolizi	OXA-11 OXA-15
2df	NI	D	Karbapenem	+, -	-	Kloksasilin veya oksasilin ve karbapenemlerin hidrolizi	OXA-23 OXA-48
2e	2e	A	Genişlemiş spektrumlu SS	+	-	Sefalosporinle hidroliz olur. Klavulanik asitle inhibe olur, aztreonamla inhibe olmaz.	CepA
2f	2f	A	Karbapenem	+, -	-	Oksiimino-β-laktamlar, sefamisinler, karbapenemlerin hidrolizi artmıştır	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1) B (B3)	Karbapenem	-	+	Geniş spektrumlu Karbapenemlerin hidrolizi monobaktamlar değil	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Karbapenem	-	+	Karbapenemleri öncelikle hidroliz eder	CphA, Sfh-1
NI	4	Bilinmeyen	Bilinmeyen				

CA, Klavulanik Asit; TZB, Tazobaktam; NI, bilinmeyen, SS:Sefalosporin

2.4.1.2. Karbapenemazlar

Karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip beta-laktam sınıfı olan karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenemden birini, belirgin şekilde hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenemlere değil, diğer beta-laktam ajanlara da etkilidir. Bu nedenle sadece karbapenem grubu beta-laktam ajanlara afinitesi diğer beta-laktamlara kıyasla daha fazla olan metallo-enzimler “karbapenemaz” olarak adlandırılmaktadır (51). Karbapenemleri hidrolize eden karbapenemazlar, karbapenem kullanımına paralel olarak son yıllarda artan oranlarda bildirilmektedir. Karbapenemazlar doğal olarak bulunan kromozomal kaynaklı (intrinsik) ya da kazanılmış (ekstrinsik) olabilirler (52). Kromozomal karbapenemazlar; *S. maltophilia*, *Aeromonas* spp., *Flavobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* gibi bazı bakterilerde saptanmış olup kromozom kontrolünde olmaları nedeni ile oluşturdukları direnç sınırlı

kalmıştır. Ancak son yıllarda plazmid kontrolünde olan karbapenemazların ortaya çıkması artık bu durumu değiştirmeye başlamıştır. Özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.’de ve daha nadir olmak üzere *Klebsiella* spp. ve *S.marcescens*’de bildirilmiş olan bu enzimler son yıllarda çeşitli ülkelerden artan sıklıkta bildirilmektedir (53). Kazanılmış karbapenemazlar karbapenemlerin yanında diğer beta-laktam grubu antibiyotikleri de hidroliz edebilme özelliklerine sahiptirler. Ambler sınıf A, B ve D betalaktamaz üyesidirler (51). Sınıf A karbapenemazları “*Serratia marcescens* enzyme” (SME), “not metalloenzyme carbapenemase” (NMC), “imipenem-hydrolyzing beta-lactamase” (IMI), “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase” (KPC) ve GES enzimleri oluştururlar. Sınıf B karbapenemazları IPM, “Verona integron–encoded metallo-beta-lactamase” (VIM), “German imipenemase” (GIM), “Sao Paulo MBL” (SPM), SIM ve “New Delhi metallo-beta-laktamaz” (NDM 1) enzimleri, sınıf D karbapenemazları ise oksasiline hidroliz eden “Oxacillin hydrolyzing”(OXA) enzimleri oluştururlar (54). Karbapenemaz enzimlerinden bazılarının moleküler sınıf ve fonksiyonel gruplarına göre substrat, hidroliz ve inhibisyon profilleri Tablo 2.7.’de görülmektedir (54).

Tablo 2.7. Karbapenemazların substrat ve inhibisyon profilleri (54)

Moleküler sınıf	Fonksiyonel grup	Enzim	Hidroliz Profilleri				İnhibisyon Profilleri	
			Pen.	Geniş spekt. SS	AZT	Karbap	EDTA	Klavulanik asit
A	2f	NMC	+	+	+	+	-	+
		IMI	+	+	+	+	-	+
		SME	+	±	+	+	-	+
		KPC	+	+	+	+	-	-
		GES	+	+	-	±	-	+
B	3	IPM	+	+	-	+	+	-
		VIM	+	+	-	+	+	-
		GIM	+	+	-	+	+	-
		SPM	+	+	-	+	+	-
D	2d	OXA	+	±	-	±	-	±

Bunların hidrolitik mekanizmaları, sınıf A beta-laktamazların Ambler numaralandırma sistemine göre aktif bölgesinde pozisyon 70’de bir serine gereksinim gösterir (55). Fonksiyonel 2f subgrubunda yer alan beta-laktamazlar, karbapenem,

sefalosporinler, penisilin ve aztreonam olmak üzere tüm beta-laktam antibiyotikleri hidroliz ederler. Tazobaktam ve klavulanik asit ile inhibe olurlar.

2.4.1.2.1. Kromozomla kodlanan enzimler

Kromozomal grup 2f beta laktamazları eksprese eden suşlar, karbapenem direnci ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin duyarlılıklarına göre ayrımları yapılabilir. İlk olarak SME-1 1982’de İngiltere’de iki *S.marcescens*’te tespit edilmiştir. SME-1 beta-laktamazı ile bununla hemen hemen özdeş SME-2 ve SME-3 ABD’nin pek çok yerinden sporadik olarak bildirilmiştir (51). SME üreten *S. marcescens* ile oluşan enfeksiyonlar tek ya da en fazla 19 izolatlık küçük kümeler olarak saptanmıştır (53). NMC ve IMI enzimleri ABD, Fransa ve Arjantin’de *E.cloacae* izolatlarında nadir olarak tespit edilmişlerdir (56). Bu 3 beta-laktamaz genleri kromozomal olarak kodlanırlar ve hareketli elemanlar ile kodlandığına dair kanıt olmadığından nadiren görülürler. Oysa yakın zamanlarda ABD nehirlerinden izole edilen *Enterobacter absuriae* ve Çin’den izole edilen bir *E.cloacae*’da IMI-2 beta-laktamazının plazmidler ile kodlandığı bulunmuştur (55). Saflaştırılmış SME, NMC ve IMI enzimlerinin biyokimyasal özellikleri, bunların karbapenem, aztreonam, dar spektrumlu sefalosporin ve penisilinleri içeren geniş hidroliz spektrumlarını ortaya çıkarmıştır. İmipenem hidrolizi kolayca ölçülebilmıştır. Beta-laktam antibiyotiklerin tümünde hidroliz tespit edilirken, sefoksitin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin hidrolizinin zayıf olduğu, sefotaksim seftazidimden daha hızlı hidroliz olduğu tespit edilmiştir. Bu kromozomal beta-laktamazlar imipenem ve sefoksitin ile indüklenebilirler (51). Aktif bölgenin yakınında pozisyon 69 ve 238 arasındaki disülfid bağlar Sınıf A karbapenemazların ortak özelliğidir. Disülfid bağları sadece imipenem hidrolizi için değil, enzimin yapısal olarak stabilizasyonu için gerekli olduğunu düşündüren hidrolitik aktivite için de gereklidir (57).

2.4.1.2.2. Plazmidle kodlanan enzimler

GES ve “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase” KPC ’yi diğer alt grup 2f enzimlerinden ayıran iki özellik vardır. Bunlar KPC enzimlerinin plazmidlerle taşınmaları ve substrat hidroliz spektrumlarının sefotaksim gibi aminothiazoloksim sefalosporinleri içermeleridir. KPC beta-laktamazlar özellikle *K.pneumoniae*’da sık olmakla birlikte *E.cloacae*, *C.freundii*, *E.coli* ve *Salmonella* spp.’de bildirilmiştir (58). KPC ailesinin ilk üyesi KPC 1, 1996 yılında Kuzey Carolina’da (A.B.D.) saptanmıştır.

KPC 1'in keşfinden sonra KPC 2, KPC 3 enzimleri sırası ile A.B.D.'nin Maryland ve New York şehirlerinden bildirildikten sonra KPC tipi enzimler hızla dünya genelinde görülmeye başlamıştır (58). KPC karbapenemazlar plazmidlerde olduğundan, yayılması için büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle direnç determinantlarını toplama transfer etme kabiliyeti ile ünlü olan *K.pneumoniae*'da daha sıklıkla bulunmaktadır. Buna ek olarak klonal yayılımında çeşitli salgın hastalıkların, epidemik noktalarda bu organizmanın enfeksiyon kontrolünün zor olduğu görülmüştür (59)(60)(61). Penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem olmak üzere tüm beta-laktamlara direnç yolu açabilirler. Sınıf A olmasına rağmen klavulanik asit ile inhibe olmazlar, boronik asit ile inhibe olurlar (53). KPC tip karbapenemazların birkaç nedenden dolayı tespit edilmeleri zordur. Birincisi GSBL ve AmpC beta-laktamazlar ile birlikte porin değişiklikleri veya kaybindan dolayı membran geçirgenliğinin azalması, ikincisi imipenemin MİK inokulum yoğunluğundan önemli derecede etkilenmesi, düşük inokulumun KPC üreten organizmalarda imipenem için duyarlı MİK değerlerine neden olurken, yüksek inokulumun imipenem ve meropenemin MİK düzeylerinde yükselmeye neden olması, üçüncüsü ise KPC sonuçlarının otomatize sistemler, mikrobrot dilüsyon ve E-test metodları arasında tutarsız sonuçlar vermesidir. Bu nedenlerden dolayı rutin laboratuvar testlerinde KPC taşıyan suşlar her zaman dirençli olarak saptanmayabilir (54).

2.4.1.2.3 Kromozomal Olarak Kodlanmış Metallo-betalaktamazlar

Kromozomal olarak kodlanmış MBL enzimlerinin önemli özellikleri indüklenebilir özellikte olmalarıdır. Genelde doğada bulunan bazı bakteriler, aynı zamanda MBL enzimi de taşımaktadırlar. Bu enzimleri taşıyan çoğu bakteriler genellikle beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir ya da direnç kazanabilir. Bu bakterilerin çoğu fırsatçı patojenler olup *S. maltophilia* ve *B. anthracis* dışında nadiren ciddi enfeksiyonlara neden olurlar. Kromozomal olarak MBL kodlayan bakteriler arasında; *Bacillus cereus* (BC2), *Bacillus anthracis*, *S. maltophilia* (L1), *A. hydrophilia* (CphA) ve *Serratia fonticola* (SFH-1) sayılabilir (62)(63)(64)(65)(66). Kromozomal kökenli bu enzimler genellikle serin beta-laktamaz enzimleri ile bir arada bulunurlar. Örneğin beta-laktam antibiyotik tedavisi sırasında *S. maltophilia*'daki indüklenebilir L1 MBL enzimi ile birlikte, klas A kromozomal enzim L2'de sentezlenebilmektedir. Bu derepresyon olayı genellikle in vivo beta-laktam tedavisi altında iken $1/10^5$ - 10^7 sıklıkta oluşabilir (67).

2.4.1.2.4 Aktarılabılır Metallo-betalaktamazlar

IMP ilk olarak Japonya’da 1988 yılında *P.aeruginosa* GN 17203 suşunda bulunmasıyla konjugatif bir plazmidle taşınan MBL geni olarak tanımlanmıştır (68). Bu izolatın imipenem MİK değeri 50 µg/ml olarak tesbit edilmiş ve geniş spektrumlu sefalosporinlere de (örneğin seftazidim MİK >400 µg/ml) dirençli olduğu bildirilmiştir. Japonya’da 1991 yılında üriner sistem enfeksiyonu olan hastadan izole edilen *S.marcescens* Tn9106 suşunda birebir aynı gen bulunmuştur (69). Daha sonra Japonya’nın çeşitli bölgelerinden aynı geni taşıyan farklı izolatlar bildirilmiştir. Saptanan tüm enzimlerin aynı aminoasit yapısına sahip olduğu belirlenmiş ve beta-laktam ajanlarla birlikte imipenemi hidrolize etme özelliğinden dolayı bu enzime IMP-1 adı verilmiştir (70). *Shigella flexneri*, *S.marcescens*, *P.aeruginosa* ve *Alcaligenes* spp. izolatlarında MBL enzimi varlığı araştırılırken Japonya’da IMP-1’in 3 minör varyantı, IMP-3, IMP-6 ve IMP-10 tanımlanmıştır. Genetik ve kinetik çalışmalarda 169’uncu pozisyondaki serin yerine glisin geçmesinin penisiline karşı aktivitede bir azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. IMP-6’da izlenen bu aynı amino asit değişikliği, sadece penisilin G ve piperasiline karşı düşük aktivite göstermemiş, aynı zamanda, IMP-1’in aksine, imipenemle kıyaslandığında daha yüksek seviyede meropenem hidrolizi göstermiştir (71). VIM “Verona integron–encoded metallo-beta-lactamase” kazanılan MBL’ların ikinci dominant grubunu oluşturan enzimlerdir. VIM 1 ilk olarak 1997 yılında İtalya’da bir *P.aeruginosa* izolatında tanımlanmıştır. Bu izolatın imipenem için MİK değeri >128µg/ml iken ayrıca piperasilin, seftazidim, meropenem ve aztreonam gibi beta-laktamlara da dirençli bulunmuştur. Ek olarak, VIM 1 İtalya’da nozokomiyal enfeksiyon kaynağı olup, *Pseudomonas putida* izolatlarında da tespit edilmesi çevresel izolatların MBL’lerin kaynağı ya da en azından vektörleri olduğu görüşünü desteklemiştir (72). VIM 1 ayrıca Yunanistan’da *E.coli* ve birkaç *K.pneumoniae* izolatında tespit edilmiştir (73). VIM 2 ilk olarak Fransa’da 1996 yılında nötropenik bir hastanın kan kültüründe *P.aeruginosa* izolatında tanımlanmıştır (74). Bu izolat, seftazidim, sefepim ve imipenem gibi birçok beta-laktama dirençli iken aztreonama duyarlı bulunmuştur. Daha sonra Marsilya-Fransa’da 1995-1999 yılları arasında 10 ayrı VIM 2 pozitif *P.aeruginosa* izolatı tanımlanmıştır. VIM 1’den 5 amino asit değişikliği ile ayrılan VIM 5 ise, ilk olarak Ankara-Türkiye’de *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izolatlarında izole edilmiştir (75). VIM 5’in tanımlanması *P.aeruginosa* izolatı aztreonam dahil bütün beta-laktamlara

dirençli bulunmuştur (75). VIM ve IMP dünya çapında tespit edilmeye devam etmektedir (54). NDM 1 MBL geni taşıyan *Enterobacteriaceae* izolatları ilk olarak 2009 yılında *K.pneumoniae* kaynaklı bir enfeksiyon sebebiyle hospitalize edilmiş bir hastada Hindistan’da tanımlanmıştır (76). NDM 1 plazmidle kodlanır ve karbapenemlere %90’ın üzerinde direnç gösterebilir. *E.coli* ve *Klebsiella* türleri dışında *C. freundii*, *M.morganii* ve *E.cloacae* gibi enterobakterilerin diğer üyelerinde de bildirilmiştir (77).

2.4.1.2.5 Sınıf D Serin Karbapenemazlar;

OXA beta-laktamazlar en sık plazmidle kodlanan betalaktamaz ailelerinden birini temsil etmektedirler. Bunlar genel olarak klavulanik asit ve EDTA ile iyi inhibe olmazlar ve amino asit dizilerinin büyük oranda değişken olduğu bilinir (54). Oksasilinaz tipi beta-laktamazların kaynağının, doğada bulunan karbapenem benzeri doğal ürünler sentezleyen, toprakta yaşayan *Streptomycess cattleya*’ya karşı bakterilerde doğal direnç olarak kromozomal genler şeklinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sınıf D OXA beta-laktamazların moleküler ayrımı yapıldığında diğer serin betalaktamazlardan farklı bir sınıfta yer alırlar. Sınıf D beta-laktamazlar izoksazolil penisilin olan oksasilini diğer penisilinlerden daha hızlı hidrolize ettikleri için oksasilinazlar diye isimlendirilirler. OXA tipi karbapenemazların substrat özgüllükleri geniştir. Penisilinleri (benzil penisilin, ampisilin, piperasilin, tikarsilin) ve dar spektrumlu sefalosporinleri (sefalotin ve sefaloridin) etkili bir şekilde hidrolize ederken, geniş spektrumlu beta-laktamazları (seftazidim, sefotaksim) ve aztreonamı çok az hidrolize eder ya da hiç hidrolize etmezler (51). Klinik örneklerden izole edilen oksasilinazlar plazmidlerde bulunur. OXA tipi karbapenemazlardan ise *A.baumannii*’deki OXA 23, OXA 40, OXA 58 geni ve *K.pneumoniae*’daki OXA 48 geni plazmid üzerinde bulunur. Şu anda 102 benzersiz OXA sekansı belirlenmiş, bunların 9’u GSBL ve en az 37’si karbapenamaz olarak kabul edilmiştir. İlk karbapenamaz aktivitesi olan OXA beta-laktamaz 1993’te Paton ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Enzim İskoçya’da bir hastadan 1985’te izole edilen çoklu dirençli *A.baumannii*’den elde edilmiştir. Biyokimyasal karakteri EDTA ve klavulanik asitle zayıf inhibe olan beta-laktamazlardır. İmipenem hidrolizi spektrofotometrik olarak ölçülememiş, fakat mikrobiyolojik yöntemlerle kolayca belirlenmiştir. Bu enzim ARI-1 (imipeneme dirençli *Acinetobacter*) olarak tayin edilmiş, büyük bir plazmid üzerinde olduğu gösterilmiş ve daha sonra OXA 23 olarak isimlendirilmiştir (78). OXA

karbapenemazların büyük çoğunluğu fırsatçı GN patojen *A.baumannii*'de tespit edilmiştir. 1998'den bu yana karbapenem hidroliz eden beta-laktamazlar dünyanın her yerinde klinik izolatlardan elde edilen *Acinetobacter* suşlarında tespit edilmektedir (79). Dünya çapında OXA oluşturan *Acinetobacter* suşlarında ciddi bir artış görülmesine rağmen OXA 48 ilk defa Türkiye'de bir *K.pneumoniae* izolatında bulunmuştur (52). *P.aeruginosa*'da bulunan OXA 50 benzeri enzimler 7. grubu oluşturmaktadır ve aralarında pox-B enzimleri adı verilen bir enzim grubu da bulunmaktadır. Pox-B oksasilinazların *P.aeruginosa*'nın birçok suşunda kromozomal olarak bulunduğu gösterilmiştir ve bu türlerde doğal olarak bulunan beta-laktam direncinin bir parçası olabileceği düşünülmektedir (80). OXA beta-laktamazların amino asit sekanslarında geniş bir oranda varyasyonlar bulunmaktadır. Karbapenemi hidroliz aktivitesi bulunan gruplar arasında % 40- 70 arası amino asit benzerlikleri bulunduğu gözlenmiştir. Karbapenem hidroliz aktivitesi bulunmayan OXA beta-laktamazlarda ise amino asit benzerliklerinin %18'e kadar azaldığı görülmüştür. Sınıf D oksasilinaz ailesinin de karbapenem hidrolizi zayıftır. Karbapenem direnci, OXA tipi karbapenemazların yanı sıra bununla kombine porin kaybı veya AdeABL eflüks pompasının aşırı ekspresyonu gibi sekonder direnç mekanizmalarına da bağlıdır (51).

- **OXA 48 beta-laktamazı**

OXA 48 doğadaki rezervuarlarının su kaynaklı bir GN olan *Shewanella oneidensis* olduğu gösterilmiştir. *Enterobacteriaceae*'da ilk defa kromozom tarafından kodlanan oksasilinaz, *P.mirabilis*' te OXA 23 geninin bulunmasıyla ortaya konmuştur. Daha sonra OXA 48 geni de ilk defa 2001 yılında Türkiye'de *K.pneumoniae* izolatında bulunmuştur (81). Bu suşun test edilen bütün beta-laktamlara, aminoglikozidlere, kloramfenikol, nalidiksik asit, rifampin ve sülfonamidlere dirençli olduğu saptanmıştır (52). Yapılan çalışmalarda OXA 48 betalaktamazın dar bir hidroliz profili olduğu, penisilinleri, sefalotin, imipenem ve daha düşük bir oranda da sefotaksim, seftazidim, sefepim ve sefpiromu içerdiği gösterilmiştir. OXA 48 klavulonik asit, tazobaktam ve sulbaktam ile zayıf bir şekilde inhibe olmaktadır. Ancak diğer oksasilinazlarda sık görülen bir özellik olarak OXA 48'in de NaCl ile inhibisyon gösterdiği gözlemlenmiştir (82). OXA 48 beta-laktamazının diğer karbapenem hidrolize eden oksasilinazlardan çok daha yüksek bir ölçüde, neredeyse KPC 1 enzimine yakın bir seviyede karbapenemleri hidrolize ettiği saptanmıştır (83). Üreidopenisilinlere (piperasilin) duyarlılık değişkendir. Sadece OXA 40 ve OXA 48 bu ilaca direnç sağlar

(51). OXA 48 üreten *K.pneumoniae* karbapenemlere yüksek düzeyde direnç sağlar. (MİK=64 mg/L)

2.4.2. Aminoglikozid Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması:

Aminoglikozid direnci, çoğunlukla plazmid üzerinde ya da kromozom üzerindeki genlerle kodlanan ve aminoglikozidlerin amino ya da hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştiren enzimlerle gerçekleşir. Değişim sonucu aminoglikozid molekülü ribozomlara iyi bağlanamadığından bakteri aminoglikozide direnç göstermektedir. Aminoglikozid değiştirici enzimler; N-asetilasyon, O-nukleotidasyon ve O-fosforilasyon yaparak etki gösterirler (84).

Aminoglikozidlere karşı kromozomal mutasyonlar sonucunda membrandaki geçirgenliğin azalması ile oluşan direnç en sık olarak *P. aeruginosa* suşlarında tespit edilmektedir. Bu tip dirençte, direnç düzeyinin yüksek olmamasına rağmen tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşmaktadır (85).

Aminoglikozid antibiyotiklere karşı gelişen ribozomal direnç, bu antibiyotiklerin bakteri hücreindeki hedefleri olan 16S rRNA metilasyonu sonucu ribozomun afinitesindeki azalma ile meydana gelir. Bu enzimler genellikle plazmidlerle taşınır. Bu direnç mekanizması tüm parenteral aminoglikozidlere karşı yüksek düzey direnç ile ilişkilendirilmiştir (86).

2.4.3. Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direnç Mekanizması:

Kinolonlara direnç, kromozomal genlerdeki mutasyonlar yoluyla veya plazmidlerde direnç genlerinin edinilmesiyle çıkabilir. Kromozomal genlerdeki mutasyonlar, DNA giraz ve topoizomera IV'ün alt birimlerini kodlayan ve dış membran difüzyon kanallarını oluşturan sitoplazmik membran eflüks pompalarının veya proteinlerin ekspresyonunu düzenleyen genlerde meydana gelir. Plazmid aracılı direnç ise DNA girazını ve topoizomerazı kinolon aktivitesinden koruyan Qnr proteinleri, florokinolonları asetilleyen ve aktivitelerini azaltan florokinolon değiştirici enzimler ve hücre dışına florokinolonları (özellikle siprofloksasin ve norfloksasin) pompalayan eflux pompaları (qepA ve oqxAB genleri tarafından kodlanır) tarafından gerçekleştirilir (87).

Plazmid aracılı direnç mekanizmaları, tipik olarak düşük düzeyde direnç oluşturur. Bununla birlikte, plazmid aracılı mekanizmalarının birkaçının beraberliğinde veya kromozomal mutasyonlarla birlikte meydana geldiğinde yüksek

düzeyde direnç ortaya çıkabilir. Direnç geliştirme olasılığının, antibiyotik tedavisinin süresi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Beş günlük florokinolon maruziyeti, in vitro modelde anlamlı dirençle ilişkilendirilmiştir(88).

2.4.4. Trimetoprim- Sulfametoksazol Direnç Mekanizması:

Sulfonamidlere direnç kromozom veya plazmidlerce kodlanabilmektedir. Gram negatif bakterilerde en sık gözlenen mekanizma, bakterinin sulfonamidlerin düşük afinite gösterdiği değişik bir dihidropteroat sentetaz (DHPS) enzimi sentezlemesidir. Sulfonamidlere direnç oluşturan genler çoğunlukla plazmidlerde bulunan integronlarda yer almaktadır.

Trimetoprim direnç, kromozom ya da plazmid kontrolünde gelişebilir. Dihidrofolat redüktaz (DHFR)'ın aşırı sentezine ya da permeabilitede azalmaya yol açan kromozomal mutasyonlara karşın bunlar klinikte nadirdir. Trimetoprim karşı kazanılan dirençte, en sık gözlenen mekanizma, plazmid veya transpozonlarda buluna DHFR genleri tarafından yeni, trimetoprim dirençli bir DHFR enzimi sentezlenmesidir.

2.4.5. Polimiksin Direnç Mekanizması:

Polimiksin direncinin mekanizmaları, devam eden araştırmaların konusu olmaya devam etse de, ortak bir mekanizma, lipopolisakkaridin (LPS) lipid A bileşeninin modifikasyonu gibi görünmektedir. Diğer mekanizmalar, LPS üretiminin kesilmesi veya dışarı akış pompalarının aktivasyonudur(89).

Polimiksinlere direnç nadirdir, ancak karbapenem dirençli gram negatif basiller arasında polimiksin direncine ilişkin artan bildirimler mevcuttur. Dahası, polimiksinlere plazmid aracılı direncin mcr-1 geni aracılığıyla tanımlanması, direncin sürekli yayılımı için endişeleri artırmaktadır(89).

2.4.6. Çoklu İlaç Direnç Mekanizmaları:

Bakteriler, çoklu ilaç direnç fenotipine hatta tüm ilaçlara dirence neden olabilecek birden fazla antibiyotik direnç mekanizması kullanabilir. *P. aeruginosa* izolatlarında yapılan bir çalışmada; kromozomal AmpC β -laktamazın aşırı yapımının çoklu β -laktam antibiyotik direncine, OprD porin mutasyonel kaybının imipenem direncine ve MexXY aktif atım sisteminin birçok antibiyotiği taşıdığından

florokinolonlar, tetrasiklin, aminoglikozidler ve antipseudomonal β -laktam ajanlara dirence neden olduğu gösterilmiştir(90).

GNB'lerde çoklu ilaca direnci (MDR), genellikle dış membran geçirgenliğinde azalmayla başlar; daha sonra buna, birçok antibiyotik grubuna karşı dirence neden olan aktif atım pompasının aşırı sentezi eklenir. Ek olarak antibiyotiğin hücre içi konsantrasyonunu azaltarak bakteriyi öldürebilen minimum inhibitör konsantrasyonun altına düşmesine yol açan aktif atım sistemi, bakterinin uzun süre hayatta kalmasını sağlar, topoizomeras IV ile DNA giraz hedeflerini kodlayarak yeni antibiyotik direnç mutasyonlarını kolaylaştırır(91).

Bakteriler taşınabilir genetik materyallerde yerleşmiş çoklu direnç determinantlarının sekans transferi yoluyla da çoklu ilaca direnç geliştirebilirler. Bu sayede bakteriler sayısız direnç kombinasyonu yapabilirler(92).

2.5. Bakterilerde Direnç Tanımları

2.5.1. Çok İlaça Dirençli Mikroorganizma (Multi-drug resistant, MDR)

“Çoklu dirençli mikroorganizma” (Multi-drug resistant, MDR) tanımında halen uzlaşmaya varılmış değildir. Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control= CDC) tarafından yapılan tanımda bir veya daha fazla antibiyotik sınıfına dirençli mikroorganizmaların çoklu dirençli olarak adlandırılabilceği ifade edilmektedir. Ancak yine aynı rehberde vankomisine dirençli enterokok, metisiline dirençli *S.aureus*, GSBL aktivitesi olan veya çok sayıda antibiyotik sınıfına dirençli gram negatiflerin özel bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (93).

Birçok yazar ve otorite tarafından organizmaları MDR olarak tanımlamakta kullanılan yöntemlerden biri; invitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, test edilen bakterinin birden çok antimikrobiyal ajana, sınıfa ya da alt sınıfa dirençli olmasıdır (94)(95).

Çoğunlukla kabul edilen görüş MDR ifadesinin sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antibiyotiklerden en az üç grup antibiyotiğe dirençli patojenler için kullanılması şeklindedir (96) (97).

2.5.2.Yaygın İlaça Dirençli Mikroorganizma (Extensively Drug Resistant, XDR)

Yaygın ilaca dirençli (Extensively Drug Resistance, XDR) ifadesi kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli patojenler için kullanılmaktadır (98)(99).

2.5.3.Tüm İlaça Dirençli Mikroorganizma (Pan Drug Resistant, PDR)

Tüm antibiyotiklere dirençli (Pan Drug Resistant, PDR) teriminin, kolistin ve tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençli patojenler için kullanılması kabul edilmiştir. PDR diyebilmek için bütün kullanılabilen ajanların test edilmesi, hepsine direnç saptandığının gösterilmesi ve ampirik tedavi için kullanılan bütün antibiyotik sınıflarına karşı direnç saptanması gerekmektedir (98)(99).

2.6. Antimikrobiyal Yönetim-AMY

Antimikrobiyal yönetim, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), Amerika Sağlık Hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği (SHEA) ve Pediatrik Bulaşıcı Hastalıklar Derneği'nin (PIDS) bir konsensüs bildirisinde “hastalıkları iyileştirmek ve ölçmek için tasarlanmış koordineli müdahaleler” ve “dozlama, tedavi süresi ve uygulama yolu dahil olmak üzere optimal antibiyotik rejiminin seçimini teşvik ederek antibakteriyel ajanların uygun kullanımı” olarak tanımlanmıştır (100). AMY'nin faydaları arasında daha iyi hasta sonuçları, *Clostridium difficile* enfeksiyon (CDI) dahil advers olayların azalması, hedeflenen antibiyotiklere karşı antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme ve bakım süreci boyunca kaynak kullanımının optimizasyonu yer alır(1).

AMY terimi; ilk olarak 1980'li yıllarda Dr. Dale Gerding tarafından ortaya konulmuştur. “Optimal seçim, doz ve süre, sonunda en iyi klinik yanıt ve en az direnç” ve daha sonra “Uygun olmayan veya gereksiz tedaviyi azaltmak, toksisite ve diğer yan etkileri azaltmak, direnci azaltmak”amacı da tanıma eklenmiştir.(101)

Antimikrobiyal direncin artan morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyeti ile sonuçlandığını kabul ederek, IDSA ilk olarak 1988'de hastanelerde antimikrobiyal ajanların kullanımını iyileştirmek için kılavuzlar yayınlamıştır (102) ve daha sonra 1997 yılında hastanelerde antimikrobiyal direncin önlenmesi için SHEA ile ortaklaşa kılavuzlar yayınlamıştır (103).

AMY'nin birincil amacı, toksisite, patojenik organizmaların (*Clostridium difficile* gibi) seçimi ve direncin ortaya çıkması dahil olmak üzere antimikrobiyal kullanımın istenmeyen sonuçlarını en aza indirmek ve klinik sonuçları optimize etmektir. Bu nedenle, antimikrobiyallerin uygun kullanımı hasta güvenliğinin önemli bir parçasıdır(4).

Etkili bir AMY'nin kapsamlı bir enfeksiyon kontrol programı ile kombinasyonunun, antimikrobiyal dirençli bakterilerin ortaya çıkışını ve bulaşı sınırladığı gösterilmiştir. AMY'nin ikinci bir amacı, bakım kalitesini olumsuz etkilemeden sağlık bakım maliyetlerini düşürmektir(4).

Dünyada ve ülkemizde antibiyotiklere karşı direnç çok ciddi boyutlara ulaşmıştır. Diğer yandan yeni antibiyotik buluşları da son 20 yılda çok azalmıştır. Antibiyotik direncinin her geçen gün artışı, hasta güvenliği ve maliyet sorunu AMY'ye olan gereksinimi gündeme getirmektedir(104).

Bu stratejiler, antibiyotik tüketim farkındalığını artırarak ve sağlık uzmanlarını AYP'nin parçası olarak antimikrobiyallerin ihtiyatlı kullanımı konusunda eğiterek AMD'nin kontrolüne yardımcı olmak için küresel olarak kullanılabilir. Genel olarak, AMD küresel bir öncelik olarak görülmeli ve tüm ülkeler ve kuruluşlar, AYP ile ilgili yeni politikaları ve araştırmaları uygulamak için koordineli çaba göstermelidir.(1)

AMD ile mücadele için kapsamlı bir kanıta dayalı yönetim programı, yerel antimikrobiyal kullanım miktarına, yerel direnç problemlerine, kurumun büyüklüğüne ve klinik ortama bağlı olarak değişebilecek mevcut kaynaklara dayanan aşağıdaki öneriler arasından seçilen unsurları içermelidir. IDSA 2007 kılavuzunda bulunan öneriler:

1. Multidisipliner bir antimikrobiyal yönetim ekibinin çekirdek üyeleri; bir enfeksiyon hastalıkları doktoru, bir klinik mikrobiyolog, bir bilgi sistemi uzmanı, enfeksiyon kontrol uzmanı ve hastane epidemiyoloğundan oluşmalıdır (A-III).

Hasta güvenliğinin önemli bir bileşeni olan AMY, bir sağlık personeli işlevi olarak kabul edildiğinden, program genellikle bir enfeksiyon hastalıkları hekimi tarafından yönlendirilir (A-III) .

İngiliz AYP kılavuzunun ana fikri “Antibiyotiği başlarken gerekliliğinden emin ol, başladıktan sonra etkili olduğundan emin ol”dur. Bu AYP de çekirdek üyelerin, bir acil doktoru, bir cerrah, eczane yönetim ekibinden kıdemli bir üye, bir

anestezist, bir çocuk doktoru, bir hemşire ve kıdemli bir enfeksiyon uzmanı bulunmasını önerir (105).

2. Antimikrobiyal yönetim ekibi ile hastane enfeksiyon kontrolü ekibi, eczane, tedavi komiteleri veya bunların eşdeğerleri arasında işbirliği şarttır (A-III).

3. AYP'lerin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde hastane yönetimi ve yerel hizmet sağlayıcıları tarafından desteklenmesi ve işbirliği esastır (A III).

AYP'lerin kalite güvencesi ve hasta güvenliği himayesinde çalışması arzu edilir (A-III).

4. Enfeksiyon hastalıklar hekimi ve baş eczacı, program için yeterli yetki, tazminat ve beklenen sonuçları elde etmek üzere hastane idaresi ile müzakere içinde olmalıdır (A-III).

5. Antimikrobiyal kullanımı ölçmek ve kullanımı sürekli izlemek için gerekli altyapı için hastane idari desteği şarttır (A-III).

6. AMY'nin temelini oluşturan iki proaktif strateji vardır.

Bu stratejiler birbirini dışlamaz.

A. Müdahale ve geri bildirim ile prospektif denetim

Antimikrobiyal kullanımın, enfeksiyon hastalıkları hekimi veya enfeksiyon hastalık eğitimi olan klinik bir eczacı tarafından yapılan doğrudan etkileşim ve reçete ile geri bildirim ile prospektif olarak incelenmesi, antimikrobiyallerin uygunsuz kullanımının azalmasına neden olabilir (A-I).

B. Formüler kısıtlama ve ön yetkilendirme

Antimikrobiyal kullanımına formüler kısıtlama ve ön yetkilendirme, antimikrobiyal kullanım ve maliyette (A-II) ani ve önemli azalmaya yol açabilir ve nozokomiyal enfeksiyon salgınına (B-II) çok yönlü bir yanıtın bir parçası olarak faydalı olabilir.

Seçilen antimikrobiyallerin kullanımını sınırlamak için ön yetkilendirmeyi kullanan kurumlarda, kullanımdaki değişimleri değerlendirmek ve bunlara yanıt vermek için antimikrobiyal kullanımındaki genel eğilimlerin izlenmesi gereklidir (B-III).

Ön yetkilendirme

Avantajları / IDSA 2007-2016 kılavuzu

- Gereksiz antibiyotik başlatılmasını azaltır.
- Ampirik seçimleri optimize eder ve aşırı kullanımı etkiler.
- Tedavi başlangıcında klinik verilerin/önceki kültürlerin gözden geçirilmesini gerektirir.

• Yüksek maliyetli ajanlardan kaynaklananlar da dahil olmak üzere antibiyotik maliyetlerini azaltır.

- Antibiyotik eksikliklerine hızlı yanıt için mekanizma sağlar.
- Antibiyotik kullanımı üzerinde doğrudan kontrol sağlar.

Dezavantajları / IDSA 2007-2016 kılavuzu

- Yalnızca kısıtlı antibiyotiklerin kullanımını etkiler.
- Reçete yazanın özerklik kaybına sebep olur.
- Tedaviyi geciktirebilir.
- Etkililik, onaylayanın becerisine bağlıdır.
- Sistemin manipülasyon potansiyeli (örneğin, onay almak için talebi taraflı bir şekilde sunmak)

• Basitçe diğer antibiyotik ajanlara geçebilir ve farklı antibiyotik direnç modellerini seçebilir.

Antibiyotikler kısıtlandığında klinisyenlerin seçebilecekleri alternatif tedavileri göz önünde bulundurmak ve kullanım modellerindeki değişiklikleri izlemek de önemlidir. Ön yetkilendirme, onay sağlayan kişinin gerçek zamanlı olarak erişilebilir olmasını gerektirir. Ön yetkilendirme kullanan kurumlar, genellikle ertesi gün onay alınana kadar kısıtlı antibiyotiğin gece boyunca uygulanmasına izin verir (1). 24 saat kullanılabilirlik sağlamak ve sağlayıcının iş akışını engellemeden iletişimi kolaylaştırmak için Busing ve arkadaşları, kısıtlı ajanlar için tanımlanmış endikasyonlara dayalı bir bilgisayarlı onay sistemi geliştirmiştir (106).

7. Aşağıdaki unsurlar, yerel uygulama modelleri ve kaynaklarına dayanan temel aktif AYP'lere ek olarak düşünülebilir ve önceliklendirilebilir.

A. Eğitim.

Eğitim, reçete yazma davranışını etkilemek üzere tasarlanmış herhangi bir programın temel bir unsuru olarak kabul edilir ve yönetim stratejilerinin kabulünü artıracak ve çoğaltacak bir bilgi temeli oluşturabilir (A-III).

Bununla birlikte, aktif müdahale dahil edilmeden tek başına eğitim, antimikrobiyal reçete yazma uygulamalarının değiştirilmesinde sadece marjinal olarak etkilidir ve sürekli bir etki göstermemiştir (B-II).

B. Kılavuzlar ve klinik yollar.

Lokal mikrobiyoloji ve direnç modellerini içeren kanıta dayalı uygulama kılavuzlarının multidisipliner gelişimi antimikrobiyal kullanımını iyileştirebilir (A-I). Kılavuz uygulaması, eğitimi, antimikrobiyal kullanım ve hasta sonuçları hakkında geri bildirim yoluyla kolaylaştırılabilir (A-III).

C. Antimikrobiyal rotasyon.

Antimikrobiyal rotasyonun rutin kullanımı, uzun bir süre boyunca AMD'yi önlemenin veya azaltmanın bir aracı olarak düşünülmüştür ancak önermek için yeterli veri yoktur (C-II). Bir antimikrobiyalın diğeriyle ikame edilmesi, seçici basıncı geçici olarak azaltabilir ve kısıtlanmış antibiyotiğe karşı direnci azaltabilir. Bununla birlikte, direnç determinantının bakteriyel popülasyondan çıkarılmaması durumunda, orijinal antimikrobiyal ajanın tekrar başlanması, maruz kalan bakteri popülasyonunda direnç determinantının ekspresyonunun tekrar seçilmesi muhtemeldir.

D. Antimikrobiyal order formları.

Antimikrobiyal order formları antimikrobiyal yönetimin (B-II) etkili bir bileşeni olabilir ve uygulama kılavuzlarının uygulanmasını kolaylaştırabilir.

E. Kombinasyon tedavisi.

AMD'yi önlemek için kombinasyon tedavisinin rutin kullanımını önermek için yeterli veri yoktur (C-II). Kombinasyon tedavisinin, MDR patojenlerle enfekte olma riski taşıyan kritik hastalar için ampirik tedavinin kullanımı dahil, kapsama genişliğini ve yeterli başlangıç tedavisi olasılığını artırmak gibi bazı klinik bağlamlarda rolü vardır (A-II).

F. Deeskalasyon.

Ampirik antimikrobiyal tedavinin kültür sonuçları temelinde düzene sokularak azaltılması ve gereksiz kombinasyon tedavisinin ortadan kaldırılması, nedensel patojeni daha etkili bir şekilde hedefleyebilir, bu da antimikrobiyal maruziyetin azalmasına ve önemli maliyet tasarruflarına neden olabilir (A II).

G. Doz optimizasyonu.

Bireysel hasta özellikleri, nedensel organizma, enfeksiyon yeri ve ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre antimikrobiyal dozlamının optimizasyonu, AYP'nin önemli bir parçasıdır (A-II).

H. Parenterale oral dönüşüm.

Hastanın durumu izin verdiğinde, mükemmel biyoyararlılığa sahip antimikrobiyallerin parenteral ile oral dönüşümü için sistematik bir plan, hastanede kalış süresini ve sağlık maliyetlerini azaltabilir(AI). Oral ajanların kullanımına geçişe izin veren klinik kriterler ve kılavuz ilkelerin geliştirilmesi kurumsal düzeyde uygulamayı kolaylaştırabilir (A-III).

8. Elektronik tıbbi kayıtlar (A-III), bilgisayar doktoru order girişi (B-II) şeklinde sağlık bilgi teknolojisi ve klinik karar desteği (B-II), hastaya özgü mikrobiyoloji kültürleri ve duyarlılıkları, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, ilaç-ilaç etkileşimleri, alerjiler ve maliyet ile ilgili verilerin dahil edilmesiyle antimikrobiyal kararları iyileştirebilir.

Bununla birlikte, bu özelliklerin uygulanması yavaş olmuştur ve teknolojinin klinik ortama uyumu hala sorun olmaya devam etmektedir.

9. Bilgisayar tabanlı gözetim, antimikrobiyal müdahalelerin daha etkili bir şekilde hedeflenmesi, antimikrobiyal direnç modellerinin izlenmesi, hastane enfeksiyonlarının ve advers ilaç olaylarının tanımlanması yoluyla iyi bir yönetim sağlayabilir (B-II).

10. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, bireysel antimikrobiyal yönetimi optimize etmek için hastaya özgü kültür ve duyarlılık verileri sağlayarak ve dirençli organizmaların gözetiminde ve salgınların moleküler epidemiyolojik incelemesinde enfeksiyon kontrol çabalarına yardımcı olarak antimikrobiyal yönetimde kritik bir rol oynamaktadır (A- III).

11. Her ikisi de süreç önlemleri (müdahale antimikrobiyal kullanımda istenen değişikliğe neden oldu mu?) ve sonuç önlemleri (uygulanan süreç, direnci veya antimikrobiyal kullanımın diğer istenmeyen sonuçlarını azalttı mı veya önledi mi?) antimikrobiyal yönetimin antimikrobiyal kullanım ve direnç paternleri üzerindeki etkisinin belirlenmesinde faydalıdır (B-III).

Anahtar stratejik müdahaleler; ileriye dönük denetim ve geri bildirim ile formüller kısıtlama ve ön yetkilendirmeyi içerir. Eğitim, kılavuzlar, klinik yollar, şiddetin azaltılması ve intravenöz yoldan oral dönüşüme geçiş de bu programların bir parçası olabilir. AYP'nin etkisi ve kalitesi, süreç veya sonuç ölçütleri kullanılarak değerlendirilebilir. Sonuç ölçümleri mikrobiyolojik, klinik veya finansal sonuçlar olarak kategorize edilir(107).

Türkiye, Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan iki ana AYP'ye sahiptir; ilki hastaneleri, ikincisi toplumu hedef almıştır. Birincisi, Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında yasalaştırılan Ulusal Hastane Antimikrobiyal Kısıtlama Programı (UHAKP) idi. Bu zorunlu program, çeşitli geniş spektrumlu antibiyotiklerin (örn., glikopeptidler, piperasilin/tazobaktam, seftazidim ve sefepim) kullanımında enfeksiyon hastalıkları uzman onayı alınmasını zorunlu kılmıştır. UHAKP, tüm kamu hastanelerinde ve Sağlık Bakanlığı ile sözleşmesi olan özel hastanelerde uygulanmaktadır.

AYP'nin gelişmiş ülkelerde antibiyotik kullanımını iyileştirdiğini kanıtlamış olmasına rağmen, AMD'yi kontrol altına almaya yönelik AYP stratejileri gelişmekte olan ülkelerde başarısız bir şekilde yürütülmektedir (108). Bu bölgelerde etkili AYP'lerin oluşturulması, uygulanması ve değerlendirilmesi için acil durum söz konusudur (109). Bu acil durumun üstesinden gelmek için 2016 yılında DSÖ ve Birleşmiş Milletler Genel Kurulu, AYP'nin küresel ve kurumsal düzeyde uygulanmasını onayladı (110)(111). Yakın zamanda, DSÖ geliştirmekte olan ülkeler için bir AYP uygulama kılavuzu yayınladı ve AYP'nin geliştirilmesi ve uygulanmasında yerel bağlamın önemini vurguladı. (112)

2.7. Antibiyotik Tüketiminin Hesaplanması

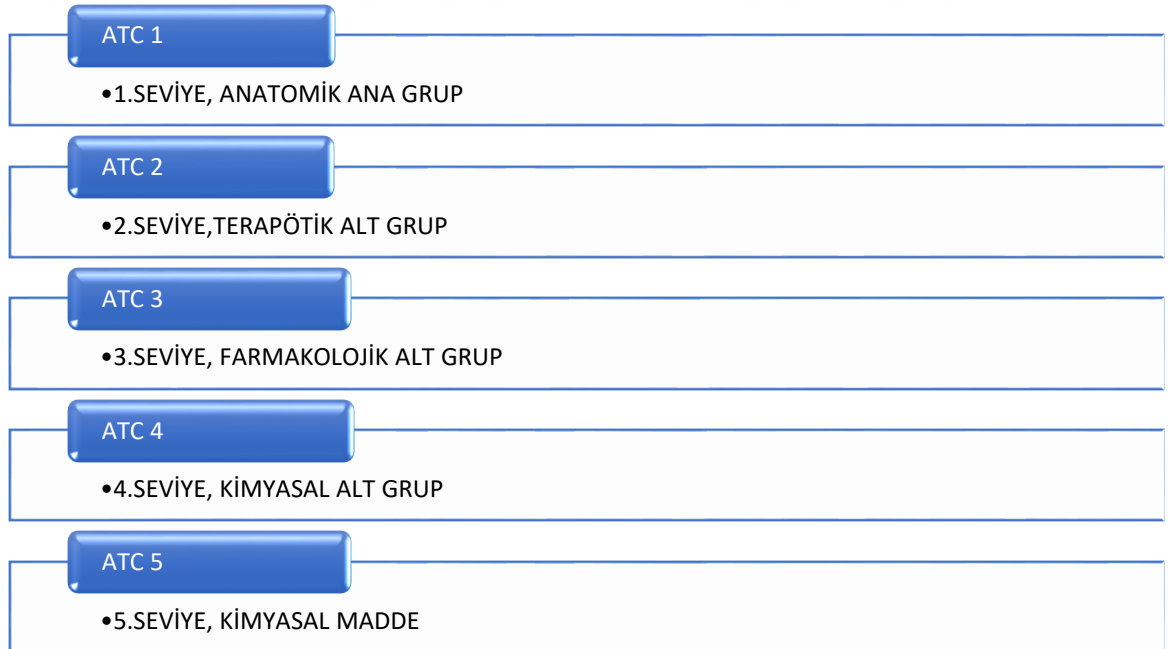
Antibiyotik tüketim verilerinin elde edilmesinde kullanılan teknik DSÖ'nün geliştirdiği, kullanımını önerdiği ve tüm dünyaca kabul gören ("Anatomical

Therapeutic Chemical” – Anatomik, Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi / “Defined Daily Dose– Tanımlanmış günlük doz) ATK/TGD metodolojisi (113).

Norveç İlaç Komitesi (Nordic Council on Medicines), ATK/TGD sistemini geliştirmek üzere ileri çalışmalarda bulunmuştur. Bu doğrultuda Norveç ilaç istatistikleri ATK/TGD metodolojisini kullanarak ilk kez 1976 yılında yayımlamıştır. 1981’de DSÖ Avrupa Bölge Ofisi, ATK/TGD sisteminin uluslararası ilaç kullanımı çalışmalarında kullanılmasını önermiştir. Buna bağlı olarak, bu yöntemin daha yaygın kullanılmasını sağlamak üzere koordinasyondan sorumlu merkezi bir yapıya gereksinim duyularak bu gereksinimi karşılamak üzere 1982’de merkezi Oslo’da bulunan DSÖ İlaç İstatistik Metodolojisi İşbirliği Merkezi kurulmuştur. İlaç kullanımı araştırmalarında ATK/TGD’nin kullanımı, dünya genelinde giderek yaygınlaşmaktadır (113).

2.7.1. ATK Sınıflandırma

ATK, ilaçları terapötik farmakolojik, kimyasal özelliklerine ve etki ettiği organ veya sistemlere göre gruplandıran bir sınıflandırma sistemidir. Şekil 2.2.’de ATK sınıflandırma sistemi gösterilmiştir.



ATC sınıflandırması	ATC kategorisi	Tanım
J	Sistemik kullanım için genel anti-enfektifler	1 st düzeyinde, anatomik ana grup
J01	Sistemik kullanım için antibakteriyeller	2 ^{nci} seviyesi, terapötik ana grup
J01C	Beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler	3 ^{üncü} seviyesi, terapötik farmakolojik / alt-grup
J01C	Geniş spektrumlu penisilinler	4 ^{üncü} düzey, kimyasal ve / veya terapötik farmakolojik / alt-grup
J01C A04	amoksisilin	5 ^{inci} düzey, kimyasal madde için alt grup,

Şekil 2.2. Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) Sınıflandırma Sisteminin 5 Ayrı Seviyede Alt Grupları

Ülkemizde her bir tıbbi ürün; DSÖ'nün standardize ettiği ve uluslararası düzeyde kabul edilmiş, ilaçları ana terapötik kullanımına göre sınıflandıran ATK kodlama sistemine göre sınıflandırılmıştır.

2.7.2. Tanımlanmış Günlük Doz (DDD –“Defined Daily Dose”):

ATK sisteminde yer alan bir ilacın ana endikasyonu için yetişkinlerde kullanıldığı varsayılan günlük ortalama idame dozudur. DSÖ tarafından belirlenmiş ilaç tüketimine yönelik istatistiksel bir ölçümdür ve farklı ilaçlar veya farklı sağlık çevrelerindeki ilaç kullanımının karşılaştırılmasının standardize edilmesi için kullanılır (113).

Bu metodoloji ile ilaçlara ait doz, dozaj formu, kullanım süresi gibi farklılıklar dışlanarak, belirlenen zaman aralığında 1.000 kişi ya da 100 kişi başına düşen TGD hesaplanabilmekte, ayrıca ülkeler ve bölgeler arası kıyaslamalar yapılabilmektedir (114) (113). En yaygın olarak, ilaç tüketimi bir oran olarak ifade edilir. Elbette bir oranı ifade etmek için bir payda ve zaman birimi tanımlanmalıdır. Antibiyotik tüketimi için ortak birimler, ayakta hasta verileri için 1000 kişi-gün başına TGD ve hastanelerde 100 yatak-gün başına TGD'yi içerir. Bir ülke, il veya geniş bölge düzeyinde antibiyotik tüketimi ifadeleri için nüfus sayımı tahminleri uygundur. Hastane istatistikleri için olağan hacim paydası hasta günüdür (genellikle yatak günü olarak adlandırılır). Geleneksel olarak, paydanın kısmi günlerle (kabul günü ve taburcu günü) tam gün

olarak sayılmasıyla şişmesini önlemek için her hasta için taburculuk günü sayılmaz (115).

TGD; 1. Ana endikasyon

2. İdame dozu

3. Uygulama formuna dayanır.

- TGD sadece ATK kodu tanımlanmış ilaçlara atanabilir.
- TGD bir ölçüm birimidir ve önerilen ya da reçeteye yazılan günlük dozu yansıtması gerekmez. Hastalar veya hasta grupları için gereken dozlar, çoğu zaman TGD'den farklıdır ve bireysel özelliklere (yaş, vücut ağırlığı gibi) ve farmakokinetik özelliklere göre değişir.
- TGD hesaplanırken, yetişkinin ortalama 70 kg ağırlığında olduğu kabul edilir.
- Bazı istisnai durumlar haricinde pediatrik ilaçlarda TGD hesaplaması yapılmamıştır.
- TGD topikal uygulanan preparatlar, bağışık serumlar, aşılar, antineoplastik ilaçlar, alerjen ekstreleri, genel ve lokal anestezikler ve kontrast maddeler için düzenlenmemiştir.
- TGD birimi olarak verilen ilaç tüketimi, sadece gerçekte kullanılan ilaç miktarının kaba bir tahminini verir ve kullanılan gerçek ilaç miktarını yansıtmaz.
- TGD, fiyat ve formülasyondan bağımsız sabit bir ölçüm birimi olup araştırmacılara ilaç tüketim eğilimlerinin belirlenmesi ve popülasyonlar arasında karşılaştırma yapılması imkânı sunar.
- TGD miktarı = ["Kutu sayısı" x "Kutudaki tablet sayısı" x "Gram olarak tablet ağırlığı"] / "Antibiyotiğin gram olarak TGD değeri".

Belirli bir etken maddenin, belirli süre içerisinde kullanılan toplam miktarı(gr) x 100

TGD (belirli etken madde gr) x belirli süre içerisinde toplam yatış günü sayısı

Örneğin; Meropenem 10 aylık süre içinde toplam 2840 gr kullanılmış. Meropenemin DSÖ kılavuzunda yer alan TGD dozu 3 gr'dır. 10 aylık toplam hasta yatış günü ise 5773 gün olarak hesaplanmıştır. Bu durumda 10 aylık meropenem

tüketim miktarı = $2840 \times 100 / 3 \times 5773$ yani 16,3 TGD/100 HG olmaktadır.
(Meropenem özelinde hazırlanmıştır.)

Hastane esaslı ölçümlerde kullanılabilecek parametreler için daha çok yatan hasta sayısına ya da hasta yatış gününe dayalı olarak hesap yapılmaktadır (116).

Bazı antibiyotiklerin ATK/TGD sistemine göre tanımlı antibiyotiklerin TGD değerleri; tetrasiklin grubu için Tablo 2.8.'de verilmiştir.

Tablo 2.8. ATK/TGD sistemine göre tanımlı antibiyotiklerin TGD değerleri (117)

Antibiyotik	Kullanım Yolu	TGD
Doksisiklin	Oral, Parenteral	0.1 gr
Tigesiklin	Parenteral	0.1gr
İmipenem	Parenteral	2 gr
Ertapenem	Parenteral	1 gr
Meropenem	Parenteral	3 gr
Vankomisin	Parenteral	2 gr
Teikoplanin	Parenteral	0.4 gr
Polimiksin B	Parenteral	0.15 gr
Metronidazol	Parenteral	1.5 gr
Daptomisin	Parenteral	0.28 gr
Linezolid	Parenteral	1.2 gr
Eritromisin	Oral, Parenteral	1 gr
Klaritromisin	Oral	0.5 gr
Azitromisin	Oral	0.3 gr

2.8.Ülkemizde Antibiyotik Direnç Oranları – USHİESA 2020 verileri

Yataklı tedavi kurumlarında hastane enfeksiyonları sürveyansı enfeksiyon kontrol hekimleri ve hemşireleri tarafından yürütülmektedir.

11/08/2005 tarihli 25903 sayılı Resmi Gazete (RG)'de yayımlanan “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği” uyarınca kamu kurum ve kuruluşları ile özel sektöre ait bütün yataklı tedavi kurumlarının enfeksiyon kontrol komiteleri; hastane enfeksiyonları sürveyansı yapmak ve sürveyans verilerini kayıt altına almakla yükümlüdür.

25/06/2011 tarihli 27975 sayılı RG’de yayımlanan “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik” uyarınca hastane enfeksiyonları sürveyans verileri günlük olarak toplanıp kayıt altına alınmakta, Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (USHİESA) üzerinden bildirim yapılmaktadır.

İkinci ve üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları sürveyansı (Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SVKİ-KDE), Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), Üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (ÜKİ-ÜSE)) yapılmaktadır (118).

Antimikrobiyal direnç takibi amacıyla USHİESA veri programında takip edilen mikroorganizmalar; VRE (Vankomisin Dirençli Enterokok), MRSA(Metisilin Dirençli *S. aureus*), MRKNS (Koag. Neg. Metisilin Dirençli *S.aureus*), *E.Coli* suşlarında GSBL, *K.pneumoniae* suşlarında GSBL, karbapenem dirençli *A.baumannii* , karbapenem dirençli *P.aeruginosa*, karbapenem dirençli *K.pneumoniae*, kolistin dirençli *K.pneumoniae*, kolistin dirençli *A.baumannii*'dir (118). *A.baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı Tablo 2.9.'de, *P.aeruginosa*'nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı Tablo 2.10.'de, *K.pneumoniae*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı Tablo 2.11. 'de, *E.coli*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı Tablo 2.12.'de ve son olarak *S.aureus*'un etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı Tablo 2.13.'da verilmiştir.

Tablo 2.9. *A.baumannii*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118).

Antibiyotik	Direnç % Pnömoni	Direnç % KDE	Direnç % ÜSE
Amikasin	81.5	77.0	77.4
Levofloksasin	98.2	94.8	98.4
Siprofloksasin	99.1	97.7	97.8
İmipenem	98.0	94.5	97.2
Meropenem	98.0	94.6	98.3
Kolistin	4.6	4.5	7.3
Tigesiklin	41.9	39.2	45.4

Tablo 2.10. *P.aeruginosa*’nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118).

Antibiyotik	Direnç % Pnömoni	Direnç % KDE	Direnç % ÜSE
Amikasin	24.5	20.5	28.2
Levofloksasin	58.2	59.9	53.7
Siprofloksasin	49.6	41.7	48.5
İmipenem	66.8	58.3	57.9
Meropenem	63.5	51.5	52.0
Kolistin	4.4	5.4	8.4
Piperasilin tazobaktam	55.6	47.1	45.4
Sefepim	56.7	48.6	47.5
Seftazidim	51.0	41.4	43.9

Tablo 2.11. *K.pneumoniae*’nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118)

Antibiyotik	Direnç % Pnömoni	Direnç % KDE	Direnç % ÜSE
Amikasin	60.4	44.4	52.5
Levofloksasin	83.1	79.4	83.5
Siprofloksasin	82.6	76.2	80.4
İmipenem	70.2	61.6	59.8
Meropenem	75.2	61.9	66.1
Kolistin	32.5	30.4	36.8
Piperasilin tazobaktam	84.2	78.6	80.5
Sefepim	90.1	87.5	89.1
Seftazidim	89.5	85.8	91.6
Seftriakson	89.2	84.1	88.8

Tablo 2.12. *E.coli*’nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118)

Antibiyotik	Direnç % Pnömoni	Direnç % KDE	Direnç % ÜSE
Amikasin	49.9	14.2	16.1
Siprofloksasin	72.3	63.9	60.1
İmipenem	19.4	10.7	11.0
Meropenem	20.1	11.8	13.0
Kolistin	11.8	4.2	13.3
Piperasilin tazobaktam	44.7	33.9	35.6
Sefepim	78.1	67.2	64.0
Seftazidim	72.3	63.8	75.9
Seftriakson	81.0	61.9	72.1

Tablo 2.13. *S.aureus*'un etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2020 (118)

Antibiyotik	Direnç % Pnömoni	Direnç % KDE	Direnç % ÜSE
Daptomisin	7.1	4.7	7.1
Linezolid	3.7	35.9	0
Oksasilin	48.3	52.4	53.3
Vankomisin	0	0	0

2.9. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) önceleri hastane enfeksiyonları (HE), (Nozokomiyal enfeksiyonlar), olarak adlandırılmaktaydı ve alınan tüm kontrol önlemlerine karşın 19. asırdan beri önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Yunanca' daki nosos (hastalık) ve komeion (ilgilenmek) kelimelerinden “nosocomial” kelimesi ortaya çıkmıştır (93). Morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerini büyük oranda arttırmalarından dolayı son 30 yıldır SHİE ve kontrolü giderek daha yoğun ilgi odağı olmaktadır (119)

SHİE, genellikle hasta hastaneye yattıktan 48–72 saat sonra ve taburcu olduktan sonra 10 gün içinde gelişir. Ancak Lejyonella ve suçiçeği gibi inkübasyon süresi uzun hastalıklarda enfeksiyon gelişim süresi ayrıca değerlendirilir. Cerrahi girişim sonrası 30 gün içinde ortaya çıkan cerrahi alan enfeksiyonları ve bir yıl içinde ortaya çıkan protez enfeksiyonları da SHİE kapsamında değerlendirilir (120). CDC, 1987 yılında geliştirilen ve 1988 yılında uygulamaya başlanan tüm sistem ve organlara yönelik bir dizi tanımlar yapmıştır (121)

YBÜ yatakları, hastanedeki tüm yatakların en fazla %10'unu oluşturmasına karşın yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlar, tüm SHİE'ların %20'sini oluşturur (122). YBÜ'de takip edilen hastaların enfeksiyonlara duyarlı olmalarının diğer nedenleri ise yaşamlarını tehdit eden primer hastalıklarının yanı sıra bir veya birden fazla organ yetersizliği bulunan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıldığı, her türlü tıbbi cerrahi girişim ve monitörizasyonun sık uygulandığı hasta grubu olmalarıdır (122).

YBÜ'lerdeki SHİE oranı ve türü hemen her bölge ve hastane için farklılık göstermekle birlikte yapılan araştırmalarda bu enfeksiyonların çoğunluğunu SHİ pnömoniler (SHİP) (%30) ve üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) (%25)

oluşturmaktadır. Bunları bakteriyemi-sepsis (%16) ve cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) (%8) izler (123).

2.9.1. SHİ Pnömoni ve Ventilatör İlişkili Pnömoni

SHİE Pnömoni ciddi tablolara neden olan ve hastane maliyetlerini önemli ölçüde artıran akciğer parankiminin enfeksiyonudur. Hastanede gelişen enfeksiyonlarda %15-20 sıklıkla ikinci sırada yer almaktayken, yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlarda ilk sırada yer alır. SHİE içinde mortalite ile direkt ilişkili olan enfeksiyonların başındadır. Özellikle ventilatör ilişkili pnömonide (VİP) mortalite %50'den yüksektir.

2.9.1.1. SHİ Pnömoni ve CDC 2014 VİO Tanı Kriterleri (124)

CDC tarafından önerilen kriterlere göre; hastanede yatan bir hastada yeni gelişen ve ilerleyen pulmoner infiltrasyonla birlikte yeni başlayan ateş, lökositoz ve pürülan balgam SHİ Pnömoni lehine yorumlanmakla birlikte SHİ Pnömoni tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Anamnez, fizik muayene, radyolojik inceleme, solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik incelenmesi önem taşımaktadır.

a) Ventilatör İlişkili Durum (VİD): Bazal iyilik halinden sonra oksijenlenmenin bozulduğunu gösteren günlük minimum FiO_2 düzeyinde ≥ 0.20 (20 puan) artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi veya günlük minimum PEEP düzeyinde ≥ 3 cmH₂O artış olması ve bu artışın en az iki gün devam etmesi

- Enfeksiyona bağlı ventilatörle ilişkili durum (İVİD) : MV'nin ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenizasyonun kötüleşmesinden önce ve sonrası iki gün içerisinde ateş >38 derece veya < 36 veya WBC >22.000 ve devam etmesi

b) Olası VİP: MV'nin ≥ 3 gün uygulanmasından sonra ve oksijenizasyonun kötüleşmesinden önce ve sonrası iki gün içerisinde bir veya daha fazla örnekten pürülan solunum sekresyonu veya balgam, endotrekeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, akciğer dokusu veya korunmuş fırça örneklerinde kültür pozitifliği (flora elamanları, KNS, enterokok türleri, candida türleri veya mayalar hariç)

- Yüksek olası VİP: Pürülan solunum sekresyonuna ek olarak kantitatif kültür metodu ile endotrekeal aspirat kültürü pozitifliği ($\geq 10^5$ kob/ml) veya bronkoalveolar

lavaj (BAL) kültürü pozitifliği ($\geq 10^4$ kob/ml) veya akciğer dokusu kültürü pozitifliği ($\geq 10^4$ kob/ml) veya korunmuş fırça örneği kültürü pozitifliği ($\geq 10^3$ kob/ml) ya da pürülan sekresyon gereksinimi olmaksızın pozitif plevral sıvı kültürü, veya pozitif akciğer histopatolojisi veya Legionella spp için test pozitifliği veya İnfluenza virüs, RSV, Adenovirüs, Parainfluenza virüs, Rhinovirüs, insan metapneumovirüs, coronavirüsler için test pozitifliği.

2.9.2. SHİE Üriner Sistem Enfeksiyonu

Hastane kökenli ÜSE, SHİE'lerin %40-60'ndan birinci sırada sorumludur, ancak yoğun bakımlarda ikinci sırada görülen enfeksiyon tipidir. Bunların önemli bir kısmından üriner sisteme yönelik başta kateter olmak üzere girişim sorumludur. Günümüzde tıbbi bakımın önemli bir kısmını oluşturmalarına rağmen üriner kateterler konak savunma mekanizmalarını bozan ve normalde steril alanlarda mikroorganizmaların girerek çoğalmasına izin veren araçlardır. Üriner kateterizasyon komplikasyonlarının çoğu bakteriüri sonucu gelişmektedir (125).

2.9.2.1. CDC 2009 ÜSE Tanı Kriterleri (126)

a) Semptomatik ÜSE kriterleri:

Kriter 1A: Kateterin takıldığı gün birinci gün kabul edilerek, iki günden daha uzun süredir kalıcı üriner kateteri olan ve üriner enfeksiyon tanısı konulduğunda kateteri takılı olan hastada; ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), kostovertebral açısı hassasiyeti (KVAH) ve palpasyonla suprapubik hassasiyet gibi semptomlardan en az birisine ilaveten, idrar kültüründe $\geq 10^5$ kob/ml iki ya da daha az bakteri üremesi ya da iki günden daha uzun süredir kalıcı üriner kateter takılmış ve ÜSE tanısı konulduğu gün ya da bir gün önce kateteri çıkarılmış olan hastada; ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), sık idrara çıkma, KVAH, dizüri ve palpasyonla suprapubik hassasiyet gibi semptomlardan en az birisine ilaveten idrar kültüründen en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesi. Kriterin tüm bileşenlerinin saptandığı zaman dilimi bir takvim gününden uzun olmamalıdır.

Kriter 1B: ÜSE tanısı konulduğu gün ya da bir gün önce kateteri çıkarılmış olan hastada; 65 yaş ve altındaki hastalar için ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), sık idrara çıkma, KVAH, dizüri ve palpasyonla suprapubik hassasiyet gibi semptomlardan en az birisine ilaveten idrar kültüründe $\geq 10^5$ kob/ml iki ya da daha az bakteri üremesi

Kriter 2A: Kateterin takıldığı gün birinci gün kabul edilerek, iki günden daha uzun süredir kalıcı üriner kateteri olan ve üriner enfeksiyon tanısı konulduğunda kateteri takılı olan hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), KVAH ve palpasyonla suprapubik hassasiyet gibi semptomlardan en az birine ilaveten idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $< 10^5$ kob/ml üremesi ve lökosit esteraz ve/veya nitrat test pozitifliği, piyüri (≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrarın x400 büyütme ile incelenmesinde her sahada ≥ 3 lökosit bulunması), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyamasında bakteri bulunması bulgularından birinin bulunması

Kriter 2B: İki günden daha uzun süredir ve ÜSE tanısı konulduğu gün ya da bir gün önce kateteri çıkarılmış olan hastada; 65 yaş ve altındaki hastalar için ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), sık idrara çıkma, dizüri ve palpasyonla suprapubik hassasiyet gibi semptomlardan en az birine ilaveten idrar kültüründe en fazla iki farklı mikroorganizmanın $\geq 10^3$ - $< 10^5$ kob/ml üremesi ve lökosit esteraz ve/veya nitrat test pozitifliği, piyüri (≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrarın x400 büyütme ile incelenmesinde her sahada ≥ 3 lökosit bulunması), santrifüj edilmemiş idrarın gram boyamasında bakteri bulunması bulgularından birinin bulunması

b) Aseptomatik bakteremik ÜSE tanısı

Kalıcı üriner kateteri olan ya da olmayan hastada; hangi yaşta olursa olsun ateş, suprapubik hassasiyet, KVAH, dizüri, pollaküri bulgularından hiçbirinin olmaması ve idrar kültüründe en fazla iki farklı üropatojen mikroorganizmanın $\geq 10^5$ kob/ml üremesi ve idrar kültüründe üreyen üropatojen mikroorganizmalardan en az birinin kan kültüründe de üremesi ya da patojen cilt florası üyesi ise farklı zamanlarda alınmış en az iki kan kültüründe üremesi. Kriterin tüm bileşenlerinin saptandığı zaman dilimi bir takvim gününden uzun olmamalıdır.

2.9.3. SHİE Bakteriyemiler ve Kateter Enfeksiyonları

YBÜ'ler genel durumu kötü hastaların izlendiği, tanı ve tedavi amacıyla konağın savunma mekanizmalarını bozan çok sayıda invaziv işlemin yapıldığı, geniş spektrumlu antimikrobiyallerin yaygın olarak kullanıldığı birimler olduğundan görülen SHİE hastanenin diğer servislerinde görülen enfeksiyonların yaklaşık 5-10 katıdır . Damariçi kateter enfeksiyonlarındaki artış nedeniyle son yıllarda kan dolaşımı enfeksiyonları önemli oranda artmıştır (127). Mortalite ve morbiditenin majör nedeni

olan kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) YBÜ'lerde üçüncü sıklıkta rastlanan enfeksiyonlardır.

2.9.3.1. KDE Tanımları ve CDC 2014 Tanı Kriterleri (128)

Primer KDE : Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE-LAB):

- KDE-LAB-1: Hastanın bir veya daha fazla kan kültüründe patojen olarak kabul edilen bir mikroorganizmanın üremesi ve bu mikroorganizmanın vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması

- KDE-LAB-2: Bir günü aşmayan süre içinde; ateş, titreme ve hipotansiyon bulgularından en az bir tanesinin olmasına ek olarak farklı zamanda alınmış iki yada daha fazla kan kültüründe cilt florası bakterilerinin üremesi ve vücudun başka bölgesindeki bir enfeksiyonla ilişkisi olmayan pozitif laboratuvar sonuçları Mukozal bariyer hasarlı, laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (MBH-KDE-LAB):

- KDE-LAB-1 kriterlerini karşılayan herhangi bir yaştaki hastanın kan kültürlerinden en az bir tanesinde *Bacteriodes* spp, *Candida* spp, *Clostridium* spp, *Enterococcus* spp, *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Prevotella* spp, *Veillonella* spp ya da Enterobacteriaceae gibi intestinal mikroorganizmalar üretilmesi ya da

- KDE-LAB-2 kriterlerini karşılayan herhangi bir yaştaki hastanın kan kültürlerinde başka bir mikroorganizma izole edilmeksizin sadece viridans grup streptokokların üretilmesine ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi bulunmalıdır.

- Son bir yıl içinde allojenik kemik iliğı ve kök hücre nakli yapılmış olup, aynı yatış sırasında pozitif kan kültürü eşliğinde ya evre 3 veya 4 gastrointestinal graft versus host hastalığı ya da pozitif kan kültürünün alındığı gün ya da 14 kültür öncesi son yedi gün içinde gelişen ishal nedeniyle 24 saat içinde ≥ 1 litre sıvı kaybı olması

- Nötropenik hastada pozitif kan kültürünün alındığı (birinci gün) tarihin de dahil olduğı üç gün öncesi ve üç gün sonrasını kapsayan toplam yedi günlük bir zaman

periyodu içinde, en az iki farklı günde hemogramda mutlak nötrofil sayısının yada toplam beyaz küre sayısının $<500 \text{ mm}^3$ saptanmış olması

CDC' nin ABD'ye 2013 yılındaki önerisi; mukozal bariyer hasarını bildirmek tercihe bağlıdır ancak gerek KDE-LAB, gerekse de MBH-KDE-LAB olsun tüm SKİKDE' ler bildirilmelidir.

c) Sekonder KDE: Kan kültüründe izole edilen mikroorganizmanın vücudun başka bir yerindeki bir enfeksiyon odağıyla (pnömoni, ÜSE, intraabdominal enfeksiyon gibi) ilişkili olması.

d) İntravasküler kateter enfeksiyonları ile ilgili tanımlar: Sepsis bulguları olan hastada SVK varlığı, bakteriyemi/fungemi olgularında başka odak bulunamayan kateterli hastalar, kateter giriş/çıkış yeri enfeksiyonu bulguları, infüzyon sürecinde ani başlayan sepsis bulguları (sıvı kaynaklı sepsis), kateterle ilişkili olması muhtemel etkenlerin üretilmesi (stafilokoklar, *Corynebacterium jeikeium*, *Mallessezia*), SVK çıkarılması ile klinik bulguların düzelmesi, SVK varlığında uygun antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık; intravasküler kateter ile ilişkili kan akımı enfeksiyonunu düşündürür. Katetere bağlı sepsis tanısında lokal flebit veya kateter girişinde lokal inflamasyon varlığı, başka bir bakteriyemi odağının bulunamaması, risk olmayan hastada sepsis, kanüle arterin distal kısmında emboli, kateterin çıkarılması ile semptomların gerilemesi veya kaybı, yeterli tedaviye rağmen sepsisin devamı ile birlikte, kateterden semikantitatif tekniklerle yapılan kültürde 10^5 ' in üzerinde koloni saptanması anlamlıdır. Ayrıca kateter kültürü ile kan kültüründe aynı tip mikroorganizmanın üremesi de kateter enfeksiyonunu gösterir.

2.10. Önemli Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Etkenleri

2.10.1. Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA)

Tüm dünyada gerek toplum gerekse de hastane kökenli enfeksiyonlara yol açan en önemli etken MRSA ilk kez 1961 yılında tanımlanmıştır. Günümüze gelene kadar metisilin direnç oranları artmış, bu MRSA' larda vankomisin direnç oranları azalmış, MRSA izolatları arasında vankomisine orta düzeyde duyarlı *Staphylococcus aureus* (VISA), heterojen VISA (HVISA) ve vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA) görülmeye başlamıştır. Ek olarak MRSA' lar eskiden hastanelerin önemli enfeksiyon etkeniyken yıllarla beraber toplumda da görülmeye başlamıştır (129).

MRSA tüm dünyada yaygın görülmekle beraber ülkeler arası prevalansı farklılık göstermektedir. Ülkemizin de dahil olduğu Akdeniz ülkelerinde görülen antibiyotik direncinin ortaya konulduğu ARMed çalışmasından elde edilen verilere göre *S. aureus* kan izolatlarındaki metisiline direnç oranı 2003-2005 yılları arasında sırasıyla %43, %40 ve %35 olarak tespit edilmiş (130), SENTRY çalışmasında da Türkiye’de görülen MRSA oranının %30.9 olduğu saptanmıştır (131). *S. aureus*’un neden olduğu enfeksiyonlar; folikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, süpüratif hidradenit, mastit, yara enfeksiyonları, erizipel, nekrotizan fasit gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, protez eklem enfeksiyonları, septik artrit, septik bursit, pyomiyozit gibi kemik ve eklem enfeksiyonları, haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, besin zehirlenmesi gibi toksine bağlı hastalıklar, pnömoni, ampiyem gibi akciğer enfeksiyonları, bakteriyemi, endokardit, perikardit, menenjit olarak sayılabilir. *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S.haemolyticus*, *S.lugdunensis*, *S.schleiferi*, *S.hominis*, *S. warneri*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S.simulans*, *S.auricularis*, *S.xylosus*, *S.caprae*, *S.saccharolyticus*, *S.pasteuri* gibi insanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan koagülaz negatif stafilokoklar da benzer şekilde bakteriyemi, endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit, göz enfeksiyonları, damar içi kateter, hemodiyaliz şantları ve greftleri, serebrospinal şantlar, peritoneal diyaliz kateterleri, pacemaker tel ve elektrodları, protez eklemler, meme protezleri, kalp kapağı protezleri ve penil protezlerde yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olabilirler. 1959 yılında ilk metisilin üretilmiş ve klinik kullanıma girdikten kısa bir süre sonra 1961 yılında ilk MRSA suşu bildirilmiş. Metisilin direncinden sorumlu mekanizmalar başta mecA geni varlığına bağlı PBP-2a yapımı olmak üzere PBP’lerin beta-laktam antibiyotiklere afinitelerinde azalma ve beta-laktamazların aşırı yapımıdır. Tuz konsantrasyonu, pH, ortam kompozisyonu, osmolarite ve ortam 22 sıcaklığı metisilin direncini etkileyen eksternal faktörlerdendir (132). Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Bu ilaçlar hücre duvar sentezini inhibe eder, bunu bakteri duvarının komponenti olan peptidoglikanın D alanil-D-alanin ucuna bağlanarak yapar (133). D-alanin kopar sonuçta da peptidoglikan zincirinin uzaması ve hücre duvarının sentezi inhibe olur. MRSA kökenleri ile oluşan enfeksiyonlarda genelde tedavi seçeneği vankomisinidir. Son yıllarda MRSA insidansındaki artışla beraber vankomisin kullanımı hızla artmıştır. Tedavide glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, daptomisin ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerde kullanılmaktadır. Yeni antibiyotiklerden linezolid

ilk kez 2000 yılında klinik kullanıma girmiş ve bir yıl gibi kısa sürede ilk linezolid dirençli MRSA izolatu tanımlanmıştır. Buna benzer şekilde daptomisin ilk 2003 yılında kullanıma girmiş ve iki yıl sonrasında daptomisin dirençli MRSA izolatu tanımlanmış. Ülkemizde yapılan duyarlılık çalışmalarında ise MRSA izolatlarında linezolid, daptomisin ve tigesiklin direnci saptanmamıştır (131)

2.10.2. Çoğul Dirençli Gram-Negatif Bakteriler

Yoğun bakım ünitelerinde en sık karşılaşılan dirençli gram negatif bakteriler *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'dir. Günümüzde ciddi boyutlara ulaşan direnç sorunlarının antibiyotik kullanımı ile yakın olduğu düşünülmektedir. Çoğul direnç bu bakterilerin etken olduğu ciddi enfeksiyonlarda kullanılan normalde duyarlı oldukları antibiyotiklerin en az ikisine duyarlılık azalması durumudur. Seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve levofloksasine azalmış duyarlılık olması ise tüm antibiyotiklere direnç anlamında olan pan-rezistan durumdur. Pan-rezistan tanımındaki antibiyotiklere ek olarak tikarsilin-klavulonik asit, ampisilin-sulbaktam, aminoglikozidler, tigesiklin ve polimiksinlere de direnç olması durumu yaygın ilaç direnci olarak tanımlanır.

2.10.2.1. Escherichia Coli (E. coli)

E.coli; Enterobacteriaceae ailesinden, sporsuz, nadiren kapsül oluşturan gram negatif basildir. *E.coli*; %90 laktoz ve %99 indol pozitifdir. İnsan ve hayvan bağırsakları kaynak olduğundan ve bu bakterinin hastane ortamında üremesi güç olduğundan bu bakteriye bağlı hastane enfeksiyonlarının çoğu endojendir. MacConkey veya Eosin-Metilen-Blue agarda izole edilebilir. SBI'ların önemli etkeni olan *E.coli* ÜSE' lerde en sık rastlanan etkindir ve hastane kökenli sepsislerin %15'inin nedenidir. Ayrıca cerrahi alan enfeksiyonları, intraabdominal apseler, peritonit ve pnömoni, bunlara enfeksiyonlara bağlı sekonder bakteriyemiler ve nöroşirürji sonrası menenjitlere neden olabilirler (134). *E.coli*'lerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde beta-laktamaz enziminin yapımı ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, florokinolonlara karşı dirençte hedef molekülde değişiklik ve bakteri içine antibiyotik girişinin azalması, aminoglikozidlere dirençte ise sentezlenen enzimlerle aminoglikozidlerin modifikasyonu rol oynamaktadır.

Plazmid kontrolünde yapılan GSBL üreten bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidir. Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada *E.coli*'de GSBL oranı %19.5 olarak saptanmıştır (42). GSBL yapan *E.coli*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmalar yoktur, ancak pnömoni gibi ciddi enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek karbapenemler önerilmektedir. Piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulonik asit, sefaperazon-sulbaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerinin kullanılmasını öneren çalışmalar yoktur. Ayrıca tedavide dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim kullanılacaksa yüksek dozda ve aminoglikozidlerle kombine edilmesi önerilmektedir.

2.10.2.2 *Klebsiella* spp

Klebsiella spp; *Enterobacteriaceae* ailesinden, sporsuz, genellikle kapsüllü, hareketsiz, gram negatif basildir. Diğer *Enterobacter* türleri gibi ornitini dekarboksile etmezler. Doğada, insan ve hayvan bağırsaklarında yaygındırlar, %1-6 oranında floranın geçici elemanı olarak nazofarenkste de bulunabilir. HE' lerin önemli etkenlerinden biri olan *Klebsiella* türü *K. pneumoniae*' dir, biri de *Klebsiella oxytoca*'dır. *Klebsiella* türleri yapılan çalışmalarda ÜSE ve primer bakteriyemiler başta olmak üzere, alt solunum yolu, safra yolları ve cerrahi alan enfeksiyonları gibi hastane enfeksiyonlarının %8'inden sorumludur (44). Son zamanlarda artan *Klebsiella* türlerinin sıklığı plazmidler aracılığı ile antibiyotiklere direnç göstermesi, beta-laktamaz üretimi ile hastalardaki HE artışına bağlı olabilir. *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL'ye daha sık rastlanmaktadır ve kinolon direnci ile GSBL üretimi arasında kuvvetli birliktelik olduğu gösterilmiştir. Betalaktamaz (GSBL) üreten bakteriler sefotaksim, seftazidim, seftriakson ve aztreonama dirençlidir. Ayrıca bu suşlarda sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazonsulbaktam, amikasin ve siprofloksasine karşı da yüksek direnç oranları saptanmıştır. *Klebsiella* türlerinde florokinolonlara ve aminoglikozidlere direnç *E.coli*' lerde anlatıldığı gibidir. Son zamanlarda karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* suşları bildirilmiş ve bu suşlarda OXA-48 ve VIM-1 enzimleri saptanmıştır. GSBL yapan *Klebsiella* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi GSBL yapan *E.coli* tedavisi gibidir.

2.10.2.3. *Pseudomonas* spp.

Pseudomonas spp., doğada ve hastanelerde yaygın olarak bulunur. Primer olarak hastane kökenli patojen olarak kabul edilen ve nonfermentatif gram negatif basiller içinde en sık enfeksiyon etkeni olan, *P. aeruginosa*, oksidaz pozitif olması ve glikozu fermente etmemesi ile diğer *Enterobacteriaceae*'dan ayrılır. Hareketlidirler ve 42 derecede üreyebilirler. Hastane dışındaki sağlıklı insanlarda kolonizasyonu düşükken, hastanede yatan hastalarda bu oran ortalama %18'e, gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda %73'e kadar çıkabilir. Yoğun bakım üniteleri, yanık üniteleri, mekanik ventilatörler, kanser kemoterapisi uygulanan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda kolonize olarak invazif enfeksiyonlara yol açmaktadır. Çapraz kontaminasyonla hastadan hastaya geçiş bakterinin hastane ortamında yayılmasında en önemli etmenlerden biridir. *P. aeruginosa* çevre koşullarına kolay adaptasyonu, değişik virulans faktörleri ve antibiyotiklere hızla direnç geliştirdiği için sık görülen fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak önemlidir. *P.aeruginosa*, bakteriyemi, pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan enteokolit ve diyare gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, kemik ve eklem enfeksiyonları, otitis externa, malign eksternal otit ve kronik süpüratif otitis media gibi kulak enfeksiyonları, menenjit ve beyin absesi gibi merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonu yapabilir. Antibiyotiklere karşı bakteriyel dış membranda geçirgenlik azalması ve aktif pompa sistemi ile antibiyotiğin dışarı atılması nedeniyle *P.aeruginosa* birçok antibiyotiğe dirençlidir. Penisilin ve sefalosporinlere dirençte ise indüklenabilir kromozomal AmpC tipi beta-laktamaz (IBL) rol oynar. Florokinolon ve betalaktamlara direnç gelişiminde permeabilite mutasyonları da önemli rol oynamaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda IMP-1, VIM-5 ve VIM-2 gibi metallo-beta-laktamaz üreten suşlar belirlenmiştir. Plazmid kontrolünde olan GSBL ve kromozomal IBL sentezleyen suşların saptanması, tedavide kullanılacak antibiyotik seçimine yol göstericidir. *P.aeruginosa*'ya karşı etkili beta-laktam antibiyotikler; piperasilin, seftazidim, sefepim, sefpirom, imipenem, meropenem ve aztreonamdır. Florokinolonlar içinde ise siprofloksasin en etkilidir. Aminoglikozidler içinde en az direnç amikasine karşı olurken, en yüksek direnç gentamisine karşı oluşur, tobramisin'in ise daha iyi intrinsik aktivitesi vardır. Tedavide kullanılan en yaygın kombinasyon ise genellikle sinerjik etki gösteren beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonudur.

2.10.2.4. *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter cinsi bakteriler; *Moraxellaceae* ailesi içinde, katalaz pozitif, oksidaz negatif, indol negatif, nitratları redükte etmeyen kesin aerob üreyen, gram negatif çomaklardır. *Acinetobacter* türleri genel olarak toprak ve su gibi doğada yaygın bulunurlar, kuru ortamda günlerce canlı kalabilme özelliğine sahiptirler. Vücudun koltuk altı, kasıklar, parmak araları gibi nemli florasında yer aldığı gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerin oral kavitesinde ve solunum yollarında taşıyıcılık gösterilmişse de hastanede yatanlara oranla oldukça azdır. *Acinetobacter* cinsi içerisinde genomik olarak 32 tür tanımlanmış, bunlardan hastane enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan genomik tür *A.baumannii* olarak bildirilmiştir. Diğer hastane enfeksiyonlarına yol açan genomik türler *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter ursingii*, genomik tür 3, genomik tür 13 ve *Acinetobacter radioresistant*'tır. *Acinetobacter*'ler genel olarak virulansı düşük bakteriler olduğundan konak savunma mekanizması normal bireylerde enfeksiyon oluşturmaları zordur. *A.baumannii* bakteriyemi, menenjitler, ÜSE'ler ve HKP gibi HE'lerde geniş spektrumda etken olarak karşılaşırlar. *Acinetobacter* türleri kullanılan mekanik aletlerin yüzeyine kolonize olmaları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, hastalar ve hastane personelinde kolonize olması, cansız ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri nedeniyle sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyonlara neden olurlar. Beta-laktamlara direnç; beta-laktamazlar, karbapenemazlar, porin değişiklikleri, penisilin bağlayıcı proteinlerin değişikliği ile gelişebilirken, genelde bu mekanizmaların bir arada işlev görmesi ile de olabilir. *Acinetobacter* cinsi bakterilerde beta-laktamaz genlerine çokça rastlanır. En çok bilinenleri ACE, TEM-1 ve 2, CARB-5, OXA genleridir. OXA-51 ve OXA-58 ülkemizde yapılan bir çalışmada *A.baumannii* suşlarında saptanmış ve karbapenem direncinde rol aldığı gösterilmiş.

GNB'lerdeki karbapenem direncinde karbapenemazların rol aldığı gösterilmişse de esas sorumlu azalmış dış membran geçirgenliği veya efluks pompa sistemidir. *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* cinsi bakterilerin tedavisinde karbapenemler dışında son yıllarda kolistin de tedaviye girmiştir. Kallel ve ark., yaptıkları çalışmada kolistin, hastane kökenli çoklu ilaca dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde yeterli ve efektif olduğunu göstermiştir. Ülkemizde yapılan in vitro çok merkezli bir çalışmada ilk glisilsiklin olan tigesiklinin de *Acinetobacter* spp. Üzerine oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Tigesiklin çoğul

dirençli neden olduğu VİP’de ve bakteriyemilerde kullanılmış ve başarı oranı %84 bulunmuş. Yeni antibiyotiklerden seftobiprol aerobik GNB’lere in vitro etkilidirler. Seftobiprol’ un; *P. aeruginosa*’ya in vitro etkinliği sefepime benzer, ancak *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacter* spp.’ye orta düzeyde etkilidir. Sonuç olarak çoğul dirençli GNB’lerin oluşturduğu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredabilmektedir ve tedavileri kolay değildir. Çoğul dirençli gram negatif basillere enfeksiyon ve kolonizasyon açısından bakıldığında, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının tüm yapılan çalışmalarda risk faktörü olduğu saptanmış. O yüzden enfeksiyon kontrol önlemleri kadar antibiyotik kullanım politikaları da önem taşımaktadır.

Seçilen antimikrobiyal ajana karşı direnç oranları düşük olduğunda (yani, <%10-15) kombinasyon tedavisinin sinerjistik etki geliştirdiğini açıkça gösterecek hiçbir veri olmadığı için monoterapi muhtemelen yeterlidir. Bununla birlikte, direnç oranları daha yüksek olduğunda, geniş spektrumlu bir sefalosporin, betalaktam/beta-laktamaz inhibitörü (örn., sulbaktam içeren bir kombinasyon) veya karbapenem ile antipsödomonal fluorokinolon, bir aminoglikozid veya kolistin kombinasyonu mantıklı görünmektedir (135).

Tigesikline karşı direnç bildirilmiştir ancak klinik deneyim sınırlı olsa da *A.baumannii*’nin bazı MDR ve XDR suşlarına karşı aktivitesi vardır (136) (137) (138). Klinik çalışmaların bazıları, kombinasyon tedavisinin, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (139). Ventilatör ile ilişkili *Acinetobacter* pnömonisi bulunan 300’den fazla erişkini içeren retrospektif bir çalışmada; imipenem dirençli suşların neden olduğu pnömonide ampirik monoterapi alan hastalarda 14 ve 30 günlük mortalite oranları kombinasyon tedavisine kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (140). Çok merkezli bir çalışmada, sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının neden olduğu ciddi enfeksiyonları olan 210 hastada, kolistin monoterapisi veya kolistin ve rifampisin kombinasyonu alan gruplar karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi alan grupta mikrobiyolojik iyileşme daha fazla iken, 30 günlük mortalite ve enfeksiyonla ilişkili ölüm oranı benzer bulunmuştur (141).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu uzmanlık tezi çalışması, Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 01.10.2020 tarih ve E.Kurul-E1-20-1063 sayılı kurul kararı ile etik onay almıştır.

3.1. Çalışmanın Tasarımı, Hasta Gruplarının Özellikleri

Çalışma, 1 Temmuz 2020 ve 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde yürütüldü. Bu hastane 3380 yatak kapasitesine sahip 3. basamak sevk zincirinde bulunan Ankara'nın en büyük yatak kapasitesine sahip, her türlü branşı içinde barındıran bir hastanedir. Toplam 7 büyük binadan oluşmaktadır. Çalışma için nöroloji ortopedi binası 3. kat A kanadındaki YBÜ belirlendi. Bu ünite Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'ne bağlı, üçüncü basamak bir YBÜ'dür. Bu ünite 10 aylık izlem süresince COVID-19 tanılı hastaları için ayrılmış bir YBÜ olarak hizmet vermekteydi. Tüm dünyayı etkisi altına alan pandemi dolayısıyla YBÜ ihtiyacında artış olması nedeni ile 16 yataklı olan bu ünite izlem süresince 24 yataklı olarak hizmet vermiştir.

Çalışmaya, belirlenen YBÜ'de iki günden fazla yatarak takip edilen, 18 yaşından büyük tüm hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük ve YBÜ'de iki günden az kalan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hasta numarası, tanı tarihi), fizik muayene bulguları (ateş, nabız, tansiyon, SVK varlığı, dekübit varlığı, bilinç durumu), laboratuvar bulguları (lökosit, nötrofil, AST, ALT, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin değeri) kayıt edildi. Ayrıca komorbid hastalıkları; hipertansiyon (HT) kronik böbrek hastalığı (KBH), immunsupresyon, malignite, diabetes mellitus (DM) gibi komplike edici faktörlerin varlığı, nörolojik hastalıkları, koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komorbiditeleri ve Charlson komorbidite indeksleri (CCI) (142) kaydedildi. (EK-2)

Çalışmaya dahil edilen hastalar haftada 5 gün, günlük vizitlerle değerlendirildi. Hastaların yapılan vizitlerde yatış APACHE II(143) ve SOFA skorlamaları (144) ve günlük ateş, nabız, tansiyon, saturasyon, PaO₂/FiO₂ değerleri, kültür üremeleri ve almakta olduğu antibiyoterapiler kayıt altına alındı. (EKLER-3,4)

Çalışma planı; Temmuz 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında, üçüncü basamak bir COVID-19 YBÜ'de antibiyotik kullanım endikasyonunu iyileştirmek

amacıyla karbapenem kısıtlamalı AYP pilot uygulamasıydı. YBÜ'ler çoğunlukla geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha sık kullanıldığı birimler olması ve dirençli mikroorganizmalar nedeni ile karbapenemlerin daha sık tercih edildiği birimler olması nedeni ile, bu çalışma, uygunluğun değerlendirilmesi için seçilen bir YBÜ'de yürütülmüştür.

Karbapenem direncinde gözlenen artış nedeni ile geniş spektrumlu karbapenem kullanımını kısıtlayan ve bu sayede dirençli mikroorganizma seçimini engelleyen bir programın yürütülmesi ve geliştirmesi hedeflendi. Çalışma öncesi, müdahale protokolü ve değerlendirilecek sonuçlar tanımlandı.

Müdahale protokolü karbapenemlere kısıtlı kullanım getirmek ve ön yetkilendirmenin tanımlı hekim tarafından yapılması idi. Müdahale, iki enfeksiyon hastalıkları doktoru tarafından yürütülen periyodik, ileriye dönük denetimleri (düzenli aralıklarla haftada 5 kez) içeriyordu. Denetimler sırasında antibiyotik tedavisi gören tüm hastalar değerlendirildi ve hekimlere endikasyon, antibiyotik seçimi, uygulama yolu ve tedavi süreleri hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışma beşer aylık iki döneme ayrıldı.

1- Birinci dönem: Karbapenem kullanımının serbest olduğu dönem.

2- İkinci dönem: Karbapenem kısıtlamalı AYP'nin uygulandığı dönem.

Çalışmamız iki dönemin AYP uygulanmadan öncesi ve sonrası karşılaştırılmasını içeren tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlandı.

Birinci dönemde hastaların almakta olduğu antibiyotikler, hastaları günlük takip eden enfeksiyon hastalıkları hekimi ve nöbetçi konsültan hekimin tedavi yönetimine herhangi bir müdahale yapılmaksızın olduğu gibi kaydedildi. İkinci dönemde ise karbapenem kısıtlamalı antibiyotik yönetim programı uygulandı. İkinci dönemde ise karbapenem kullanımı için bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve bir enfeksiyon hastalıkları asistanına ön yetkilendirme oluşturuldu. Birinci dönemde 339, ikinci dönemde toplam 233 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresince hasta gruplarının dağılımı Şekil 3.1.' de gösterilmiştir. Her iki dönemde de hemşire kadrosunda her iki yatak için bir hemşire bulunmaktaydı.

Hastaya sepsis, septik şok tanısı konuldu ise veya etken kabul edilen kültür duyarlılığı yalnızca karbapenem duyarlı ise ve ampirik başlanılan karbapenem tedavisine klinik yanıt alındı ise karbapenem kullanılmasına izin verildi. Hastanın

kültür üremesi başka antibiyotiklere duyarlı veya sepsis / septik şok tanısı konulmadı ise diğer antibiyoterapilerin başlanmasına karar verildi. Kültür üremeleri günlük olarak takip edildi. Hastalar sepsis açısından ‘Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları (Sepsis-3)’nda bahsedilen SOFA kriterlerine göre değerlendirildi (144).



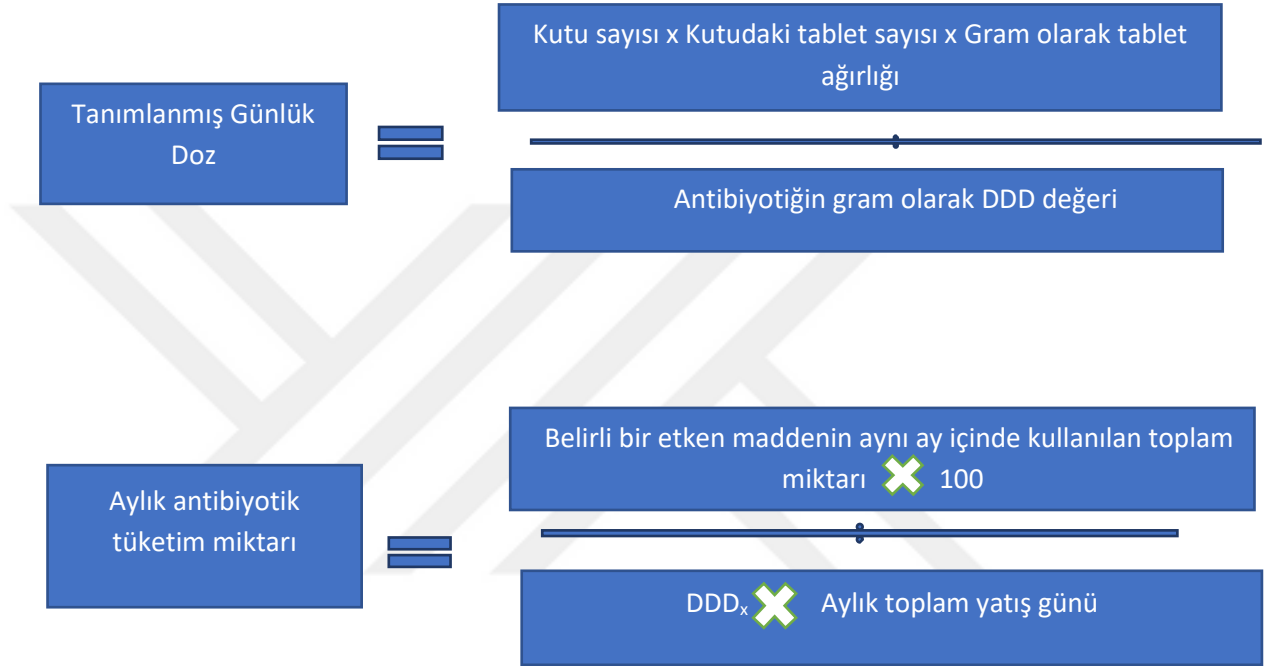
Şekil 3.1. Çalışma süresince hasta gruplarının dağılımı

AYP'nin uygulanması öncesinde ve sırasında enfeksiyon kontrol önlemlerinde herhangi bir değişiklik uygulanmadı; dolayısıyla enfeksiyon kontrol stratejileri çalışma öncesi ve sonrası dönemlerde aynıydı.

3.2. Antibiyotik Tüketiminin Hesaplanması

Anestezi YBÜ’de kullanılan antibiyotikler etken madde ve kutu bazında günlük olarak olarak ayrı ayrı kaydedildi. Hasta formları ve hastane bilişim sistemindeki order formları ile kullanılan antibiyotik miktarı teyit edildi. Kutu bazında hesaplanan antibiyotik miktarları kutu içeriğindeki etken madde miktarı baz alınarak aylara göre ayrı ayrı gram veya miligram cinsine çevrildi. Çalışmaya dahil edilen süre boyunca anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yatış süreleri aylara göre ayrı ayrı toplanarak aylık hasta günü elde edildi. Aylık antibiyotik tüketim miktarı aşağıdaki formül aracılığıyla hesaplandı.(145)

Tanımlanmış günlük doz , bir ilacın yetişkinlerde başlıca endikasyonunda tahmin edilen ortalama günlük idame dozu olarak tanımlanır. Bu sistem DSÖ (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) tarafından geliştirilmiştir. TGD hesaplanırken her antibiyotik için ortalama devam dozu, 70 kg erişkine göre hazırlanmıştır ve aktif maddeyi gram (veya I.U.) olarak almak gerekmektedir (145). Şekil 3.2.'de ATK/TDG'ye göre TGD ve ATİ hesaplanması için formüller gösterilmiştir.



Şekil 3.2. ATK/TDG'ye göre TGD ve ATİ hesaplaması

Özetle; $\text{ATİ}/100 = \text{TGD} / \text{Toplam yatış günü}$

VEYA

$\text{ATİ}/1000 = \text{TGD} / \text{Toplam yatış günü}$

Antibiyotik tüketim indeksi DSÖ'nün belirlediği 2021 yılında güncellenen ATC/DDD indeksi' ne göre hesaplandı. DSÖ Antimikrobiyal Tüketim Ağı veri tabanında sistemik kullanılan antibakteriyellerin genel kodu ATC alt grubu J01'e atanan her antibiyotik başına tanımlanmış günlük doz birimine göre hesaplama yapıldı. (145)

Çalışmamıza ATC kılavuzunda yer alan kodları ile; amikasin (J01GB06), amoksisilin (J01CA04), ampisilin (J01CA01), imipenem (J01DH51), kolistin

(J01XB01), levofloksasin (J01MA12), meropenem (J01DH02), moksifloksasin (J01MA14), piperasilin tazobaktam (J01CR05), ampisilin/sulbaktam parenteral (J01CR01), sefepim (J01DE01), sefoperazon (J01DD62), sefoperazon/sulbaktam (J01DD62), vankomisin (J01XA01), teikoplanin (J01XA02), daptomisin (J01XX09), linezolid (J01XX08), seftazidim (J01DD02), tigesiklin (J01AA12), polimiksin B (J01XB02) antibiyotikleri dahil edilmiş ve aylık antibiyotik tüketimi hesaplanmıştır.

3.3. Hastane Enfeksiyon İnsidans Dansite ve Hızının Hesaplanması

Hastaların kan, idrar ve ETA kültürleri düzenli olarak tarandı. Etken olarak kabul edilen, tedavi başlanılan hastaların etkenleri kaydedildi. İki dönem arasında izole edilen mikroorganizmalar MDR, XDR, PDR ve GSBL olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamalar için CDC'nin 2013'de yayınlanan tanımlamaları kullanıldı (146).

Hastaların tanımlanan enfeksiyon hastalığına göre enfeksiyon insidans dansitesi ve hızı hesaplanması Şekil 3.3.'de gösterilmiştir(147).

$$\begin{aligned} \text{Hastane Enfeksiyonu hızı} &= \frac{\text{Hastane Enfeksiyonu Sayısı}}{\text{Yatan Hasta Sayısı}} \times 100 \\ \text{Hastane enfeksiyonu insidans dansitesi} &= \frac{\text{Hastane Enfeksiyonu Sayısı}}{\text{Toplam Hasta Yatış Günü}} \times 1000 \end{aligned}$$

Şekil 3.3. Tanımlanan enfeksiyon hastalığı sayısına göre enfeksiyon insidans dansite ve hızının hesaplanması

Hastaların karbapenem serbest ve kısıtlı dönem arasında toplam antibiyotik tüketimleri TGD/100 hasta günü olarak(145), antibiyotik maliyetleri, izole edilen etkenlerin direnç profilleri, kan kültüründe ve tüm kültürlerde üreyen mikroorganizmaların oluşturduğu hastane enfeksiyon insidans dansiteleri ve hızları(147), toplam YBÜ yatış günleri ve mortaliteleri kaydedildi.

Bakterilerin kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK-2 Compact (BioMérieux, Fransa) sistem kullanılarak belirlendi. Üreyen etkenler hasta formuna kaydedildi. Kan isolatlarının tanımlanması ve antibiyotiklere direnç tespiti, EUCAST'a göre yapıldı. Antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre; 'dirençli', ara değer olan sonuçlar 'orta

duyarlı 've 'duyarlı' olarak değerlendirildi. Laboratuvarın GSBL+ olarak sonuçlandırdığı etkenler GSBL üreten olarak gruplandırıldı. GSBL üretmeyen etkenler GSBL – olarak kaydedildi. Çalışmada MDR olan etkenlerin ürettiği hastalar MDR +, XDR olan hastalar XDR + ve PDR saptanan etkenler PDR + olarak kaydedildi.

3.4. Maliyet Analizi

Hastalık maliyeti çalışmalarında, doğrudan, dolaylı ve ölçülemeyen-manevi maliyetler başlıca bileşenleri oluşturmaktadır.

Doğrudan Maliyetler

Doğrudan maliyet, bir hastanın bakımı, iyileştirilmesi ve o hastalıktan korunmak için bireyler, sigorta kurumları veya devlet tarafından harcanan paradır. Bir hastalığın doğrudan tedavisi sürecinde kaynakların kullanılması veya tüketilmesidir. Hekimin, hemşirenin ve tıbbi bakım personelinin zamanının ve bilgisinin kullanılması, makineler ve tıbbi araç-gereçlerin kullanılması, ilaç ve diğer sarf malzemelerinin kullanılması gibi örnekler, doğrudan maliyetler için verilebilir.

Genellikle doğrudan maliyetler, doğrudan tıbbi ve doğrudan tıbbi olmayan maliyetler olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma kaynağın doğrudan tedavide kullanılıp kullanılmadığına bağlıdır. Doğrudan tıbbi maliyetler, poliklinik, klinik, medikal malzemeler, tüm laboratuvar veya görüntüleme testleri, yapılan müdahalelere ve reçete edilen ilaçlara harcanan miktardır.

Doğrudan hastalık maliyetleri hesaplamaları için ise Cowley ve arkadaşlarının Dünya Bankası (DB) ve DSÖ adına geliştirmiş oldukları yöntem kullanılmıştır (148) . Yöntemde, klinik yol takip edilerek her bir harcama kaleminin kullanılma sayısı, kullanan vaka yüzdesi ve birim maliyetlerle çarpılarak ana toplam harcamaya ulaşılmaya çalışılmaktadır. Kullanılan formülasyon:

$$M_j = \sum_{i=1}^s C_{ij} V_{ij} n_{ij}$$

- Müdahaleyi sunabilmek için gerekli olan sağlık hizmetlerinin birim maliyeti (C)
- Müdahale için gerekli her bir hizmet türünün miktarı (V)
- O hizmet için sağlık kurumuna başvuran kişi sayısı (n)

Yukarıdaki eşitlikte “i” hizmet düzeyleri ile “j” müdahalesi için ihtiyaç duyulan gerekli hizmetler gösterilmektedir. Denklemde “s” türde uygun hizmetin bulunduğu varsayılmaktadır. “J” müdahalesinin üretiminde hizmetlerden bazılarında ihtiyaç duyulmuyorsa, “V”nin değerleri sıfır olacaktır.

Bu çalışmada şiddetli COVID-19 tanısı almış ve hastanede yatan hastaların verileri retrospektif olarak toplanmıştır. Elde edilen veriler, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) doğrultusunda maliyetlendirilmiştir. Amaç, şiddetli COVID-19 hastalığının maliyetini SGK perspektifinden ortaya koymaktır. Hastalığın bir diğer maliyet boyutu indirekt maliyetler olup, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük işgücü ve yaşam kayıplarına sebep olduğu bilinmektedir. Ancak bu çalışmada maliyetler sadece direkt olarak SGK perspektifinden değerlendirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics Windows sürümü R version 4.0.2 (<https://www.r-project.org/>) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (%), sürekli değişkenlerse ortanca (en küçük-en büyük) ya da ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler pearson ki-kare testi ile ya da Fisher’in kesin testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım varlığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında normal dağılım olup olmamasına göre student’in t testi ya da Mann-Whitney U (wilcoxon rank-sum) testi kullanıldı. İki yönlü p değerinin 0.05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ankara Şehir Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'ne bağlı 3. basamak bir YBÜ'de iki günden fazla yatarak tedavi görmüş toplam 572 hasta dahil edildi. Çalışmada karbapenem kısıtlı AYP uygulandı. AYP iki dönemden oluşuyordu, karbapenem serbest (birinci) dönem de 339 hasta, karbapenem kısıtlı (ikinci) dönemde ise 233 hasta takip edildi.

YBÜ'de çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir; çalışma süresince toplam kadın hasta %37.8 (216/572), erkek hasta %62.2 (356/572) oranında olmak üzere; birinci dönemde %41(139/339) kadın, %59(200/339) erkek hasta, ikinci dönemde %33 (77/233) kadın, %67 (156/233) erkek hastadan oluşuyordu. İki dönem arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.07$).

Hastaların yaş ortalaması 70.5 idi. Her iki dönemde de 60 yaşından büyük olan hastaların oranı daha fazlaydı (sırasıyla birinci dönemde %78.5, ikinci dönemde ise %73).

Hastalardaki komorbiditeler Tablo 4.1.'de verilmiştir. Eşlik eden hastalıklar sırası ile diabetes DM %35.3 (202/572), HT %59.4(340/572), malignite %8,74(50/572), koroner arter hastalığı (KAH) %29.9 (171), KBY % 9,97(57/572), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) %14.5 (83) olarak saptandı. Birinci dönemdeki hastaların modifiye CCI: 5.00 [0.00;12.0] iken, ikinci dönemdeki hastaların CCI: 5.00 [0.00;11.0]'di ($p=0.99$).

Şiddetli COVID-19'a bağlı hiperinflamatuvar sendrom tablosunda kullanılan anakinra, tosilizumab ve pulse steroid gibi immün modülatör ajanlar (Tablo 4.1.); iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla kullanım oranlarına sahipti. Anakinra birinci dönemde % 4.42 (15/339), ikinci dönemde %11.2 (26/233) ($p = 0.004$), tosilizumab birinci dönemde %10 (34/339), ikinci dönemde %0.86 (2/233) ($p<0.001$), pulse steroid birinci dönemde %26 (88/339), ikinci dönemde %37.3 (87/233) ($p = 0.005$) oranında kullanılmıştı. Çalışma dönemleri arasında başka hiçbir demografik veya klinik özellik farklılık göstermedi.

Tablo 4.1. Çalışma süresince hastaların demografik ve klinik özellikleri, n=572

	Bütün Hastalar	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p
	n=572	n=339	n=233	
Yaş, ortalanca [min-max]	70.5 [22.0;102]	71.0 [22.0;100]	69.0 [22.0;102]	0.32
Yaş, n (%)				0.16
<60	136 (23.8)	73 (21.5)	63 (27.0)	
≥60	436 (76.2)	266 (78.5)	170 (73.0)	
Cinsiyet, n (%):				0.07
Erkek	356 (62.2)	200 (59.0)	156 (67.0)	
Kadın	216 (37.8)	139 (41.0)	77 (33.0)	
DM, n (%)				0.45
Hayır	370 (64.7)	224 (66.1)	146 (62.7)	
Evet	202 (35.3)	115 (33.9)	87 (37.3)	
HT, n (%)				0.30
Hayır	232 (40.6)	144 (42.5)	88 (37.8)	
Evet	340 (59.4)	195 (57.5)	145 (62.2)	
Malignite, n (%)				0.97
Hayır	522 (91.3)	310 (91.4)	212 (91.0)	
Evet	50 (8.74)	29 (8.55)	21 (9.01)	
KAH, n (%)				0.48
Hayır	401 (70.1)	242 (71.4)	159 (68.2)	
Evet	171 (29.9)	97 (28.6)	74 (31.8)	
KBY n (%)				0.84
Hayır	515 (90.0)	304 (89.7)	211 (90.6)	
Evet	57 (9.97)	35 (10.3)	22 (9.44)	
KOAH, n (%)				0.87
Hayır	489 (85.5)	291 (85.8)	198 (85.0)	
Evet	83 (14.5)	48 (14.2)	35 (15.0)	
CCI, ortalanca [min-max]	5.00 [0.00;12.0]	5.00 [0.00;12.0]	5.00 [0.00;11.0]	0.99
Anakinra, n (%)				0.004*
Hayır	531 (92.8)	324 (95.6)	207 (88.8)	
Evet	41 (7.17)	15 (4.42)	26 (11.2)	
Tosilizumab, n (%)				<0.001*
Hayır	536 (93.7)	305 (90.0)	231 (99.1)	
Evet	36 (6.29)	34 (10.0)	2 (0.86)	
Pulse steroid, n (%)				0.005*
Hayır	397 (69.4)	251 (74.0)	146 (62.7)	
Evet	175 (30.6)	88 (26.0)	87 (37.3)	

*p değeri <0,05

CCI: Charlsson Komorbidite İndeksi

Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 4.2.'de verilmiştir. Hastaların; %21.9(125/572)' unda ateş, %21.7 (124/572)' sinde hipotansiyon, %10.3 (59/572)'ünde dekübit saptandı. Bilinç hastaların % 66.6 (373/572)'sında açıktı, YBÜ'ye geldiğinde direk entübe olan hasta sayısı %22.2 (127/572) ve santral venöz kateteri (SVK) olan hasta sayısı %30.9 (177/572) idi. Hastaların çoğu yatış sırasında

taşıpneikdi, ortanca solunum sayıları 29 olarak bulundu. Çalışmanın iki dönemi arasında fizik muayene bulguları benzerdi.

Tablo 4.2. Çalışma süresince hastaların fizik muayene bulguları, n=572

	Bütün hastalar	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p
	n=572	n=339	n=233	
Ateş, n (%):				0.08
Hayır	447 (78.1)	274 (80.8)	173 (74.2)	
Evet	125 (21.9)	65 (19.2)	60 (25.8)	
Hipotansiyon, n (%):				0.84
Hayır	448 (78.3)	264 (77.9)	184 (79.0)	
Evet	124 (21.7)	75 (22.1)	49 (21.0)	
Dekübit, n (%):				0.88
Hayır	513 (89.7)	303 (89.4)	210 (90.1)	
Evet	59 (10.3)	36 (10.6)	23 (9.87)	
SVK, n (%):				0.77
Hayır	395 (69.1)	232 (68.4)	163 (70.0)	
Evet	177 (30.9)	107 (31.6)	70 (30.0)	
Entübasyon, n (%):				0.28
Hayır	445 (77.8)	258 (76.1)	187 (80.3)	
Evet	127 (22.2)	81 (23.9)	46 (19.7)	
İnotrop, n (%):				0.84
Hayır	458 (80.1)	270 (79.6)	188 (80.7)	
Evet	114 (19.9)	69 (20.4)	45 (19.3)	
Bilinç durumu, n (%):				0.58
Açık (GKS:15)	373 (66.6)	217 (64.8)	156 (69.3)	
Sedatize(GKS:3-10)	122 (21.8)	77 (23.0)	45 (20.0)	
Kapalı(GKS:3)	2 (0.36)	2 (0.60)	0 (0.00)	
Uykuya meyilli(GKS:6-8)	63 (11.2)	39 (11.6)	24 (10.7)	
Yatış SS, ortanca [min-max]:	29.0 [8.00;50.0]	28.0 [8.00;50.0]	32.0 [8.00;50.0]	0.09

SS: Solunum Sayısı GKS:Glaskow Koma Skalası (EK-5)

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.3.'de verilmiştir ve bakıldığında; her iki dönem sonuçları benzerdi. Ortalama beyaz küre sayısı: $8885 \times 10^9/L$, ortalama polimorf nüveli lökosit (PMNL) yüzdesi %86, ortalama CRP: 118 g/L, ortalama prokalsitonin : 0.19 µg/L, ortalama GFR: 74 ml/dk/1.73 m², ortalama aspartat aminotransferaz testi (AST): 46 U/L, ortalama alanin aminotransferaz testi (ALT): 34 U/L, ortalama laktat: 2.12 mmol/L olarak sonuçlandı. Birinci ve ikinci dönemde, hastaların CRP (sırasıyla 130 [0.50;430] ve 100 [1.00;377], p=0.001) ve laktat

değerleri (sırasıyla 2.08 [0.74;13.0] ve 2.31 [0.75;13.7], p=0.03) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 4.3. AYP izlemindeki hastaların laboratuvar değerleri

	Tüm hastalar	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p	n
	n=594	n=339	n=233		
WBC, ortalanca [min-max]	8885 [20.0;84700]	8560 [750;42000]	9200 [20.0;84700]	0.35	572
PMNL, ortalanca [min-max]	86.0 [10.0;97.0]	86.0 [42.0;96.0]	87.0 [10.0;97.0]	0.14	572
CRP, Ortanca [min-max]	118 [0.50;430]	130 [0.50;430]	100 [1.00;377]	0.001*	568
Pct ortalanca [min-max]	0.19 [0.02;380]	0.20 [0.02;380]	0.16 [0.02;63.0]	0.07	572
GFR, ortalanca [min-max]	74.0 [3.00;194]	74.0 [3.00;194]	75.0 [3.00;152]	0.47	572
AST, ortalanca [min-max]	46.0 [6.00;11000]	49.0 [8.00;11000]	42.0 [6.00;2625]	0.05	572
ALT, ortalanca [min-max]	34.0 [1.00;3515]	35.0 [4.00;3515]	32.0 [1.00;912]	0.25	572
Laktat, ortalanca [min-max]	2.12 [0.74;13.7]	2.08 [0.74;13.0]	2.31 [0.75;13.7]	0.03 *	570

*p değeri <0,05

Hastaların YBÜ’de izlem başlangıcında değerlendirilen skorlamalar Tablo 4.4.’de verilmiştir. SOFA skoru; birinci dönemde 2.00 [0.00;17.0], ikinci dönemde yine 2.00 [0.00;14.0] idi (p= 0.871). APACHE II skor sonuçları birinci ve ikinci dönemde sırasıyla 16.0 [2.00;50.0] ve 13.0 [2.00 ; 46.0] (p<0.001), istatistiksel olarak anlamlı idi. APACHE II: ≥ 20 birinci dönemde %43.5 (147/339), ikinci dönemde %30.3 (70/233), APACHE II: <9 birinci dönem %18.6 (63), ikinci dönem % 32.9 (76) (p değeri: <0.001) olarak sonuçlandı.

Tablo 4.4. AYP süresine YBÜ’ de değerlendirilen skorlamalar, n= 572

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p
	n=339	n=233	
APACHE II, ortalanca [min-max]	16.0 [2.00;50.0]	13.0 [2.00;46.0]	<0.001*
APACHE II kategorizasyon n (%):			<0.001*
1-9	63 (18.6)	76 (32.9)	
10-19	128 (37.9)	85 (36.8)	
≥20	147 (43.5)	70 (30.3)	
SOFA, ortalanca [min-max]:	2.00 [0.00;17.0]	2.00 [0.00;14.0]	0.87

*p değeri <0,05

Hastaların bakteriyemi ön tanısı ile alınan kan kültürlerinden etken mikroorganizma (Şekil 4.1.) olarak kabul edilen üremeleri takip formlarına kaydedildi. AYP ile tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarında azalma kaydedildi, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.917). Çalışma süresine kan kültüründe izole edilen etkenlerin sıklığı; KNS %34 (47), *A.baumannii* %25 (35), *S.aureus* %17 (24), *K.pneumoniae* %9 (13), *P.aeruginosa* %8 (11) idi.



Şekil 4.1. Çalışma süresince kan kültüründen elde edilen etkenlerin dağılımı

Çalışma süresince kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların kan kültürü sonuçları Tablo 4.5.’ de gösterilmiştir. Kan kültüründe üreyen koagülaz negatif stafilokok (KNS) bakteriyemisi birinci dönemde %8.55 (29/339), ikinci dönemde %7.73 (18/233) (p:0.84), *A.baumannii* bakteriyemisi birinci dönemde %6.78 (23/339), ikinci dönemde %5.15 (12/233) (p=0.53), *S.aureus* bakteriyemisi birinci dönemde %4.13 (14/339), ikinci dönem %4.09 (10/233) (p=1.0), *K.pneumoniae* bakteriyemisi birinci dönemde %2.65 (9/339), ikinci dönemde %1.72(4/233) (p=0.65) idi.

Birinci ve ikinci dönemde hastaların kan kültüründe *E.faecalis* üremesi (sırasıyla %2.36 (8/339) ve %0.00 (0/233), p= 0.02) ve *E.coli* üremesi (sırasıyla %2.36 (8/339) ve % 0.00 (0/233), p= 0.02) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

P.aeruginosa bakteriyemisi birinci dönem %1.47 (5), ikinci dönem %2.58 (6) üreme oranı ile AYP müdahalesiyle bakteriyemi oranı artan tek izolat türü oldu. Şekil 4.2.'de birinci ve ikinci dönem kan kültüründe üreyen etkenler karşılaştırılmış olarak verilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışma süresince kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların kan kültürü sonuçları, n=572

Kan Kültürü	Birinci Dönem n=339	İkinci Dönem n=233	p
Kan kültüründe üreme, n (%):			0.92
Hayır	255 (75.2)	177 (76.0)	
Evet	84 (24.8)	56 (24.0)	
KNS, n (%):			0.84
Hayır	310 (91.4)	215 (92.3)	
Evet	29 (8.55)	18 (7.73)	
<i>Acinetobacter</i> spp. n (%):			0.53
Hayır	316 (93.2)	221 (94.8)	
Evet	23 (6.78)	12 (5.15)	
<i>Enterococcus fecalis</i> , n (%):			0.02*
Hayır	331 (97.6)	233 (100)	
Evet	8 (2.36)	0 (0.00)	
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%):			1.000
Hayır	325 (95.9)	223 (95.7)	
Evet	14 (4.1)	10 (4.09)	
<i>Escherichia coli</i> , n (%):			0.02*
Hayır	331 (97.6)	233 (100)	
Evet	8 (2.36)	0 (0.00)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%):			0.65
Hayır	330 (97.3)	229 (98.3)	
Evet	9 (2.65)	4 (1.72)	
<i>P.aeruginosa</i> , n (%):			0.37
Hayır	334 (98.5)	227 (97.4)	
Evet	5 (1.47)	6 (2.58)	

*p değeri <0.05

Karbapenem kısıtlı AYP uygulanan iki dönem arasında *A.baumannii* 'nin MDR veya XDR profili Tablo 4.6.'da karşılaştırıldığında; birinci dönemde %95.6 (22), ikinci dönemde %66.6 (8) (p değeri=0.04) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 4.6. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen *A.baumannii* direnç profilinin karşılaştırılması

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p	n
	n=23	n=12		35
MDR + XDR <i>A.baumannii</i> , n (%)			0.04*	
Evet	22 (95.6)	8 (66.6)		
Hayır	1 (4.4)	4 (33.3)		

*p değeri <0.05

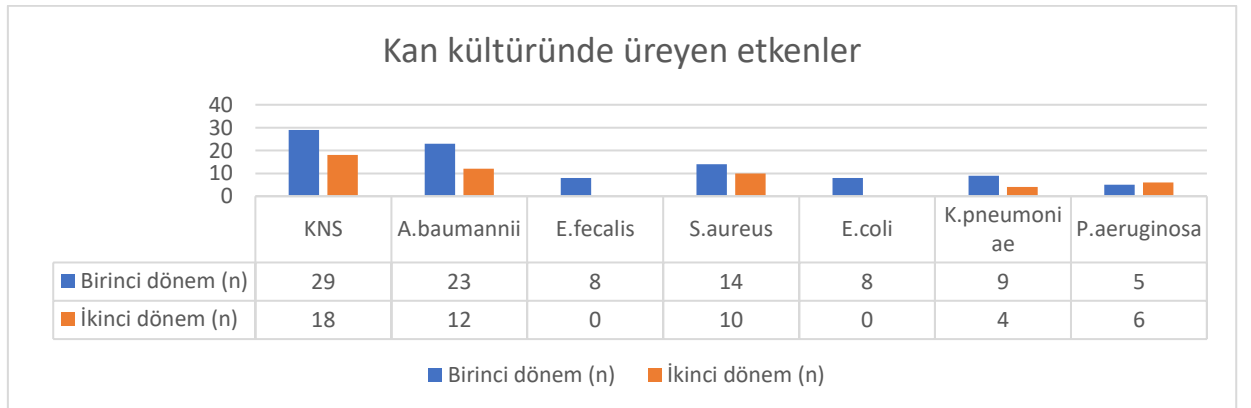
İki dönem arasında kan kültürlerinden izole edilen ve kan dolaşımı enfeksiyonuna (Tablo 4.7.) sebep olan MRSA ve (Tablo 4.8.) GSBL (+) *K.pneumoniae*, GSBL (+) *P.aeruginosa* üremeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0.40, p= 0.39, p:=0.84).

Tablo 4.7. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen *S.aureus* direnç profilinin karşılaştırılması

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p	n
	n=14	n=10		24
MRSA, n (%)			0.40	
Evet	8 (57.1)	4 (40)		
Hayır	6 (42.8)	6 (60)		

Tablo 4.8. İki dönem arasında kan kültüründe üreyen GSBL (+) GNB profilinin karşılaştırılması

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p.değeri	n
GSBL (+) <i>K.pneumoniae</i> , n (%)	4 (44)	3(75)	0.39	7
GSBL (+) <i>P.aeruginosa</i> , n (%)	2 (40)	2 (33)	0.84	4
GSBL (+) GNB, n (%)	11(50)	5(50)		16

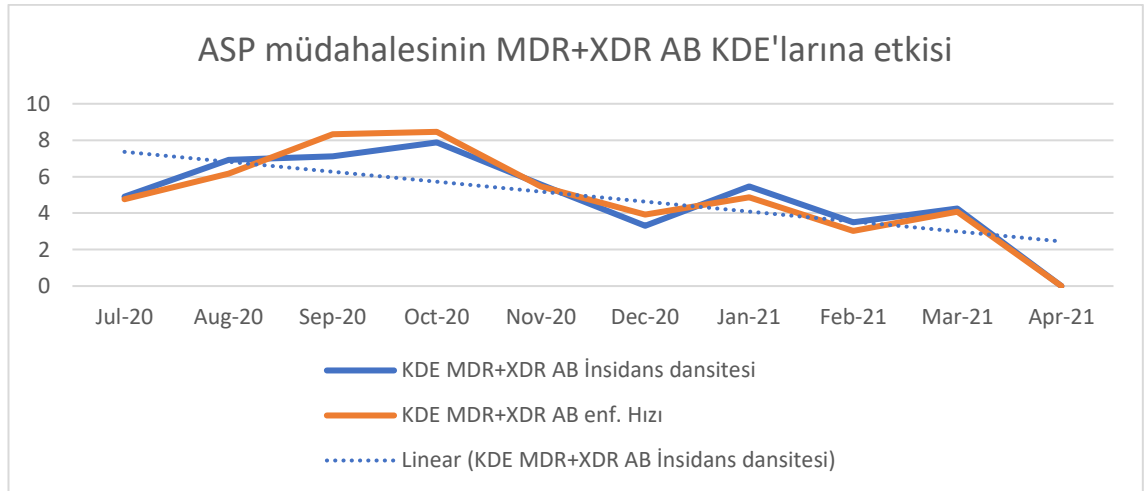


Şekil 4.2. Birinci ve ikinci dönem kan kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı

Hastaların kan kültüründe üreyen etkenlerin iki dönem arasında direnç paternlerinin (Tablo 4.9.) karşılaştırılması amacıyla enfeksiyon insidans dansite ve hızları açısından değerlendirildiğinde; GN etkenlerden *A.baumannii*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları MDR ve XDR açısından incelendiğinde enfeksiyon insidans dansite ve hızında azalma vardı. Şekil 4.3'de gösterilmiştir. diğer GN etkenlere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları GSBL açısından incelendiğinde enfeksiyon insidans dansite ve hızında azalma vardı, GP etkenlerden *S.aureus* 'a bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları metisiline direnç açısından incelendiğinde enfeksiyon insidans dansite ve hızında azalma mevcuttu.

Tablo 4.9. İki dönem arasında kan dolaşımı enfeksiyonlarının direnç paternlerine göre enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi

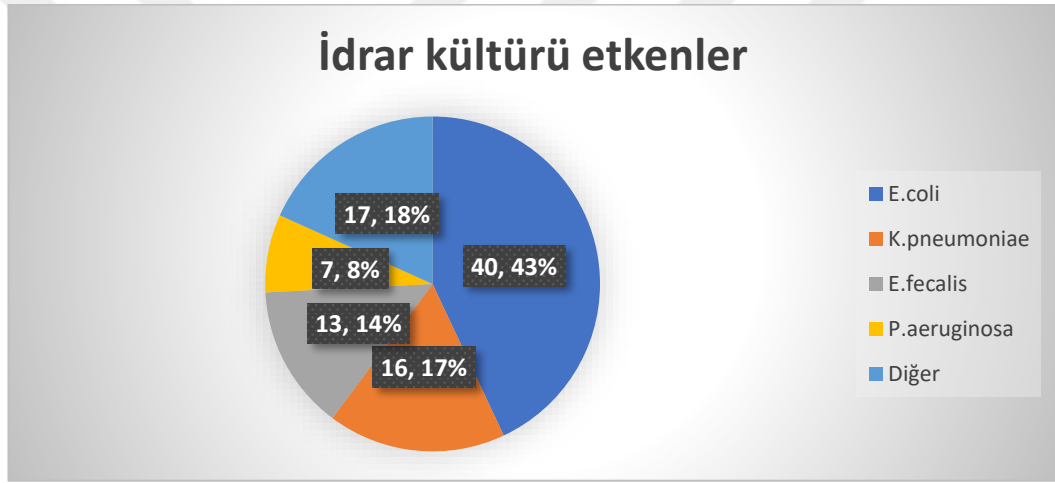
Kan kültürü	n	Birinci Dönem		İkinci Dönem		n
		İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	
MDR + XDR (+) <i>A.baumannii</i>	22	6.49	6.47	2.92	2.99	8
MRSA	8	2.36	2.34	1.67	1.71	4
GSBL (+) GNB	11	3.24	3.24	2.09	2.14	5



Şekil 4.3. ASP Müdahalesinin kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan MDR(+)XDR(+) *A.baumannii* izolatlarının çalışma süresince enfeksiyon insidans dansite ve hızlarına etkisi

Hastaların 10 ay boyunca kan kültürlerinden elde edilen ve duyarlılık paternine göre MDR veya XDR olarak tanımlanmış *A.baumannii* izolatlarının meydana getirdiği kan dolaşımı enfeksiyonlarının 1000 hasta gününe oranı ile enfeksiyon insidans dansitesi ve 100 hasta gününe oranla enfeksiyon hızlarının çalışma boyunca azalma trendinde olduğu bulundu.

Hastalarında takibinde alınan idrar kültürlerinden etken olarak kabul edilen mikroorganizmalar takip formuna kayıt edildi ve AYP öncesi ve sırasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tüm etkenlere bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında azalma mevcuttu ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değeri= 0.21). Etkenler sıklık sırasına göre; *E.coli* %43 (40), *K.pneumoniae* %17 (16), *E.faecalis* %13 (13) ve *P.aeruginosa* %4 (7) idi. Şekil 4.4.' de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Çalışma süresince idrar kültürlerinden elde edilen etkenlerinin dağılımı

Toplam idrar kültürü üremesi (Tablo 4.10.) birinci dönemde %18 (61/339), ikinci dönemde %13.7 (32/233) idi. Kültürleri mikroorganizma temelinde tek tek inceleyecek olursak ; *E.coli* birinci dönemde %8.26 (28), ikinci dönemde %5.15 (12), *P.aeruginosa* birinci dönemde %1.77 (6), ikinci dönemde %0.43 (1), *K.pneumoniae* birinci dönemde %2.06 (7), ikinci dönemde %3.86 (9) ve gram pozitif ajanlardan *E.faecalis* birinci dönemde %2.36 (8) ve ikinci dönemde % 2.14 (5) olarak izole edildi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şekil 4.5' de iki dönem idrar kültürü üremeleri karşılaştırılmıştır.

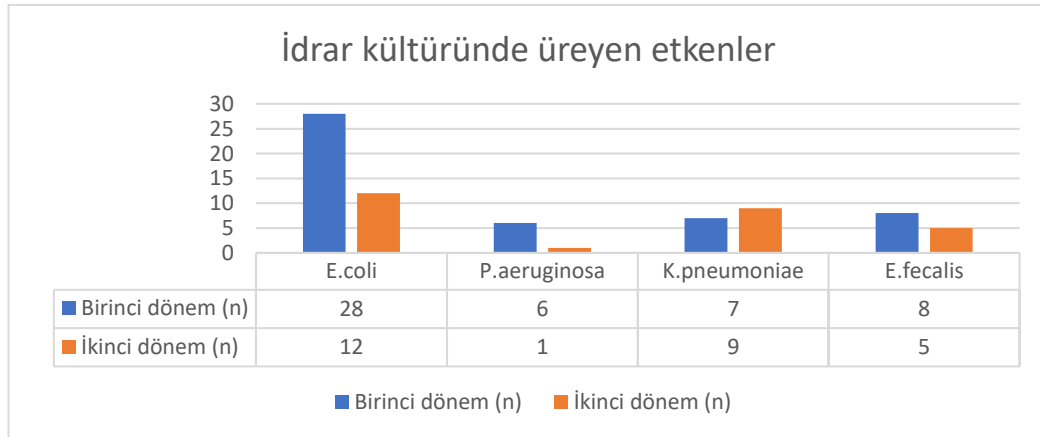
Tablo 4.10. Çalışma süresince idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların idrar kültürü sonuçları, n=572

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p.değeri
	n=339	n=233	
İdrar kültüründe üreme, n (%):			0.21
Hayır	278 (82.0)	201 (86.3)	
Evet	61 (18.0)	32 (13.7)	
<i>Esherichia coli</i> , n (%):			0.21
Hayır	311 (91.7)	221 (94.8)	
Evet	28 (8.26)	12 (5.15)	
<i>P.aeruginosa</i> , n (%):			0.25
Hayır	333 (98.2)	232 (99.6)	
Evet	6 (1.77)	1 (0.43)	
<i>K.pneumoniae</i> , n (%):			0.31
Hayır	332 (97.9)	224 (96.1)	
Evet	7 (2.06)	9 (3.86)	
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%):			1.000
Hayır	331 (97.6)	227 (97.4)	
Evet	8 (2.36)	5 (2.14)	

İki dönem arasında idrar kültüründe GSBL üretimi Tablo 4.11.' de gösterilmiştir. GSBL üretimi açısından *E.coli*'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri:0.24). Diğer GNB'ler GSBL üretimi açısından incelendiğinde iki dönem arasında istatistiksel fark saptanmadı (p değeri=0.34).

Tablo 4.11. İki dönem arasında idrar kültüründe GSBL direnç profilinin karşılaştırılması

	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p.değeri	n
GSBL (+) <i>E.coli</i> , n (%)	28	12	0.24	40
Evet,	15 (53.6)	4 (33.3)		
Hayır	13 (46.4)	8 (66.7)		
GSBL (+) GNB, n (%)	20(20/41)	8(8/22)	0.34	28

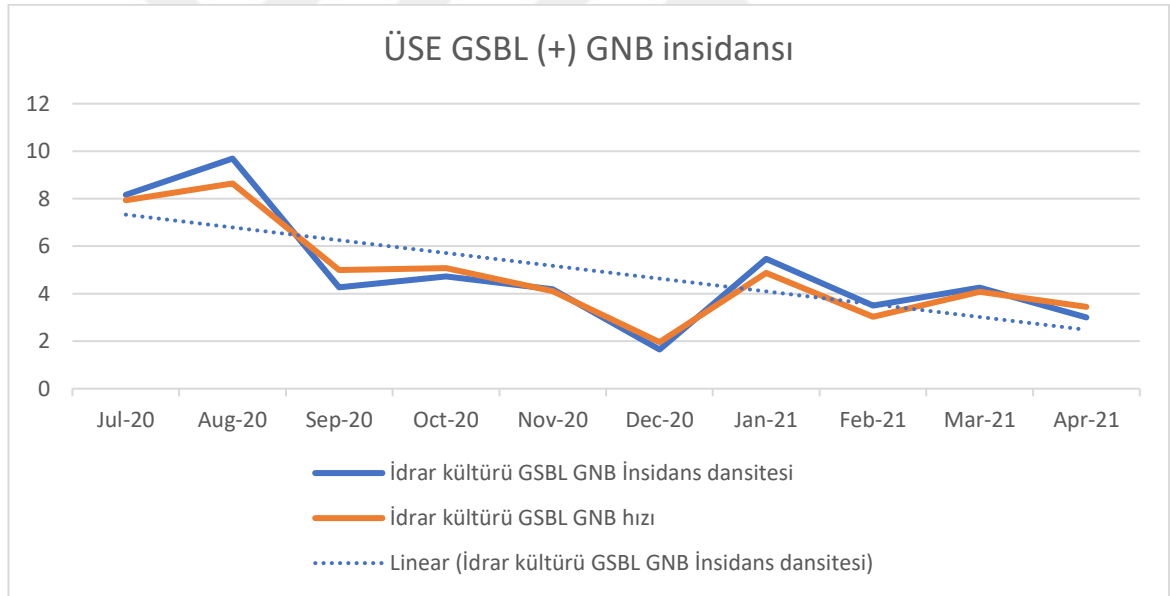


Şekil 4.5. Birinci ve ikinci dönem idrar kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı

Hastaların idrar kültüründe üreyen ve ÜSE etkeni kabul edilen etkenlerin iki dönem arasında direnç paternlerinin karşılaştırılması amacıyla enfeksiyon insidans dansite ve hızları açısından değerlendirildiğinde (Tablo 4.12.) GN etkenler GSBL üretimi açısından incelendiğinde enfeksiyon insidans dansite ve hızlarında azalma vardı.

Tablo 4.12. İki dönem arasında idrar kültürlerinden izole edilen GNB'lerin GSBL üretmesi açısından enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi

İdrar kültürü	n	Birinci Dönem		İkinci Dönem		n
		İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	
GSBL (+) GNB	20	5.9	5.89	3.35	3.43	8



Şekil 4.6. AYP müdahalesinin üriner sistem enfeksiyonlarında üreyen GSBL (+) GNB'lerin enfeksiyon insidans dansite ve hızlarına etkisi

Hastaların 10 ay boyunca idrar kültürlerinden elde edilen ve ÜSE'ye sebep olan GSBL pozitif GNB izolatlarının 1000 hasta gününe oranı ile enfeksiyon insidans dansitesi ve 100 hasta gününe oranla enfeksiyon hızlarının çalışma boyunca azalma trendinde olduğu bulundu. Şekil 4.6. 'da grafi gösterilmiştir.

Hastaların veya endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinden elde edilen ve pnömoni kabul edilen kültür üremeleri şu şekildeydi (Şekil 4.7.): tüm etkenlere bağlı

kültür üremeleri değerlendirildiğinde birinci dönem %24.2 (82), ikinci dönem %23.2 (54) idi. Etkenler sıklık sırasına göre *Acinetobacter* spp. %54 (78/139), *P.aeruginosa* %13 (19/139), *S.maltophilia* %11 (16/139) ve dördüncü sırada *K.pneumoniae* %10 (14/139) idi.



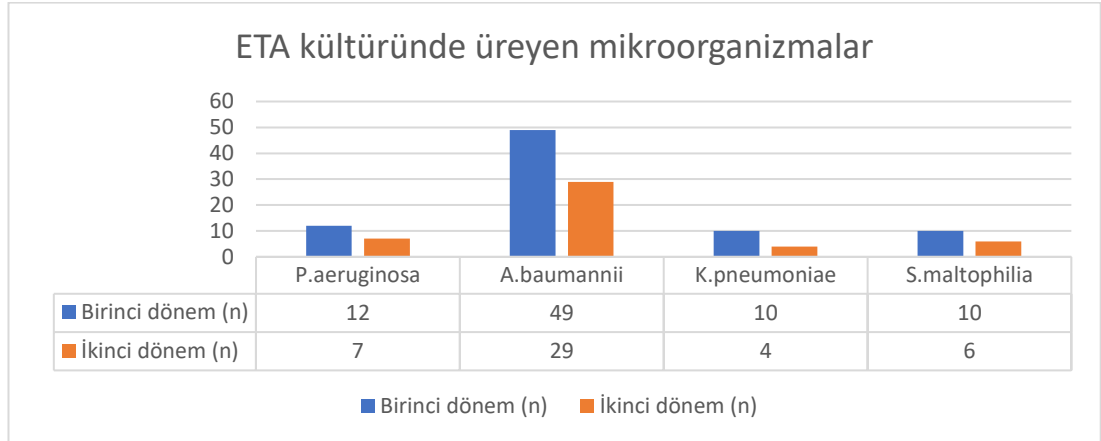
Şekil 4.7. Çalışma süresince ETA kültürlerinin dağılımı

ETA kültürleri incelendiğinde etken mikroorganizmaların olduğu üremelerde birinci ve ikinci dönem sırası ile (Tablo 4.13.) ; *Acinetobacter* spp.'nin etken olduğu üremelerde %14.5 (49), %12.4 (29), *P.aeruginosa* 'nın etken olduğu üremelerde %3.54 (12), %3.0 (7), *K.pneumoniae* 'nın etken olduğu üremelerde %2.95 (10), %1.72 (4) ve son olarak *S.maltophilia* 'nın etken olduğu üremelerde %2.95 (10), %2.58 (6) olarak sonuçlandı, üremelerde azalma olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Birinci dönem ve ikinci dönem ETA kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı Şekil 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Çalışma süresince SHİ pnömoni tanısı ile takip edilen hastaların ETA kültürü sonuçları, n=572

ETA	Birinci Dönem n=339	İkinci Dönem n=233	p değeri
ETAKültüründe üreme, n (%):			0.857
Hayır	257 (75.8)	179 (76.8)	
Evet	82 (24.2)	54 (23.2)	
<i>P.aeruginosa</i> , n (%):			0.909
Hayır	327 (96.5)	226 (97.0)	
Evet	12 (3.54)	7 (3.00)	
<i>Acinetobacter spp.</i> , n (%):			0.573
Hayır	290 (85.5%)	204 (87.6%)	
Evet	49 (14.5%)	29 (12.4%)	
<i>K.pneumoniae</i> , n (%):			0.508
Hayır	329 (97.1%)	229 (98.3%)	
Evet	10 (2.95%)	4 (1.72%)	
<i>S.maltophilia</i> , n (%):			0.993
Hayır	329 (97.1%)	227 (97.4%)	
Evet	10(2.95 %)	6(2.58%)	

Etkenler direnç paternlerine göre incelendiğinde *A.baumannii*'ye bağlı pnömoni olgularında MDR (+) ve XDR(+) olarak iki dönem arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p= 0.35). GNB 'ler hem MDR(+), hem GSBL üretimi açısından iki dönem arasında incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.35, p=0.67).



Şekil 4.8. Birinci dönem ve ikinci dönem ETA kültüründe üreyen etkenlerin dağılımı

Tablo 4.14. İki dönem arasında ETA kültür üremelerinden izole edilen ve pnömoni sebebi olan etkenlerin duyarlılık paternlerine göre enfeksiyon insidans dansite ve hızlarının değerlendirilmesi

ETA kültürü	n	Birinci Dönem		İkinci Dönem		n
		İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	İnsidans Dansitesi	Enfeksiyon Hızı	
MDR + XDR(+) <i>A.baumannii</i>	48	14.18	14.15	11.3	11.58	27
GSBL(+) GNB	5	1.47	1.47	1.25	1.25	3
MDR(+) GNB	25	7.38	7.37	7.11	7.29	17

Antibiyotik tüketim miktarı ATK/TGD klasifikasyonunda önerilen şekilde TGD/100 hasta günü için hesaplanarak kayıt edildi. (Tablo 4.15.) Birinci dönemde toplam ATİ: 148.77 TGD/100 hasta günü olarak, ikinci dönemde toplam ATİ: 140.22 TGD/100 hasta günü olarak sonuçlandı, bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.22$).

Tablo 4.15. Birinci ve ikinci dönem toplam ATİ değerleri

Tüm antibiyotikler ATİ	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p.değeri
	148.77	140.22	0.22

Hastaların ATİ değerleri aylık olarak her antibiyotik için ayrı ayrı hesaplandı.(Tablo 4.16.) Çalışma süresince tüketimlerinde istatistiksel anlamlı azalma farkı olan meropenem, tigesiklin ve sefepimin birinci dönem ve ikinci döneme ait kullanım yüzdeleri sırasıyla; ; meropenem için ortalama ATİ 21.19;6.37 ($p= 0.0079$), tigesiklin için ortalama ATİ 5.45; 0.98 idi ($p= 0.032$), sefepim için ortalama ATİ 25.83; 16.35 idi ($p= 0.032$).

Çalışma süresince tüketimde artma olan antibiyotiklerden sonuçları istatistiksel anlamlı fark olanlar sırasıyla; kolistin, SXT ve daptomisin idi. Kolistin'in birinci dönemde ortalama ATİ 8.16, ikinci dönemde ortalama ATİ 15.99 ($p = 0.03$) iken SXT için birinci dönemde ortalama ATİ 1.13, ikinci dönemde ortalama ATİ 11.86 ($p = 0.012$), daptomisin için birinci dönemde ortalama ATİ 8.16, ikinci dönemde ortalama ATİ 15.98 idi ($p = 0.03$). (Tablo 4.16.)

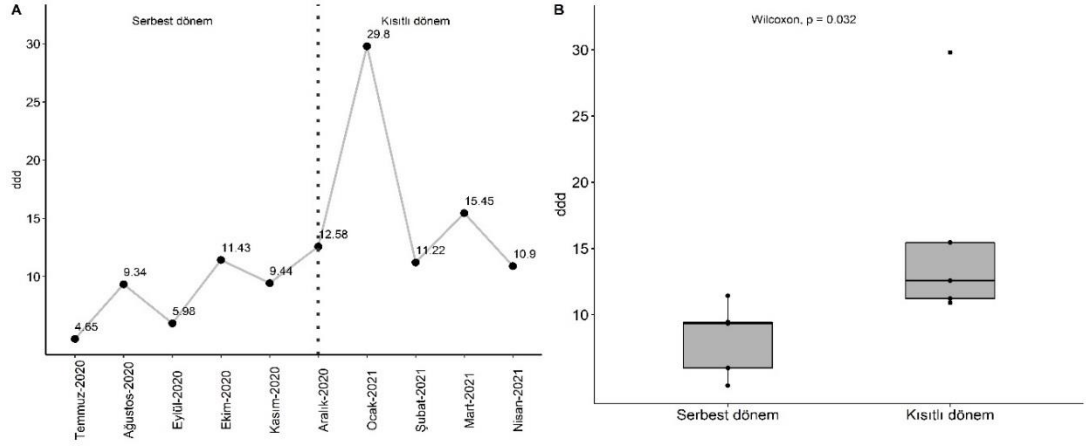
Tablo 4.16. Antibiyotiklerin her iki dönem için aylık ATİ değerleri (TGD/100 hasta günü)

Antibiyotikler	Birinci Dönem					İkinci Dönem					p
	Temmuz 2020	Ağustos 2020	Eylül 2020	Ekim 2020	Kasım 2020	Aralık 2020	Ocak 2021	Şubat 2021	Mart 2021	Nisan 2021	
Amikasin	0	1.1	0	0	0	2.48	3.28	0	2.55	0.6	0.08
Daptomisin	4.65	9.34	5.98	11.43	9.44	12.56	29.8	11.22	15.45	10.9	0.03*
Ertapenem	0	0.41	0	1.26	1.95	1.65	0.54	1.4	1.06	1.05	0.4
Fosfomisin	0	0.55	0	0	0	0.55	8.58	0	2.64	9.22	0.06
İmipenem	0	1.66	4.55	2.2	10.06	0	0	0	0	3.6	0.12
Klaritromisin	4.24	5.26	7.26	9.46	4.61	3.15	4.93	3.5	7.46	3.3	0.22
Kolistin	4.65	9.34	5.98	11.43	9.44	12.58	29.8	11.22	15.45	10.9	0.03*
Levofloksasin	5.88	5.81	0.56	3.94	10.08	7.51	7.52	1.75	5.23	1.2	1
Linezolid	11.11	3.67	0	2.83	0	0	0	9.12	3.83	1.2	0.83
Meropenem	24.29	20.03	27.7	20.13	13.54	11.09	6.02	4.79	5.68	4.31	0.008*
Metronidazol	0	0	0	0	0.55	1.98	0	0	0.85	1.8	0.16
PTZ	30.28	18	17.47	31.8	22.33	13.79	19.54	20.66	15.99	22.25	0.31
Polimiksin B	0	0.41	0	0	0	4.63	0	0	0	5.11	0.44
Sefepim	31.29	28.53	30.55	25.15	13.63	18.04	21.32	7.71	21.42	13.3	0.03*
Seftazidim	0	1.93	7.69	0.94	2.44	2.06	0	0	0	5.41	0.45
Seftriakson	10.62	8.03	7.26	5.09	9.65	4.96	6.43	8.77	12.57	6.76	0.69
SAM	0	0	0	0.63	0	1.32	0	0	1.26	0.37	0.24
Sulperazon	0	0	3.06	0	2.79	16.87	0	10.87	14.07	0	0.27
Teikoplanin	25.32	28.25	28.77	31.07	30.7	27.98	26.84	19.6	21.96	31.57	0.31
Tigesiklin	6.86	8.03	1.99	1.57	8.81	0.06	0	3.5	1.06	0.3	0.03*
SXT	0	3.8	0	1.26	0.63	7.11	17.67	6.77	12.36	15.4	0.01*
Vankomisin	0	0	1.42	0.78	0.69	0.91	2.46	2.45	1.7	0.75	0.06

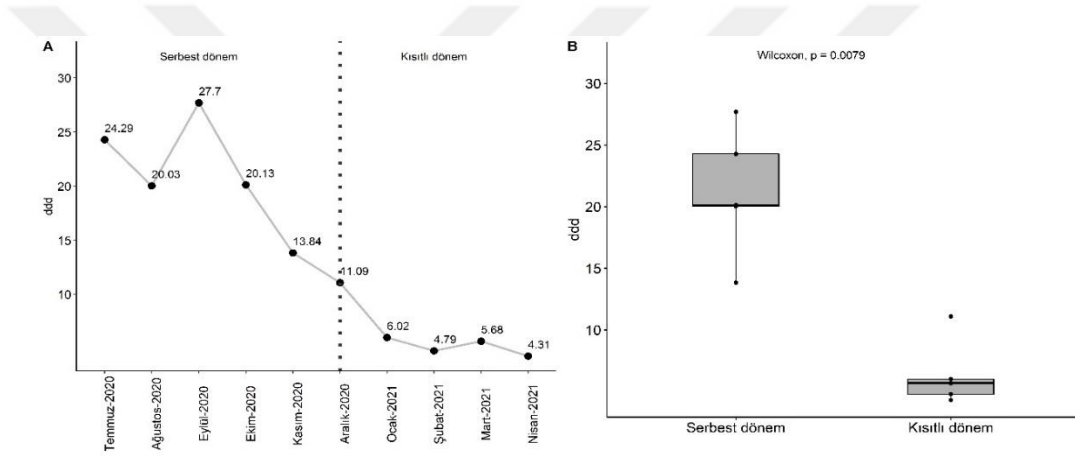
*p < 0.05

Birinci dönemde en sık kullanılan antibiyotikler; teikoplanin %16 (28.81 TGD/100), PTZ %15 (25.83 TGD/100), sefepim %14 (23.96 TGD/100), meropenem %12 (21.19 TGD/100), kolistin %5 (8.35 TGD/100) idi.

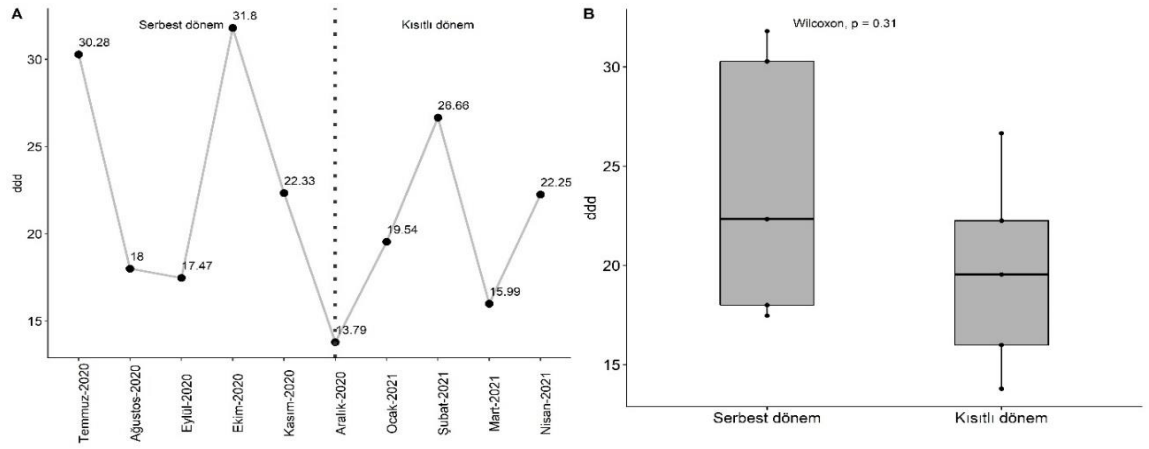
İkinci dönemde en sık kullanılan antibiyotikler ; Teikoplanin % 18 (25.59 TGD/100) , PTZ % 14 (19.64 TGD/100) , Kolistin %12 (15.98 TGD/100), SXT % 9 (12.26 TGD/100), Sefepim %10 (14.55 TGD/100), Sulperazon % 6 (8.76 DDD/100) idi.



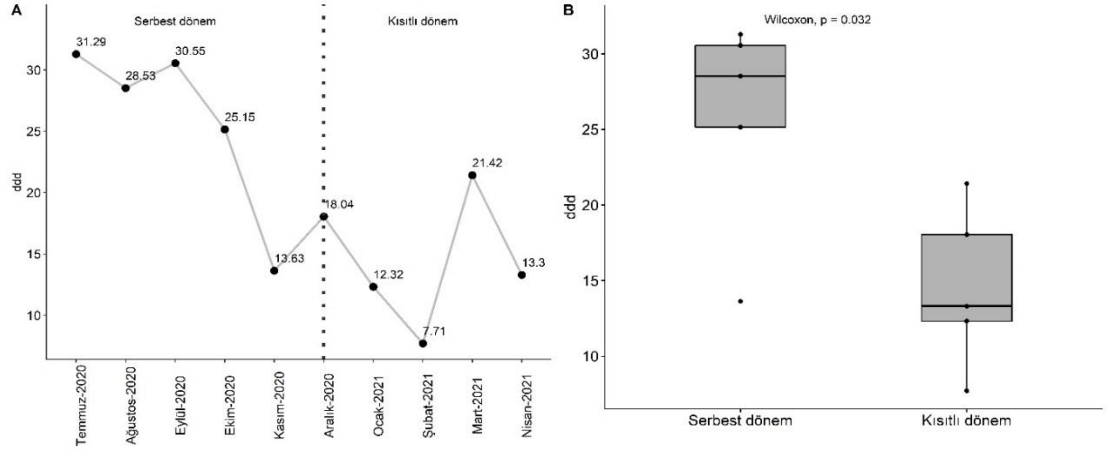
Şekil 4.9. Kolistin iki dönem arası ATİ



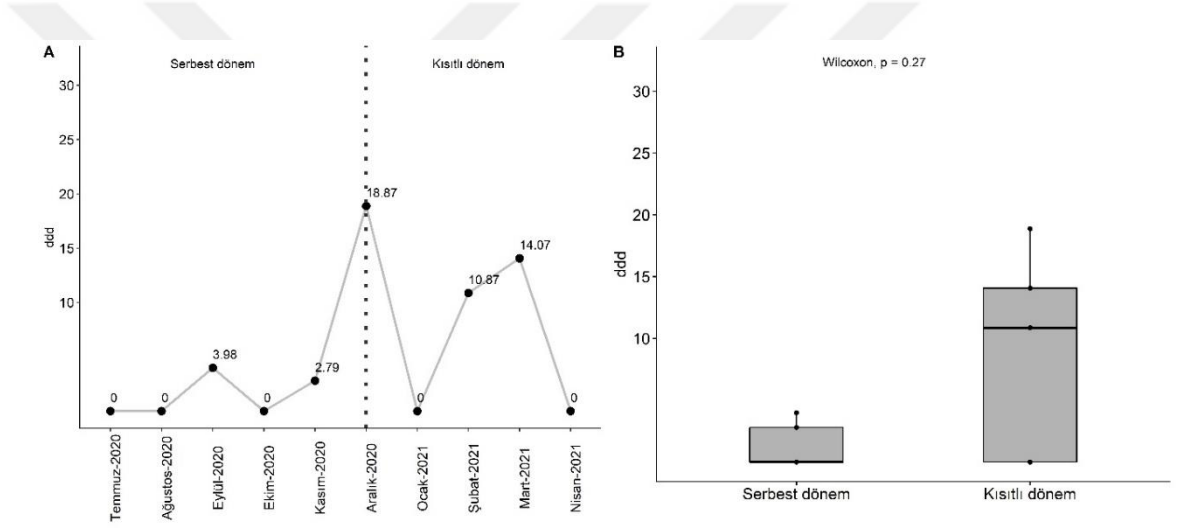
Şekil 4.10. Meropenem iki dönem arası ATİ



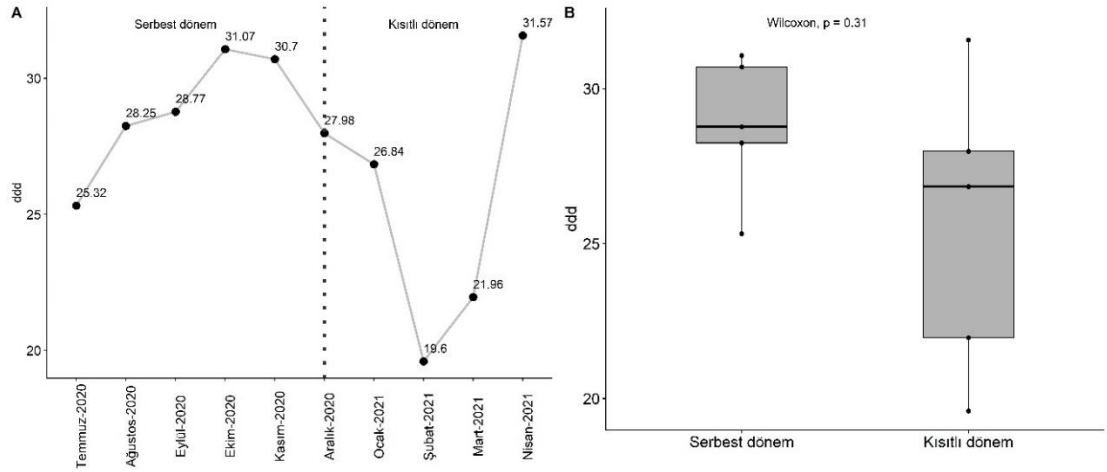
Şekil 4. 11. PTZ iki dönem arası ATİ



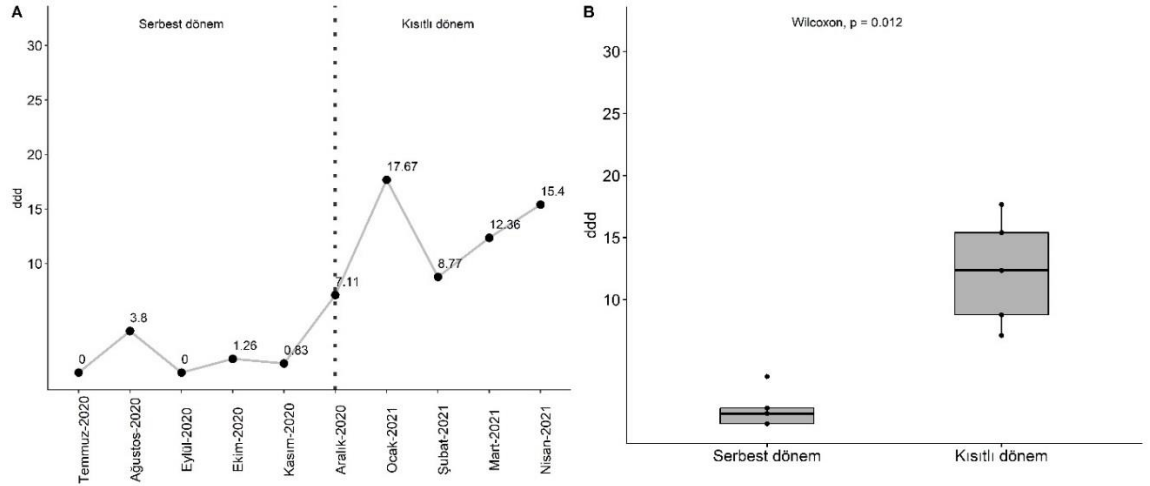
Şekil 4.12. Sefepim iki dönem arası ATİ



Şekil 4.13. Sulperazon iki dönem arası ATİ



Şekil 4.14. Teikoplanin iki dönem arası ATİ



Şekil 4.15. SXT iki dönem arası ATİ

Ampirik antibiyotik başlanma oranları (Tablo 4.17.) iki dönem arasında belirgin farklılık gösterdi ve sonuçlar istatistik olarak anlamlıydı ($p = 0.022$). Ampirik antibiyotik başlanan hastaların oranı birinci dönemde %82.9 (281/339), ikinci dönemde %74.7 (174/233) idi.

Tablo 4.17. Çalışma süresince hastalara başlanılan ampirik antibiyoterapi oranları ve tedavi başlanma zamanı

	Bütün hastalar <i>n</i> =572(%)	Birinci Dönem <i>n</i> =339 (%)	İkinci dönem <i>n</i> =233 (%)	p.değeri	n
Ampirik					
Antibiyoterapi,				0.02*	572
n (%):					
Hayır	117 (20.5)	8 (17.1)	59 (25.3)		
Evet	455 (79.5)	281 (82.9)	174 (74.7)		
Antibiyotik başlama				0.14	455
zamanı, n (%):					
Yatış günü ile aynı gün:	296 (65.1)	175 (62.3)	121 (69.5)		
Yatış gününden sonra:	159 (34.9)	106 (37.7)	53 (30.5)		

*p değeri <0.05

Hastaların YBÜ kabulü öncesinde servis yatışı olup olmadığı Tablo 4.18.'de gösterilmiştir. Bütün hastaların %60.5 (346/572)' sinin öncesinde servis yatışı mevcuttu ve ortalama servis yatış süreleri 4 gündü. AYP'nın her iki döneminde hastaların ortalama YBÜ yatış süreleri benzerdi; birinci dönemde 9 gün, ikinci dönemde 8 gündü. YBÜ sonrasında servise devredilen hastaların oranı iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı sonuçlandı (p değeri=0.002). Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların %46.9 (268/572)'u servise devredilmişti, bu oran birinci dönemde %41.3 (140/339), ikinci dönemde %54.9 (128/233)'du. YBÜ sonrası servislere devredilen hastaların her iki dönemde de ortalama yatış süresi 8 gündü. Şiddetli COVID-19 nedeni ile yatırılarak tedavi edilen hastaların ortalama yatış süreleri 20 gündü.

Tablo 4.18. Hastaların birinci ve ikinci dönem YBÜ kabulü öncesi, YBÜ süresince ve YBÜ sonrasında toplam yatış süreleri

	Bütün hastalar	Birinci dönem	İkinci dönem	p.değeri	n
	<i>n=572</i>	<i>n=339</i>	<i>n=233</i>		
YBÜ kabulü öncesinde servis yatışı, n (%):				0.14	572
Hayır	226 (39.5)	125 (36.9)	101 (43.3)		
Evet	346 (60.5)	214 (63.1)	132 (56.7)		
YBÜ kabulü öncesi servis yatış günü sayısı ortanca [min,max]	4.00 [1.00;47.0]	3.50 [1.00;40.0]	5.00 [1.00;47.0]	<0.001*	346
Toplam YBÜ yatış günü Sayısı, ortanca [min,max]	8.00 [2.00;59.0]	9.00 [2.00;56.0]	8.00 [2.00;59.0]	0.06	572
YBÜ sonrası servise devir, n (%)				0.002*	572
Hayır	304 (53.1)	199 (58.7)	105 (45.1)		
Evet	268 (46.9)	140 (41.3)	128 (54.9)		
YBÜ sonrası servis yatış günü sayısı, ortanca [min,max]	8.00 [1.00;85.0]	8.00 [1.00;85.0]	8.00 [1.00;60.0]	0.94	268

*p değeri <0,05

Hastaların çalışma süresi boyunca enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilme oranları ve mortalite karşılaştırması Tablo 4.19.'de gösterilmiştir. İki dönem de konsültasyon sayısı eşitti (n: 3). Çalışma süresince birinci ve ikinci dönem arasında hastaların 30.günde mortalitesi değerlendirildi. İki dönem arasında mortalite açısından

anlamlı fark saptanmadı. ($p=0.26$). Toplamda hastaların %51.6 (295/572)'sinde ölüm meydana geldi.

Tablo 4.19. Çalışma süresince hastaların mortalite oranları ve enfeksiyon konsültasyon sayıları

	Bütün hastalar	Birinci dönem	İkinci dönem	p.değeri	Toplam n
	n=572	n=339	n=233		
Enfeksiyon konsültasyon sayısı ortanca [min-max]:	3.00 [0.00;24.0]	3.00 [0.00;19.0]	3.00 [0.00;24.0]	0.47	572
30. gün mortalite:				0.26	572
Hayır, n (%)	277 (48.4)	157 (46.3)	120 (51.5)		
Evet, n (%)	295 (51.6)	182 (53.7)	113 (48.5)		

Hastaların hastanede kalış süresince toplam maliyeti Tablo 4.20.' de gösterilmiştir. Hasta başına hastane kalış süresince toplam ortalama maliyet 21,317 [1710;150177] idi. İki dönem arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.16$). YBÜ'de kalış süresi boyunca toplam maliyet hasta başına ortalama 13794 [1712;80861] idi. İki dönem arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.01$). YBÜ'de kullanılan toplam antibiyotik maliyeti 284963 idi, iki dönem arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.09$).

Tablo 4.20. :Yatan hastaların tüm hastane ve YBÜ ünitesi maliyet hesaplaması, n=572

	Bütün Hastalar	Birinci Dönem	İkinci Dönem	p.değeri
	n=572	n=339	n=233	
Hastane toplam maliyet ortanca [min-max]:	21317 [1710;150177]	21594 [1710;121844]	21056 [1928;150177]	0.16
YBÜ toplam maliyet ortanca [min-max]:	13794 [1712;80861]	14863 [1712;80603]	12897 [2137;80861]	0.01*
	Bütün Hastalar	Birinci Dönem	İkinci Dönem	n
	n=455	n=281	n=174	455
Toplam Antibiyotik Maliyeti	284963,6 TL	174730,6 TL	110233 TL	0.09

Antibiyotik maliyetlerinin birinci ve ikinci dönem arasında karşılaştırılması Tablo 4.21.'de gösterilmiştir. Tigesiklin, sefepim, PTZ, meropenem ve klaritromisin'in aylık toplam maliyeti ikinci dönemde birinci döneme göre daha düşük olmuştur

($p<0.05$). Diğer antibiyotiklerin iki dönem arasındaki aylık maliyetleri arasında anlamlı fark yoktur.

Tablo 4.21. Antibiyotik maliyetlerinin iki dönem arasında karşılaştırılması

Antibiyotik ortanca [min,max]	Birinci dönem	İkinci dönem	p.değeri	n
	<i>n=5</i>	<i>n=5</i>		
Metronidazol	0.00 [0.00;7.80]	7.80 [0.00;23.4]	0.16	10
Amikasin	0.00 [0.00;28.0]	42.0 [0.00;52.5]	0.06	10
Linezolid	232 [0.00;878]	103 [0.00;336]	0.52	10
Vankomisin	98.8 [0.00;198]	138 [98.8;178]	0.17	10
SXT	61.1 [0.00;280]	590 [254;1038]	0.02*	10
Tigesiklin	590 [140;885]	56.2 [0.00;140]	0.01*	10
Teikoplanin	7383 [5665;8041]	3765 [2047;7676]	0.12	10
Sulperazon	0.00 [0.00;272]	301 [0.00;1106]	0.22	10
SAM	0.00 [0.00;67.8]	42.4 [0.00;136]	0.20	10
Seftriakson	789 [517;938]	408 [320;802]	0.08	10
Seftazidim	255 [0.00;985]	0.00 [0.00;657]	0.28	10
Sefepim	4554 [2319;5101]	2105 [523;2592]	0.03*	10
Polimiksin	0.00 [0.00;563]	0.00 [0.00;2627]	0.37	10
PTZ	6941 [5332;8766]	3304 [3094;6434]	0.03*	10
Meropenem	7052 [4826;9490]	1300 [666;3266]	0.01*	10
Levofloksasin	92.9 [10.3;186]	64.5 [12.9;110]	0.53	10
Klaritromisin	503 [344;794]	238 [132;463]	0.03*	10
İmipenem	204 [0.00;1047]	0.00 [0.00;349]	0.10	10
Fosfomisin	0.00 [0.00;1308]	2056 [0.00;10246]	0.06	10
Ertapenem	195 [0.00;912]	326 [130;652]	0.60	10
Daptomisin	331 [0.00;2482]	827 [248;1241]	0.40	10
Colistin	3771 [1575;4050]	4050 [1788;6089]	0.11	10

5. TARTIŞMA

Antibakteriyellerin keşfi, enfeksiyonların neden olduğu hastalık ve ölüm sayısında azalma sağladıkları için tıp dünyasına damga vuran bir olay olarak nitelendirilmektedir. Ancak kullanıma başlanması ile birlikte antibakteriyellerin bilinçsizce tüketimi, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine neden olmuştur (149), (11). Aşırı ve doğru olmayan antibakteriyel kullanımının sonucunda gelinen son nokta, bakterilerin geliştirdiği çoklu direnç sorunudur. Bu durum, yalnızca söz konusu ilaç grubunu uygun olmayan biçimde kullanan kişi açısından değil sonradan dirençli bakteri ile enfekte olma riski olan herkes için tehlike oluşturmaktadır (149), (11). Bu nedenle DSÖ akılcı antibakteriyel kullanım üzerinde durmuş ve acil eylem planı hazırlamıştır (11). Öncelikle tüketim miktarının hesaplanması, takiben alınacak önlem stratejilerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Antibiyotik kullanımının genel olarak hastanelerde en yoğun alanlar YBÜ'lerdir. Çalışmamızda bir YBÜ alanında gerçekleştirilmiş ve 572 hasta takip edilmiştir. Antibiyotik tüketimi ATK/TGD'a göre hesaplanmış ve karbapenem kısıtlamalı bir AYP uygulanmıştır. İki dönem arasında hastaların; klinik ve demografik özellikleri, ATİ'leri, dirençli mikroorganizma ile enfekte olma oranları, maliyet, mortalite, yatış süreleri karşılaştırılmıştır.

COVID-19, birçok ülkede akut bakım yataklarına olan talepte ciddi bir artışa yol açmıştır (150). Ülkemizde de mevcut YBÜ'ler ihtiyaca göre COVID-19 YBÜ olarak dönüştürülmüştür. Çalışmada takip edilen hastaların hepsi YBÜ'ye COVID-19'a tanılı, şiddetli pnömoni tanısı ile yatan hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada hastaların tanısını belirlemede DSÖ'nün şiddetli pnömoni tanımı kullanıldı (151).

Çalışmamızda dahil edilen hastaların demografik özellikleri incelendiğinde; çalışma süresince toplam kadın hasta %37.8, erkek hasta %62.2 olmak üzere erkek hastalar çoğunlukta idi. Bu veriler, YBÜ'de izlenen COVID-19 tanılı hastaların verilerine benzerdi; erkek cinsiyetinin bağımsız olarak COVID-19 şiddeti ile ilişkili bir değişken olduğu gösterilmiştir (152)(153). Çalışma sonuçlarımızda hastaların yaş ortalaması 70.5 idi, her iki dönemde de 60 yaşından büyük olan hastaların oranı daha fazlaydı. İleri yaşı, COVID-19 klinik şiddet risk skorlarında kilit faktör olarak kabul eden birçok çalışma mevcuttur (154)(155)(156)(157)(158)(159). 16 Mart 2020 itibarıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 ile hastaneye yatırılan

hastaların %62'si 55 yaşın üzerinde iken (160), İtalya'da kritik durumda olan 1591 COVID-19 hastasının retrospektif kohort çalışmasında, medyan yaş 63 bulunmuştur (159).

alışmalar COVID-19 nedeni ile yatan hastalarda; kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalıkları (zellikle KOAH), DM, HT, immünosupresyon ve obezite gibi komorbiditelerin, hastalığın seyrinde olumsuz bir klinik gidişata, artmış entübasyon ve hatta ölüm riskine yatkın hale getirdiğini göstermiştir (161)(162)(154)(163)(164). Benzer şekilde çalışmamızda hastaların %35.3'ünde DM, %59.4'nde HT, %29.9'unda koroner arter hastalığı, %9,97'sinde kronik böbrek yetmezliği, %14.5'unda KOAH gibi komorbiditeler saptandı. Birinci ve ikinci dönemdeki hastaların CCI medyan değeri 5.00 olarak sonuçlandı. Bu durum her iki dönem YB endikasyonu olan COVID-19 hastalarına ağır komorbiditelerin eşlik ettiğinin göstergesiydi ve literatür ile uyumluydu (142). Hacettepe niversitesi pandemi raporunda; YBÜ'lerde izlenen hastalarda ortalama yaşın 65 ($\pm 14,7$), %67'sinin erkek olduğu ve en sık karşılaşılan ek hastalıkların HT, DM ve kardiyak hastalıklar olduğu vurgulanmıştır(165).

COVID-19 enfeksiyonunda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişmesi durumunda hastalarda yüksek pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri saptanmıştır (166)(167)(168). Tosilizumab ve anakinra gibi biyolojik anti-sitokin tedaviler ve pulse steroid sadece MAS klinik ve laboratuvar bulguları gelişen COVID-19 hastalarında, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılabilir(169). 243 hastanın dahil edildiği BACC Bay Tosilizumab çalışmasında (entübe olmayan, hiperinflamasyonu olan hastalar) tosilizumab, plaseboya karşı entübasyon veya mortalite üzerine etkili bulunmamıştır (170). Bu sonucu Fransız kohortundaki (CURIMU- Covid-19 Pandemi Raporu 61 NO-19) randomize kontrollü çalışmada desteklemiştir (171). REMAP-CAP çalışmasında solunum desteği alan şiddetli COVID-19 hastalarında, tosilizumab sağkalımı iyileştirmede ve solunum desteği süresini azaltmada etkili bulunmuş ve DSÖ tedavi rehberine eklenmiştir(172) . IL-1 yolağı, COVID-19 tedavisinde hedeflenen bir diğer yolaktır. Anakinra ile ilgili retrospektif ve vaka-kontrol çalışmaları mortalite veya entübasyon üzerine olumlu etkiler gösterse de, randomize kontrollü çalışma sonuçları henüz yoktur. Kısa yarı ömrü ve IL-6 blokajı yapan ajanlara göre sekonder enfeksiyon riskinin daha düşük olması ile bu ajan, klinik kullanımda IL-6 blokajı yapan ajanlara

göre yerini farklı konumlandırmaktadır(169). Çalışmamızda sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yer verilmesi nedeni ile hastaların aldığı anakinra, tosilizumab ve steroid gibi immünolojik ajanların kullanımı daincelenmiştir.

Her üç ajanın kullanımı açısından dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Anakinra birinci dönemde % 4.42, ikinci dönemde %11.2 (p değeri= 0.004), tosilizumab birinci dönemde %10, ikinci dönemde %0.86 (p değeri = <0.001), pulse steroid birinci dönemde %26, ikinci dönemde %37.3 (p değeri = 0.005) oranında kullanılmıştı. Bu sonuçlara göre çalışmamızın birinci döneminde COVID-19 enfeksiyonuna sekonder MAS tablosu durumunda tedavide tosilizumabın, ikinci dönemde ağırlıklı olarak pulse steroid ve anakinranın kullanıldığı görülmüştür. Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, özellikle tosilizumab kullanımında sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve diğer olası bölgelerden alınan kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek incelemelerden yararlanılmalıdır(169).

COVID-19 hastalarında YBÜ kalış süresi boyunca hastaların yaklaşık %14'ünde bakteriyel süperenfeksiyon bildirilmiştir (173). Bakteriyel pnömoni geliştiğinde, bu tipik olarak klinik seyirde geç başlar ve ventilatörle ilişkili geç başlangıçlı pnömoni olarak ortaya çıkar (174). Halbuki çalışmamızda ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapiye başlanma zamanı %65 (296/572) ile hastanın yatış zamanı ile aynı gün olarak belirlendi.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, tüm COVID-19 hastalarının yalnızca % 3,5'inin ko-enfeksiyon ile başvurduğunu ve % 14'ünde süperenfeksiyon geliştiğini ; kritik hastalarda da, koenfeksiyon veya süperenfeksiyon oranının yaklaşık %8 olduğunu saptamıştır (175). Yine başka bir çalışmada COVID-19 hastalarının yaklaşık <% 10'unda bakteriyel ko-enfeksiyon, %15'inde sekonder bakteriyel enfeksiyon raporlanmıştır. YBÜ'de izlenen hastalarda bakteriyel enfeksiyon olasılığının daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (175). Çalışmamızda kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyon oranı birinci dönemde %24.8, ikinci dönemde %24 olarak benzer sonuçlanmıştır. Birinci ve ikinci dönemde saptanan üremelerin oranı sırasıyla idrar kültüründe %18;%13.7, ETA kültüründe %24.2; %23.2 idi. Kanıtlanmış bakteriyel enfeksiyonun literatürden yüksek çıkmasının sebebi, çalışmanın YBÜ hastalarında yürütülmüş olması olarak düşünülmüştür.

Şiddetli COVID-19 nedeni ile YBÜ'ye yatırılan hastalarda bakteriyel süperenfeksiyonun büyük bir sorun olduğuna dair hiçbir kanıt olmamasına ve inflamatuvar cevabın hastalık şiddetinin ana nedeni olduğuna dair ikna edici kanıtlar varken ampirik antibiyotik uygulaması yaygın bulunmuştur (176). Çalışmamızda sekonder enfeksiyondan şüphelenilen tüm hastalardan kan, idrar, ETA kültürleri alındı ve etken mikroorganizmanın tiplendirilmesi beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Birinci dönem ve ikinci dönem sırasında ampirik antibiyotik başlanma oranları iki dönem arasında (sırasıyla %82.9, %74.7) belirgin farklılık gösterdi ve sonuçlar istatistik olarak anlamlı olarak sonuçlandı (p değeri= 0.022). COVID-19 hastalarına ampirik antibiyoterapi başlanma oranı ilk dönemde literatüre göre yüksek iken ikinci dönemde literatürde %71 olan ortalama değere yaklaşık bulunmuştur(175)(176).

SHİE'lere sebep olan mikroorganizmaların dağılımı yoğun bakımlar arasında farklılıklar gösterebilmekte ve zaman içerisinde görülme sıklıkları değişebilmektedir (177). Yapılan birçok çalışmada SHİE etkeni olarak en sık GNB'ler, ardından sırasıyla GPB'ler ve mantarlar tespit edilmiştir (120)(178)(179)(180). Yapılan bir çalışmada; üreyen mikroorganizmalardan gram-negatif basillerin %68.8 oranla ilk sırada olduğu, bunu gram-pozitif kokların %27.6 oranla takip ettiği ve yine daha az oranla mantarların %3.6 etken olduğu saptanmıştır (181). SHİE etkeni olan GNB'lerden en sık *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp ve *E.coli* izole edilmiştir (179)(182) . Benzer çalışmalarda gram pozitif etkenlerden ise en sık KNS, *S. aureus* ve *Enterococcus* spp izole edilmiştir (183)(180). Çalışmamız süresince tüm kültür türlerinden en sık elde edilen mikroorganizma GNB'lerden *Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* olarak saptanırken GP etkenlerden en sık KNS, *S.aureus* ve *Enterococcus* spp olarak literatür ile benzer saptanmıştır.

SHİE'lere neden olan mikroorganizmalar etken oldukları sistemlere göre farklılık gösterir. HKP ve ÜSE'lerde en sık GNB'ler (özellikle *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella* spp.) izole edilirken, KDE'lerde GPK'lar (özellikle KNS, *S.aureus*, *Enterococcus* spp.) izole edilir (178)(184). Alp ve arkadaşları; YBÜ'ndeki HKP'lerde en sık etkenlerin GNB'lerden *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* olduğunu saptamıştır (185). Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde yapılan bir tez çalışmasında; HKP'de saptanan ilk üç etken *Acinetobacter* spp., MRSA ve *P.aeruginosa* olarak belirlenmiştir. Fransa'dan yapılan bir çalışmada COVID-19 tanılı

hastaların izlendiği YBÜ’de 92 erişkin hastaya ait solunum yolu örneğinden izole edilen 32 bakterinin dağılımı metisiline duyarlı *S.aureus* (n = 10/32, %31), *H. influenzae* (n = 7/32, %22), *Streptococcus pneumoniae* (n = 6/32, %19), *Enterobacteriaceae* (n = 5/32, % 16), *P.aeruginosa* (n = 2/32, % 6), *M.catarrhalis* (n = 1/32, % 3) ve *A.baumannii* (n = 1/32, % 3) olarak saptanmıştır (186). İtalya’ da COVID-19 hastalarını izleyen YBÜ’de 315 hastanın 69’unda (%21.9) 109 süperenfeksiyon vakası belgelenmiş ve etkenler: *Enterobacteriaceae* (% 44.9), non-fermenter Gram-negatif basiller (% 15.6), Gram-pozitif bakteriler (% 15.6) ve mantarlar (% 5.5) olarak sonuçlanmıştır (187). İspanya’da 989 hastadan 72’sinde (%7.2), 88 mikrobiyolojik olarak doğrulanmış enfeksiyon saptanmış bunların 74’ü bakteriyel, yedisi fungal ve biri viral enfeksiyon ile uyumlu bulunmuştur. Hastane kökenli süperenfeksiyon hastaların %4,7’sinde (43/989) ve ortalama yatıştan 10,6 gün sonra gelişmiştir (188). Çalışmamızda HKP tanısıyla tedavi başladığımız hastaların ETA kültür üremelerinde en sık *Acinetobacter* spp (%54), ikinci olarak *P.aeruginosa* (%13) ve son olarak *S.maltophilia* (%11) saptanmıştır.

SHİE’ye bağlı ÜSE’lerin en sık nedeni üriner kateterizasyondur. Kısa süreli kateterizasyonlarda genellikle tek patojen etken olarak saptanırken, uzun süreli kateterizasyonlarda polimikrobiyal etyolojiye sık rastlanır (189). YBÜ’de ÜSE’lerde en sık saptanan etkenler *E.coli*, *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *Enterococcus* spp olarak bildirilmiştir (190). Çalışmamızda idrar kültürü üremelerinde etkenler sıklık sırasına göre; *E.coli* %43, *K.pneumoniae* %17, *E.faecalis* %13 ve *P.aeruginosa* %4 olarak sonuçlanmış ve literatür ile benzer bulunmuştur.

YBÜ’de gelişen bakteriyemilerin %40’ından kateterler sorumludur (191). Ak ve arkadaşları; YBÜ’de en yaygın enfeksiyonların KDE şeklinde görüldüğünü (%36), en sık etkenlerin de Gram-negatifler ve %25 oranla *P.aeruginosa* olduğunu, ardından %21.4 ile *S.aureus*, %18.7 ile *E.coli*, %16.9 ile *Acinetobacter* spp olduğunu belirtmişlerdir (181). KDE’lerde en sık elde edilen Gram-pozitif etkenler KNS, *S.aureus* ve *Enterococcus* türleridir (178) Çalışmamızda kan kültüründen izole edilen etkenlerin sıklığı; KNS %34, *A.baumannii* %25, *S.aureus* %17, *K.pneumoniae* %9 ve *P.aeruginosa* %8 idi.

Kılavuzlardan ve çalışmalardan elde edilen mevcut önerilerle, antimikrobiyal yönetimi değerlendiren ölçütler olarak hem sonuç, hem de süreç ölçütlerinin kullanılması savunulmaktadır (4). Hasta sonuç ölçütleri, bakım kalitesi üzerinde en

büyük etkiye sahip olmasına rağmen, literatür, antimikrobiyal kullanım miktarı ve maliyetlerinin, AYP'lerin etkinliğini doğrulamak için kurumlar tarafından en sık ölçülen göstergeler olduğunu göstermektedir (192). AYP'yi değerlendirmede önemli kabul edilen AYP ölçütlerinden en yaygın toplanan ölçütler; antimikrobiyal tüketim miktarı (ATK/TGD), enfeksiyonla ilişkili mortalite, antibiyotikle ilişkili kalış süresi ve maliyet olduğu bildirilmiştir (107). Çalışmamızda antibiyotik tüketim miktarı, etkenlerin direnç profili, 30.günde mortalite, toplam YBÜ ve hastanede kalış süresi ile maliyet gibi sonuç ve süreç ölçütleri değerlendirilmiş ve sırası ile ülkemiz ve dünya literatürü ile karşılaştırılarak sonuçlar tartışılmıştır.

Her AYP antibiyotik kullanımını, antibiyotiklere göre sınıflandırılmış olarak ölçmelidir. AYP'yi değerlendirmek için evrensel olarak kabul edilmiş standart bir ölçüm yoktur. Barlam ve arkadaşları TGD yerine tedavi günleriyle (DOT'ler) ölçülen antibiyotik kullanımının izlenmesini zayıf öneri, düşük düzey kanıt seviyesinde önermiştir. Ancak TGD'ler, hasta düzeyinde antibiyotik kullanım verileri elde edemeyen siteler için bir alternatif olmaya devam etmektedir (1). Ayrıca maliyet hesabı yapılmasına olanak sağlamaktadır. TGD, antimikrobiyal kullanımının ölçülmesi ve raporlanmasında yaygın olarak kullanılsa da, sınırlamaları nedeniyle tartışılmaya devam etmektedir. TGD kullanmanın sınırlamaları arasında, antibiyotiklere fiilen maruz kalan hasta sayısı hakkında bilgi verememesi; çocuklar için kullanılamaz olması ve böbrek yetmezliği nedeniyle azaltılmış doz gerektiren ilaçların kullanımının hesaplanamaması sıralanabilir (193). Morris ve ark., AYP için kalite ölçütlerini belirlemek için düzenlenmiş bir panelde, AYP etkisinin kamuya açık olarak bildirilmesi için daha uygun bir ölçü olarak önerilen DOT /1000 hasta-günlerinin kullanımını önermiştir (194). Aldeyab ve ark.. TGD'yi yaşa göre düzeltilmiş komorbidite puanını (TGD/100 yatak-gün/yaşa göre ayarlanmış komorbidite puanı) içerecek şekilde ele almış ve değiştirilmiş hesaplamanın "antibiyotik kullanımını ölçmek için etkiyi hesaba katarak yenilikçi bir yaklaşım" sağladığı sonucunu çıkarmıştır (193). Çalışmamızda hastaların CCI hesaplanmış ve her iki dönemde medyan değer beş olarak aynı sonuçlanmıştır. İki dönemde benzer hasta profilinin sağlanmış olması açısından değerli bir bulgudur. Bununla birlikte, antimikrobiyal kullanımda önemli azalmalar bildiren çalışmaların çoğunda metrik olarak TGD/1000 veya 100 HG kullanılmıştır (195)(196). Çalışmamızda antimikrobiyal kullanımını değerlendirmek için TGD/ 100 HG kullanıldı.

Antibiyotik tüketiminde bölgelerarası büyük farklılıklar vardır. Birçok neden antibakteriyel ajanların tüketiminde insidans farklılıklarına neden olabilir. Avrupa ülkeleri arasında bile antibiyotik tüketim insidansında büyük farklılıklar vardır ve bu farkı açıklamak için, toplum kökenli enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler ve antimikrobiyal dirençle ilgili farklı kullanım ilk önce akla gelen etmenlerdir (197). Almanya’da sekiz üniversite hastanesini kapsayan bir pilot çalışmada antibiyotik kullanım miktarı dahili kliniklerde 79.3 TGD/100 HG, cerrahi kliniklerde 60.1 TGD/100 HG olarak bulunmuştur (198). ARMED projesinin bir parçası olarak, Kıbrıs, Mısır, Ürdün, Lübnan, Malta, Tunus ve Türkiye gibi ülkelerin dahil olduğu güney ve doğu Akdeniz ülkelerinden 25 hastanede antibiyotik kullanımı 2004-05 döneminde 24 ay boyunca prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma süresince ortalama toplam antibiyotik kullanımı 84-428 TGD/100 HG arası olup, ortalaması 112 TGD/100 HG olarak bulunmuştur (33). Westh ve arkadaşlarının yaptığı 14 ülkeden 15 hastaneyi kapsayan çok merkezli uluslararası bir çalışmada toplam antibiyotik tüketimi 30-111 TGD/100 HG arasında bildirilmiştir (199). ARPAC çalışmasında 30 Avrupa ve komşu ülkelerdeki toplam 139 hastanenin antibiyotik tüketimi verileri ortalama 49.6 TGD/100 HG olarak rapor edilmiştir (200). Tayvan’da antibiyotik kullanımını düzenlemek amacıyla 14 hastaneyi kapsayan ve 663 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada, antibiyotik tüketimini etkileyen faktörler araştırılmış, hastaların 447’sinde (% 67) antibiyotik kullanıldığı ve ATİ değerinin 81.3 TGD/100 HG olduğu bulunmuştur (201). Türkiye’de 2005 yılında yapılan bir çalışmada, antibiyotik kullanımı 30-80 TGD/100 HG arasında saptanmıştır (130). Antibiyotik kullanımı ilgili çeşitli ülkelerin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastanede antibiyotik kullanımı 58.6 TGD/100 HG, yalnızca yoğun bakım ünitelerinde ise 156.3 TGD/100 HG olduğu görülmüştür (202). Bizim çalışmamıza 572 yoğun bakım hastası dahil edilmiş ve hastaların 455’inde (%79.5) antibiyotik kullanılmış, ortalama ATİ: 144 TGD/100 HG olarak sonuçlanmıştır. Bu bilgiler ışığında Tablo 5.1.’ de değişik çalışmaların ortalama ATİ değerleri özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Değişik çalışmalarda ortalama ATİ değerleri

Çalışmanın Adı	Çalışma yılı-yeri	ATİ değeri TGD/100 HG
Bitterman ve arkadaşları	SERVİS YBÜ	58.6 156.3
McDonald ve arkadaşları	YBÜ	81.3
With ve arkadaşları (Almanya)	Dahili Servis Cerrahi Servis	79.3 60.1
ARMED	25 Doğu Akdeniz Hastanesi	112
ARPAC	139 Avrupa Hastanesi	49.6
West ve arkadaşları	14 ülke 15 hastane	30-111
2005 Türkiye çalışması	12 hastane	30-80
Çalışmamız	YBÜ	144

Antimikrobiyal yönetim; multidisipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır. Gerçekte antimikrobiyal yönetim 2 temel uygulamadan biri üzerine kurulur. Bunlar; Kısıtlı kullanım ve kullanım öncesi onay alınması, prospektif denetim ve geri bildirimdir (104). Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması hem antibiyotik harcamalarında hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Çalışmamızda maliyet hesabı yapılması ve kısıtlı kullanımın bakteriyel direnç üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflendiği için kısıtlı kullanım ve önyetkilendirme metodu kullanılmıştır.

Ülkemizde yatan hastaların antibiyotik kullanımı ile ilgili 2003 yılında yürürlüğe giren Ulusal Hastane Antimikrobiyal Kısıtlama Programı (UHAKP) ile kısmi bir düzenleme yapılmış olsa bile, antibiyotik kullanımıyla ilgili daha çok araştırmalara ve etkili düzenlemelere ihtiyaç vardır. Bu düzenleme ile vankomisin, teikoplanin, meropenem, imipenem, piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulanat kısıtlanması getirilmiş; seftriakson, sefotaksim, seftizoksim, sefoperazon, seftazidim, sefoperazon/sulbaktam, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, netilmisin, amikasin ve isepamisin kullanımı, enfeksiyon tedavisinin ilk 72 saatinde her hekim tarafından order edilebiliyorken, daha fazla kullanım için enfeksiyon hastalıkları uzman (EHU) onayı getirilmiştir. UHAKP ülkemizde yatan hastaların antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan ilk AYP'dır. Tablo 5.1 de bu konuda yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Literatürde kısıtlayıcı ve kısıtlayıcı olmayan programların etkilerinin karşılaştırılmasıyla ilgili çok az veri mevcuttur (203)(204). Kısıtlayıcı önlemlerin etkisi kısa vadede daha yüksek bulunmuştur (205), bu nedenle acil durumlarda kullanımının daha uygun olduğu, ancak etkilerinin yalnızca kısıtlı ajanlarla sınırlı

olması ve genelleme yapılamaması nedeniyle daha az kabul görmüşlerdir (203). UHAKP programı, kısa vadede, en azından bazı hastanelerde kısıtlı ilaçların kullanımını başarıyla azaltmış ve Türkiye hastane antibiyotik tüketim verilerine erişim sağlamıştır (206). Hoşoğlu ve arkadaşlarının Türkiye’de 15 hastaneyi kapsayan Haziran 2003’te UHAKP sonrası yaptığı çalışmada müdahale öncesinde, ortalama antibiyotik tüketim indeksi 71,56 TGD/100 HG iken altı ay uygulandıktan sonra müdahale sonrası antibiyotik tüketim indeksi 52,64 TGD/100 HG bulunmuştur. Müdahale sonrası antimikrobiyal kullanımında %26.4 azalma saptanmıştır (207). Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde Aralık 2001-Mayıs 2002 ve Aralık 2003-Mayıs 2004 dönemlerinde hastane enfeksiyonu gelişen olgular incelenmiştir. Antibiyotik kısıtlaması öncesi hastanenin ATİ değeri 328 TGD/100 HG olarak bulunmuştur. İkinci dönemde ise ATİ değeri %39.5 azalma ile 198 TGD/100 HG olarak tespit edilmiştir ($P<0.001$). Altunsoy ve ark.larının yaptığı çalışmada 2003 yılında UHAKP’nın; antibiyotik tüketim miktarı, antimikrobiyal direnç ve maliyet üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. 2001-2005 yılları arasında, 4 üniversite ve 1 eğitim hastanesinde gerçekleştirilen çalışmada kan kültürü sonuçlarıyla, direnç izlemi yapılmış ve sonuçta; genel direnç oranlarında ve antibiyotik harcamalarında azalma saptanmıştır. Karbapenemlerin azaltılmış kullanımı, karbapenemlere dirençli *Pseudomonas spp.*’nin ve *Acinetobacter spp.*’in azalması ile ilişkilendirilmiştir (208). Çalışmamızda karbapenem kısıtlı AYP uygulanmış, ve iki dönem arası ATİ değerinde azalma saptanmıştır; birinci dönemde ATİ 148.77 TGD/100 HG, ikinci dönemde ATİ 140.22 TGD /100 HG olarak sonuçlanmıştır. Karbapenemin azalmış kullanımı ile kan dolaşımı enfeksiyonlarında karbapenem dirençli *A.baumannii* ‘nin etken olarak saptanması azalma saptanmıştır ($p= 0.04$). Ülkemizde 2003 yılında Bütçe Uygulama Talimatı sonrası yürütülen UHAKP çalışmalarının özeti Tablo 5.2.’de verilmiştir.

Tablo 5.2. 2003 UHAKP sonrası yapılan çalışmalar

Çalışma Adı	-Çalışmanın yeri -Hastane çeşidi -Toplam çalışma süresi	-Kısıtlanan Antibiyotikler -Uygulanan AYP	İncelenen mikroorganizmalar	Sonuç
Bilgin ve arkadaşları	-YBÜ, servis eğitim hastanesi -Mart 2002/ Ekim 2003	2003 UHAKP	- <i>S.aureus</i> - <i>Enterococcus</i> spp - <i>P. aeruginosa</i> - <i>Acinetobacter</i> spp - <i>K.pneumoniae</i> - <i>E.coli</i>	-Antibiyotik duyarlılık oranlarında artış saptanmış.
Hoşoğlu ve arkadaşları	-15 hastane çok merkezli çalışma	1.Dönem ATİ:71,56 TGD/100 HG 2003 UHAKP 2.Dönem ATİ:52,64 TGD/100 HG		-Müdahale sonrası antimikrobiyal kullanımında %26.4 azalma saptanmış.
Çelen ve arkadaşları	-Tek bir üniversite hastanesi	1.Dönem ATİ: 76,7 TGD/100 HG 2003 UHAKP 2.Dönem: ATİ:76,6 TGD/100 HG		-Kısıtlanan (meropenem teikoplanin, PTZ)antibiyotiklerin kullanımında azalma -Seftriakson kullanımında artış -Tasarruf 80.000 Dolar
Altunsoy ve arkadaşları	-4 hastane,çok merkezli çalışma -YBÜ, servis -2001/2004	2003 UHAKP	- <i>P. aeruginosa</i> - <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> spp.	- <i>A.baumannii</i> ve <i>P.aeruginosa</i> karbapenem duyarlılık artışı -Kısıtlanmayan antibiyotiklerin kullanımında artış
Özkurt ve arkadaşları	-3. Basamak 1200 yataklı eğitim hastanesi -Mart 2004	2003 UHAKP	- <i>S. aureus</i> - <i>Enterobacter</i> spp. - <i>P. aeruginosa</i> - <i>Acinetobacter</i> spp - <i>E. coli</i>	-Uygun kullanım artış -Kısıtlı antibiyotiklerin kullanımında %48 azalma -Kısıtlama olmayan antibiyotiklerde %15.2 artış -Tasarruf 332.000 Dolar

Bakteriyel direncin küresel krizi, bilim camiasını, uygun antibiyotik kullanımına teşvik etmek için sağlık tesislerinde müdahale programları uygulanmasını zorunlu hale getirir boyutta karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu müdahalelerin klinik yararları veya direnç üzerindeki etkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır (209). AYP 'lerin klinik sonuç (210) ve antibiyotik direnci üzerindeki etkisinden bahseden çok az çalışma vardır (211). Bunun nedeni; AYP'nin direnç üzerindeki etkisini, tanımlanan ölçütleri kullanarak değerlendirmenin kendine özgü sınırlamalarıdır. Çünkü, direnç gelişimini etkileyen birçok faktörün AYP müdahaleleri ile dirençteki azalma arasında açık bir nedensel ilişki kurmayı zorlaştırmasıdır (212)(213). Bununla birlikte, AYP'nin özellikle 'yüksek riskli' antibiyotik sınıflarının (ikinci ve üçüncü kuşak sefalosprinler, florokinolonlar, karbapenemler) kullanımına kısıtlama uygulayan müdahalelerin direnci azalttığı ve/veya bakteriyel duyarlılığı iyileştirdiği gösterilmiştir (214)(215)(216). Antibiyotik yönetim müdahalelerinin direnci azalttığı gösterilmiş

olsa da, AYP'yi değerlendirmek için birincil ölçüt olarak kullanılmaları konusunda uyarıda bulunulmuştur (192). Ancak pek çok çalışmada kısıtlayıcı AYP'nin mikrobiyolojik sonuçlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Kısıtlama ve n yetkilendirme AYP sonuç çalışmaları, özellikle gram negatif patojenler arasında antibiyotik kullanımının azaldığını ve antibiyotik direncinin azaldığını göstermiştir (217)(218)(219)(106). Kırk iki yayın ve toplam 62068 hastayı içeren bir meta-analizde kısıtlayıcı AYP ile müdahalenin, MDR (+) GNBin ile gelişen enfeksiyon veya kolonizasyon insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir (220). Baur ve arkadaşlarının meta-analizinde, kısıtlayıcı AYP uygulanması yoluyla enfeksiyon insidansında ve MDR (+) GNB' lerle kolonizasyon insidansında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (221). Oğutlu ve arkadaşları, kurumlarında uyguladıkları kısıtlayıcı AYP uygulamasının etkilerini; antimikrobiyal tüketimde önemli bir azalma ve MDR organizmalara bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları insidansında azalma olarak bildirmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında, karbapenemler ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi direnç üzerinde etkisi daha yüksek olan antibiyotik sınıflarının kısıtlanmasından ünitelerin fayda görebileceğini belirtmişlerdir (222) (Tablo 5.3). Başka hastanelerde yapılan karbapenem kullanımını kısıtlayan AYP çalışmalarında karbapenemlere karşı bakteriyel duyarlılıklarda iyileşme bildirilmiştir (223)(217). Sadece bir alışma, GSBL'nin endemik olduğu bir ortamda karbapenem şiddetinin azaltılmasını takiben ikincil hasar insidansını değerlendirmiş ve karbapenem kullanımı azaltılmış grupta daha az yan etki, daha kısa karbapenem kullanım süresi ve daha az karbapenem dirençli *A.baumannii* reme insidansı bildirmiştir (224). White ve arkadaşları 1997 yılında YBÜ'de bazı antibiyotikleri kısıtlaması sonrasında duyarlı Gram-negatif izolat yüzdesinde artış saptamıştır; rneğin, *P.aeruginosa*'nın YBÜ'de etken izolatlar arasında imipenem duyarlılığında artış gözlenmiştir (217). (Tablo 5.4.) alışmamızda da benzer şekilde karbapenem kısıtlı AYP sonrası karbapenem kullanımında azalma ve MDR (+) ve XDR (+) *A.baumannii*' ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında azalma saptandı. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SHİE'lerin genel insidans dansite ve hızında azalma grşmştir.

Bireysel hasta verileri yerine toplu verileri analiz etmenin potansiyel yanlılığa, antibiyotik kullanımı ile direnç arasında gözlemlenen ilişkilerde yanlış yoruma yol açabileceği desavunulmuştur (225). Bu nedenle antibiyotik kısıtlama programındaki

“öncesi ve sonrası” çalışma tasarımları Davey ve arkadaşları tarafından eleştirilmiş ve sonuçların genellenebilir olup olmadığının bilinmediğini söylemişlerdir. (226). Schuts ve arkadaşları; karbapenemlerin veya üçüncü kuşak sefalosporinlerin kısıtlanmasının hastanede yatan hastalarda non-fermantatif GN veya gram pozitif bakteriler arasında antibiyotik direnç prevalansında azalmaya yol açtığını doğrulayamamıştır. Çalışmalarında, *P.aeruginosa*'nın antibiyotiklere duyarlılığının önceki AYP çalışmaları ile karşılaştırılabilir oranda değişimi belirgin bulunmuş, ancak mevcut literatürle karşılaştırıldığında, diğer mikroorganizmaların duyarlılığında önemli ölçüde değişme saptanmamıştır. Anti-psödomonal aktiviteye sahip antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılmasının da, söz konusu mikroorganizmanın duyarlılığında değişikliğe neden olabileceğini savunmuşlardır(211). Çalışmamızda benzer şekilde *S.aureus*' un metisilin duyarlılığında değişme saptanmamış olması antibiyotiklerden sadece karbapenem kısıtlamalı AYP uygulanmasına bağlanabilir. Ancak çoğu çalışmada saptanan *P.aeruginosa*'nın duyarlılığında iyileşme bizim çalışmamızda saptanamadı.

Karbapenemler, ciddi enfeksiyonlar için kullanılan önemli bir antibiyotik sınıfıdır ve geniş antibiyotik spektrumları ve güçlü bakterisidal etkileri ile karakterize edilirler (227). Ancak karbapenemlerin tüketimi ve direnç oranlarındaki artıl endişe verici boyuttadır(228). Liang ve arkadaşları 2012-2019 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, betalaktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ve karbapenemlerin yıllık tüketiminde artan bir eğilim gözlemiş ($P < 0.05$) ve *A.baumannii*' de karbapenem direncinin 2012'de %18'den 2019'da %60'a önemli ölçüde arttığını ($P < 0.05$) bildirmişlerdir (229). Kısıtlamalı antibiyotik programları daha çok 3.kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonları içermiştir ancak ülkemizde artan karbapenem direnci nedeni ile bizim çalışmamızda karbapenem kısıtlamalı bir AYP uygulanması uygun görülmüştür.

Dünyanın değişik ülkelerinde yapılan karbapenem kullanımında önyetkilendirme veya kısıtlı kullanımı uygulayan AYP'lerde antibiyotiklerin tüketim miktarı, mikroorganizmalardaki direnç ile ilişkisi, mortalite ve maliyet ölçümleri yapılmıştır. Çalışmalar Tablo 5.3' de özetlenmiştir. Rodriges ve arkadaşları 'karbapenem kısıtlamalı AYP ile meropenem kullanımında sağlanan azalma ve daha iyi kullanımın klinik, ekonomik ve ekolojik olumlu etkisi sayesinde hastane kaynaklı MDR (+) KDE'lerin mortalitesinin ve maliyetlerinin, iki dönem arasında meropenem kullanımının azaldığını vurgulamışlardır (230). Onorato ve arkadaşlarının İtalya'da

yaptığı çalışmada; karbapenemlerin (CL: -34.7 TGD/100 HG, $p=0.25$) tüketiminde anlamlı olmayan bir azalma elde edilmiş, ayrıca tüm KDE' lerde (CL: -5.8 olay/100 HG, $p=0.026$) ve MDR (+) GNB nedeniyle ortaya çıkan KDE' lerde (CL: -2.96 olay/100 HG, $p=0.043$) önemli bir düşüş kaydedilmiştir (231). Zhang ve arkadaşlarının Çin'in kuzeybatı bölgesinde yaklaşık 7 yıl süre ile uyguladıkları karbapenem kısıtlı AYP'de non fermentatif GNB'lerin karbapenem direncinde yaklaşık %41'lik bir azalma kaydedilmiştir. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* tespit oranı ile karbapenem tüketimi arasındaki pozitif korelasyon saptanmıştır (232). Tedeschi ve arkadaşlarının bir rehabilitasyon merkezinde yürüttükleri karbapenem kısıtlı AYP'de mortalite veya kalış süresinde artış olmadan, antimikrobiyal direnç paternlerinde azalma ile meropenem kullanımında azalma sağlanmıştır (233). Sid Ahmed ve arkadaşlarının Katar'da yaptığı geniş spektrumlu antibiyotiklerin kısıtlamalı çalışmasında meropenem tüketimi birinci dönem 47.32 TGD/1000 HG, ikinci dönem 31.90 TGD/1000 HG' ye düşmüştür ($p=0.012$) (234). Laleh Mahmudi ve arkadaşlarının İran'da servis ve YBÜ'de yaptığı kısıtlı AYP çalışmasında birinci dönemde meropenem 22.1 TGD/1000 HG, ikinci dönemde ise 13.1 TGD/1000 HG olarak meropenem kullanımında azalma saptanmıştır (235). Pakzy ve arkadaşlarının 22 üniversite hastanesinde yaptığı karbapenem kısıtlı AYP'de; karbapenem kullanımında önemli ölçüde azalma ($p=0.04$) ve karbapenem dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyon insidansında önemli azalma kaydedilmiştir (218). Dünyada kısıtlı AYP programlarına yönelik çalışmalar Tablo 5.4.' de özetlenmiştir.

Ülkemizde yapılan karbapenem kısıtlı AYP' ler Tablo 5.3.'de özetlenmiştir. Oğutlu ve arkadaşlarının YBÜ'de uyguladığı çalışmada karbapenem kullanımında ve MDR (+) *A.baumannii* enfeksiyonlarında azalma ($p=0.012$) sağlanmıştır. Ayrıca birinci dönemde meropenem tüketimi 10.82 TGD/100 HG, ikinci dönemde ise meropenem 6.95 TGD/100 HG olarak azalmış bulunmuştur (222). Türe ve arkadaşlarının Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'sünde karbapenem kısıtlamalı AYP uyguladığı çalışmada MDR (+) *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* enfeksiyonlarında azalma saptanmış, ancak invaziv araç ilişkili enfeksiyon insidansında fark saptanmamıştır. Karbapenem kullanımı birinci dönemde 2.73 TGD/1000 HG, ikinci dönemde 1.67 TGD/1000 HG olarak bulunmuş ve fark istatistiksel anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0.005$). 2003 yılında UHAKP'nin kullanıma girmesi ile yapılan bir çalışmada karbapenemlerin azaltılmış kullanımı, karbapenemlere dirençli *Pseudomonas* spp.'nin ve *Acinetobacter* spp.'in azalması ile ilişkilendirilmiştir (208). Bizim çalışmamızda meropenem kullanımı, birinci dönemde

21.19 TGD/100 HG, ikinci dönemde 6.37 TGD/100 HG olarak istatistiksel anlamlı azalmış saptandı ($p=0.002$). AYP'mizin uygulanması, meropenem kullanımını iyileştirdi ve azalttı. Karbapenemin azalmış kullanımı ile KDE'lerde karbapenem dirençli *A.baumannii* izolat sayısında istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p= 0.04$).

Tablo 5.3. Ülkemizde ve dünyada yapılan kısıtlı karbapenem AYP çalışmalarının özeti

Çalışma Adı	-Çalışma Yeri -Hastane çeşidi -Toplam çalışma süresi	Kısıtlanan Antibiyotikler Uygulanan AYP	İncelenen mikroorganizmalar Sonuç
Ogutlu ve arkadaşları Sakarya	-YBÜ -Üniversite hastanesi -2011/2013	Karbapenem kısıtlaması	<i>A.baumannii</i> -Karbapenem kullanımında azalma -MDR(+) <i>A.baumannii</i> enfeksiyonlarında azalma($p=0.012$)
Türe ve arkadaşları Kayseri	-YBÜ -1500 yataklı 3. Basamak eğitim hastanesi -Ocak 2017/Aralık 2017	Karbapenem kısıtlaması	<i>A.baumannii</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>E.coli</i> -MDR(+)GNB enfeksiyonlarında azalma ve meropenem kullanımında azalma
Onorato ve arkadaşları İtalya/Napoli	-2 YBÜ (12 yataklı ünite) -Ocak 2017/Haziran 2018	Karbapenem kısıtlaması	MDR(+) GNB MDR(+) GPK CR(+) GNB Sonuç: -MDR(+) KDE'de azalma -Antibiyotik kullanımında azalma -3120 Euro /100 HG tasarruf -Mortalite ve kalış süresinde istatistiksel anlamlı olmayan azalma
Zhang D ve Arkadaşları Çin'in kuzeybatı bölgesi	- 2560 yataklı genel bir üçüncü basamak eğitim hastanesi -YBÜ + Servis -2010-2017 yılları arasında Eylül ve Aralık	Karbapenem kısıtlaması	<i>A.baumannii</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>K.pneumoniae</i> Sonuç: Non fermentatif GNB'nin karbapenem direncinde %41'lik azalma
Rodriguez ve arkadaşları	- 350 yataklı bir eğitim hastanesinde yürütülmüştür. -10 yataklı bir yoğun bakım ünitesi - 2015-2017 yılları arasında	- Ocak 2015'te karbapenem AYP	-SHİE MDR (+) KDE izolatları Sonuç: SHİE MDR(+) KDE'lerin maliyet ve mortalitesini azaltmıştır. Meropenem tüketimi 2012-2014'e kıyasla/2015-2017 yılları arasında azalmıştır.
Pakzy ve arkadaşları	-22 üniversite eğitim hastanesi	Karbapenem kısıtlaması	<i>P.aeruginosa</i> -Karbapenemleri kısıtlayan hastanelerde önemli ölçüde azalmış karbapenem kullanımı ($P = 0.04$) -Karbapenem dirençli <i>P. aeruginosa</i> insidansına azalma ($P = 0.01$).

Tablo 5.4. Dünyada yapılan kısıtlı AYP çalışmalarının özeti

Çalışma Adı	-Çalışma yeri, -Hastane çeşidi -Toplam çalışma süresi	Kısıtlanan Antibiyotikler Uygulanan AYP	İncelenen mikroorganizmalar
Sid Ahmed ve arkadaşları Katar / 2020	-603 yataklı akut bakım hastanesi -Servis+ YBÜ -7 yıl -2000/2007	-Tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerde -Kısıtlı AYP	-MDR (+) <i>P.aeruginosa</i> Sonuç: ASP uygulamasını takiben kısıtlı antimikrobiyallerin tüketimde %23,9'luk önemli bir azalma ($P = 0,008$). Meropenem yıllık tüketimi önemli ölçüde düşüş ($p=0.012$) MDR (+) <i>P.aeruginosa</i> prevalansında düşüş
White AC ve arkadaşları	-575 yataklı bir hastane -Cerrahi YBÜ -1997	Amikasin, seftazidim, siprofloksasin, ofloksasin, tikarsilin/klavulanik asit için enfeksiyon hastalıkları onayı	-İMP-R <i>Acinetobacter</i> spp. - <i>P.aeruginosa</i> - <i>K.pneumoniae</i> - <i>E.coli</i> Sonuç: Antibiyotik kullanımı ve harcamalarda azalma Antibiyotik duyarlılık oranlarında artma
Laleh Mahmudi ve arkadaşları İran / 2019	-İran'da 497 yataklı bir üniversite hastanesinde -Nisan 2016/Mayıs 2018	Vankomisin Karbapenem Linezolid Kolistin -Kısıtlı AYP	-Meropenem kullanımında azalma - <i>P.aeruginosa</i> 'nın antimikrobiyal duyarlılığında artış -%41,3 ABD Doları tasarruf -Linezolid dışında kısıtlanan antimikrobiyallerin tüketiminde azalma -Mortalite aynı kalmış, hastane kalış süresi azalmış

Bu bulgular, klinik uygulamada antimikrobiyal reçete kalitesinin iyileştirilmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bize göre, gelecekteki araştırmaların çabaları, YBÜ gibi en kritik ve zor ortamlarda etkili bir AYP uygulamak için en iyi stratejileri belirlemeye odaklanmak olmalıdır.

Hastanelerde öncelikle tercih edilen antibiyotiklerin kullanımının değerlendirilmesi amacı ile yapılan 1997- 2013 yılları arasını kapsayan 3130 hastanenin verilerinin yayınlandığı bir derlemede; bölgeler arasında kullanılan antibiyotik grubu seçiminin farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanım oranının Doğu Avrupa, Ortadoğu ve Akdeniz bölgesinde daha yüksek olduğu saptanmıştır(202). ARPAC çalışmasında 139 Avrupa hastanesinde, öncelikle penisilin beta-laktam kombinasyonları ardından da penisilin olmayan beta-laktam ve kinolonlar, en sık kullanılmıştır(200). ARMED çalışmasında en yaygın kullanılan antibiyotik grupları geniş spektrumlu ve kombine penisilinler, birinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler ve kinolonlar olmuştur (33). Erbay ve arkadaşları Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'de 24 farklı antibiyotiği kullanım sıklığı açısından değerlendirilmiş ve en sık reçete edilen antibiyotiklerin sırasıyla birinci kuşak sefalosporinler (% 16.1), üçüncü kuşak sefalosporin (% 15.2), aminoglikozidler (% 12.1), karbapenemler (% 10.7) ve ampicilin-sulbaktam (% 8.7) olduğu

bildirilmiştir (236). Dicle Üniversitesinde yapılan tez çalışmasında tüm hastane de kullanılan antibiyotikler arasında en sık kullanılanlar sırasıyla 3.kuşak sefalosporinler, siprofloksasin ve sefazolin olarak sonuçlanmıştır (237). Mersin Üniversitesi'nde 2003 bütçe uygulama talimatı öncesi ve sonrasında hastane enfeksiyonlarına yönelik kullanılan antibiyotikler değerlendirilmiştir. Birinci dönemde en çok tüketilen antibiyotikler sırasıyla glikopeptidler, aminoglikozitler, karbapenemler ve kinolonlar olduğu, ikinci dönemde ise sıralamanın aminoglikozitler, karbapenemler, glikopeptidler ve birinci kuşak sefalosporinler şeklinde olduğu tespit edilmiştir(238). 2005 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada en sık kullanılan antibiyotik grubu penisilin kombinasyonları olmuştur (130). Kısıtlı antibiyotik kullanımı uygulanan AYP 'lerde genellikle kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımında azalma, kısıtlanmayan antibiyotiklerin kullanımında artış saptanmıştır (239). Bizim çalışmamızda ise birinci dönemde en sık kullanılan antibiyotikler; teikoplanin (%16), PTZ (%15), sefepim (%14), meropenem (%12), kolistin (%5); ikinci dönemde ise en sık kullanılan antibiyotikler; teikoplanin (% 18), PTZ (% 14) , kolistin (%12) , SXT (% 9), sefepim (%10) olarak sonuçlandı. 20 yıllık süreçte antibiyotiklere artan direncin kullanım sıklık sırasında değişikliğe sebep olduğunu düşünmekteyiz, muhtemelen karbapenem direncinin artması ile SHİE'lerde kolistin kullanımı son dekadda artmıştır. Çalışmamızda ikinci dönemde artan kolistin ve SXT kullanımının sebebi kapatılan COVID-19 YBÜ'lerden çalışmamızın yapıldığı YBÜ'ye hasta transferidir.

Antibakteriyel ilaçların kullanıma girmesi enfeksiyonlara bağlı mortalite ve morbidite oranlarına yansımış ve bu oranlar dramatik bir biçimde azalmıştır (6). AYP'nin birincil amacı hasta sonuçlarını optimize etmektir. Bazı çalışmalar, ikinci dönemde birinci döneme göre daha kısa yatış süresi ve daha düşük mortalite bildirmiştir (240). Başka çalışmalar ise, AYP uygulamasından önceki ve sonraki dönemler arasında mortalitede hiçbir fark olmaksızın kalış süresinde anlamlı bir fark bildirmiştir (241)(242)(243). AYP ile ilgili sistematik bir metaanaliz dört çalışmaya ait mortalite sonuçlarını bildirmiş ve dört müdahalenin tümü mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiş, bunlardan ikisi kısıtlayıcı AYP müdahalesidir ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır (244)(245) Mahmudi ve arkadaşları kısıtlayıcı AYP uygulamasından sonra ölüm oranlarının önemli ölçüde değişmediğini vurgulamıştır. Denetimin ilk bölümünde, mevcut geniş spektrumlu antibiyotik seçenekleri olarak karbapenemlerin ve vankomisin kullanımının kısıtlanması olmadığı

göz önüne alındığında, en azından antibiyotiklerin birincil kullanımının kısıtlanmasının, mortalite oranları açısından hastaların sonuçlarını etkilemediğinden emin olmuşlar (235) ve bu tezlerini Kabbani ve arkadaşlarının çalışması ile desteklemişlerdir (246) . Ölüm oranında değişiklik olmaması, bu zor ortamda ikna edici AYP'lerin güvenli bir şekilde uygulanabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda; iki dönem arasında mortalite açısından fark saptanmadı (p değeri= 0.256). Toplamda hastaların %51.6 (295/572)'sında 30. günde ölüm meydana geldi. Ancak çalışma süresi boyunca YBÜ'de hasta ölüm oranında anlamlı olmayan bir düşüş kaydedildi. Vaka ölüm oranları; birinci dönemde %53.7 (182/339), ikinci dönemde %48.5 (113/233) olarak azalmış kaydedildi. Bu bulgu, YBÜ ortamında yürütülen AYP'nin mortalite üzerindeki etkisini değerlendiren 11 çalışmayı içeren yakın zamanda yayınlanmış bir meta-analizin (247) sonuçlarıyla tutarlıdır.

Yapılan bazı çalışmalar APACHE II, SOFA gibi skorlamaların yoğun bakım mortalitesini tahmin etmede değerli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (248) (249)(250). Aygencel G. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da APACHE II ve SOFA gibi skorlama sistemlerinin yoğun bakım mortalitesi açısından anlamlı prognostik faktörler olduğu ortaya konmuştur (251). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu skorlama sistemleri ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (252). Hacettepe Üniversitesi pandemi raporunda YBÜ hastalarının APACHE II skoru, ortalama 16.5; SOFA skoru, ortanca 4 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızda hastaların YBÜ de izlem başlangıcında hesaplanan skorlamalarından; birinci ve ikinci dönemdeki hastaların SOFA skoru 2.00 idi (p= 0.871) bu nedenle mortalite açısından iki dönem arasında öngörü sağlayamamıştır. Ancak APACHE II skor sonuçları birinci ve ikinci dönemde (sırasıyla 16.0 [2.00;50.0] ve 13.0 [2.00 ; 46.0] p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı idi. Birinci dönem mortalite oranının daha yüksek olduğu gözönüne alınırsa mortaliteyi tahmin etmede kullanılabileceği sonucu literatür ile benzer bulunmuştur.

Hastanede kalış süresi ve antibiyotik uygulaması doğru antibiyotik tedavisinden etkilenebilir. Sağlık kurumlarında antibiyotik politikalarının uygulanmasının ardından, büyük olasılıkla doğru antibiyotik seçimi, azalmış antimikrobiyal direncin yayılımı ve bunun sonucunda hızlı anti-enfektif etki nedeniyle hastanede kalış süresinin azaldığı bildirilmiştir (253). Bazı araştırmacılar, antibiyotik kullanımının kısıtlanmasına rağmen hastanede kalış süresinin uzamadığını bildirerek, kısıtlayıcı ASP politikalarının uygulanmasının yanlış olmadığını teyit etmişlerdir (41).

Onorato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta mortalitesi ve kalış süresinde herhangi bir fark gözlenmemiştir (231). Çalışmamızda kısıtlama politikası uygulandıktan sonra her iki dönemde ortalama YBÜ de kalış süreleri birinci dönemde 9 gün, ikinci dönemde 8 gün idi ($p=0.06$). Toplam hastanede kalış süreleri YBÜ öncesi ortalama 4 gün, YBÜ’ de 8 gün ve YBÜ sonrası 8 gün olmak üzere şiddetli bir COVID hastasının toplam yatış günü ortalama 20 gün olarak sonuçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi’nin yayınladığı pandemi raporunda YBÜ’de yatış günü medyan 10 gün iken, hastanede yatış süresi medyan 18 gün olarak saptanmıştır (165).

Antibiyotiklerin genel ilaç giderleri arasındaki payı dünya standardından yaklaşık 2.5 kat fazla olan ülkemizde antibiyotik maliyet hesaplaması üzerine maalesef yeterli çalışma yoktur. Kısıtlayıcı AYP önlemlerinin uygulanmasının antibiyotik tüketim miktarı ve hastane maliyetlerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(254). Kısıtlayıcı AYP müdahalesinin maliyet üzerine etkisini incelerken sadece antibiyotik fiyatını tek başına göz önünde tutmanın çok yetersiz bir değerlendirme olacağı açıktır (255). SHİE’ler, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkilerinin yanı sıra, neden olduğu ilave maliyet açısından da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. CDC, ABD’de yılda 2 milyondan fazla insanın SHİE nedeni ile izlendiğini ve 1992 yılında bunun 4,5 milyar ABD Dolarından fazla bir maliyet getirdiğini bildirmiştir. İngiltere’de ise söz konusu rakamın 1 milyar Pound civarında olduğu hesaplanmıştır. Mart 2003 tarihinde Yeni Zelanda’da yapılan bir çalışmaya göre, 21 hastanede SHİE’nin medikal ve cerrahi tedavilerinin maliyeti yaklaşık 137 milyon ABD Dolarıdır. Bu ve buna benzer rakamlar ışığında SHİE oranının bir puan bile düşürülmesinin milyonlarca ABD Doları tasarruf anlamına geldiği açıktır(256). MRSA’ya bağlı bakteriyemi ve cerrahi bölge enfeksiyonları , MSSA’ya bağlı benzer enfeksiyonlardan daha yüksek bir mortalite oranı ile ilişkilendirilmiş ve ortalama MRSA maliyeti enfeksiyon 9275 Dolar ile 13.901 Dolar arasında bulunmuştur (257)(258)(259). *Pseudomonas*, *Acinetobacter* ve *Enterobacter* türleri ve GSBL üreten mikroorganizmalar dahil olmak üzere dirençli GN mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar için de benzer olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (260).

Ön yetkilendirme, kısıtlı araçların kullanımında ve ilgili maliyetlerde önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (261) (196). White ve arkadaşları , bir ilçe eğitim hastanesinde seçilmiş antibiyotikler için bir ön yetkilendirme şartının başlatılmasının, toplam parenteral antibiyotik harcamalarında %32’lik bir azalma ile ilişkili olduğunu

bildirmiştir ($p<0.01$) (217) Panama’da yapılan bir çalışmada, çocuklara yönelik hizmet veren 500 yataklı bir üniversite hastanesinde kısıtlanmış antibiyotik kullanımı için bir enfeksiyon hastalıkları uzmanından tedaviye başlamadan önce konsültasyon yapılması istenmiş, çalışmanın amacına yönelik olarak, kısıtlama politikasının başlatılmasından 2 yıl önce ve 2 yıl sonra elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Antibiyotik maliyeti 2 yıl içinde 699,543 Dolardan 347,261 Dolara inmiştir. Maliyetteki % 50’lik azalmaya, kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımındaki kontrol ve politikanın uygulamaya konulması ile ulaşılmıştır (262). İtalya Genova’da 2500 yataklı bir eğitim hastanesinde 1998 yılında seftazidim ve imipenem kısıtlı AYP uygulaması ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu başlamış, uygulamanın ilk yılında tüm antibiyotiklerin kullanımı %8.5 oranında azalmış ve 342.927 Euro tasarruf sağlanmıştır. Kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımında %78.5, maliyetinde ise %53.5 azalma görülmüştür (263). Demirtürk ve arkadaşları ise altı aylık uygun olmayan antibiyotik kullanımının hastane bütçesine maliyetinin 8.669 TL olduğunu hesaplamışlardır (264). Çelen ve arkadaşları 6 aylık enfeksiyon eğitimi ve konsültasyon hizmeti ile 4 klinik için 6 aylık dönemde antibiyotik ilişkili 80.000 Dolar tasarruf sağladıklarını bildirmiştir(237). Woodward ve arkadaşları, kısıtlayıcı AYP sonrasında hastanede kalış süresi ve mortalitede değişiklik saptanmadan antibiyotik maliyetinde belirgin düşüş saptamışlardır (265). Özkurt ve arkadaşları; kısıtlamalı AYP sonrası antibiyotik tasarrufunun toplam 332.000 Doları olduğunu belirtmiştir(239). Çalışmamızda antibiyotik maliyetleri her antibiyotik için ayrı hesaplanmış ve tigesiklin, sefepim, piperasilin-tazobaktam, meropenem ve klaritromisin’in aylık toplam maliyeti ikinci dönemde birinci döneme göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer antibiyotiklerin iki dönem arasındaki aylık maliyetleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İki dönem arasında antibiyotiklerden elde edilen tasarruf 64.497 TL olarak bulunmuştur. Birinci dönemde YBÜ’ de hasta başı medyan maliyet 14863 TL iken, ikinci dönemde hasta başı medyan maliyet 12897 TL olmak üzere hasta başına yaklaşık %14’lük bir azalma sağlanmıştır ($p= 0.01$).

Charlson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik hastalıklar için düzeltilmemiş yıllık medyan maliyetler 1.100 ile 1.500 Dolar arasında saptandı. Konjestif kalp yetmezliği (1.500 Dolar), SVO (1.500 Dolar), DM (1.500 Dolar) ve maligniteler (1.400 Dolar) en pahalı olanlar olarak bulundu ve komorbidite arttıkça, yıllık düzeltilmiş maliyetlerin katlanarak artacağı belirtildi (266).

Çalışmamızda en sık saptanan komorbiditeler sırasıyla; HT, DM, KAH, KOAH ve maligniteler olmuştur, ancak her iki dönemde CCI:5 olarak sonuçlanması nedeni ile maliyet hesaplamasında dönemsel farklılığa yol açmadığı düşünülmüştür.

Enfeksiyon hastalıkları konsültasyon hizmeti, hastaneye yatış gerektiren toplum kökenli enfeksiyonların ve SHİE'lerin yönetiminde önemli bir role sahiptir. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları doğru tanı oranını ve uygun antibiyotik kullanımını artırabilir ve önerilen antibiyotiklerin uygunsuz olma olasılığını düşürür (267)(268)(236). Kısıtlı antibiyotik kullanımı için enfeksiyon hastalıkları konsültasyon onayı şartının en etkili yöntem olduğu bildirilmiştir (236). Çalışmamızda her iki dönem için ortalama hasta başı konsültasyon sayısında fark yoktur. Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı YBÜ' ye haftada beş gün düzenli vizitlerin zaten yapılıyor olması ve YBÜ çalışanları ile iyi iletişim içerisinde ekip ruhu ile çalışılmasıdır.

ÇALIŞMA KISITLILIĞI

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak, çalışma süresinin kısa (10 aylık) olması, randomizasyon gibi tercih edilen yöntemlerin tercih edilmemesi, tek merkezli tasarıma sahip olması nedeni ile sonuçların diğer hastanelere genelleme olasılığının sınırlı olması sayılabilir.

Çalışmamızın COVID-19 pandemi döneminde yapılması, hastanelerin ve YBÜ'lerin temelde yeniden düzenlenmesine yol açmış ve bu yeni durum AYP çabalarını etkilemiştir. Ocak ayında etkili kısıtlama ve aşılama politikalarıyla vakaların azalması sonucunda bazı COVID-19 YBÜ'ler, COVID-19 dışı YBÜ olarak çalışmaya başlamış ve mevcut hastalar AYP çalışmasının devam ettiği YBÜ'ye devredilmiştir. Bu durumdan etken olarak izole edilen mikroorganizma türleri, direnç paternleri ve antibiyotiklerin ATİ hesabı (özellikle kolistin ve SXT) olumsuz etkilenmiştir.

Ayrıca, YBÜ personeli olmayan sağlık çalışanları, kritik hastalara bakım ihtiyacı nedeni ile YBÜ'lere çekilmiş; kapasite birçok hastanede % 200'ün üzerine çıkarılmıştır. Hastaların bakımı değişmiş ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumda yoğun çalışma koşullarının getirdiği ihmalin olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde antibiyotik tüketimi alarm verici boyutlardadır. Bu aşırı tüketim, antibiyotik direncini de büyük bir sorun haline getirmiştir. Ülkelerin kendi içlerinde ya da başka ülkelerle karşılaştırılması yoluyla, antimikrobiyal ilaçların özellikle de antibakteriyel ilaçların tüketim profillerinin ortaya konulması, öncelikle durum tespitinin yapılmasında ve ardından bu konuda atılacak adımların belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Antibiyotiklerin ülkemizdeki kullanımıyla ilgili sınırlı sayıdaki çalışmalarda hastanelerimizde ve YBÜ’lerde antibiyotik kullanımının oldukça irrasyonel ve aşırı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda karbapenem başta olmak üzere YBÜ’de kullanılan tüm antibiyotiklerin ATİ’si ortaya konulmuştur. Ne yazık ki antibiyotiklerin kullanılmasının ölçümü ve takibi için ülkemizde henüz yeterli duyarlılık oluşturulamamış ve bir model geliştirilememiştir. Ülkemizde antibiyotik kullanımı kısmen izlense de bu konuda daha aktif eylem planlarının uygulamaya konulması gerekliliği açıktır.

Ulusal ve uluslararası antibiyotik kullanım rehberleri sayesinde antibiyotik kullanımında iyileştirmeler elde edilebilir. Antibiyotik kullanım ilkelerinin belirlenmiş olması ve mikrobiyoloji laboratuvarı verileri hekimlere antibiyotik kullanımı konusunda yol gösterebilmektedir. Yerel direnç profilinin ortaya konulması bu açıdan çok önemlidir. Çalışmamız seçilen YBÜ’de etkenlerin direnç paternlerinin ortaya konulmasına katkı sağlamıştır. Ortaya çıkan sonuçlarla etkene yönelik optimal antibiyotik kullanımının sağlanması söz konusu olmuştur. Etken profiline göre oluşturulan antibiyotik kullanım kılavuzları, antibiyotik yönetim programları ve hastane yönetiminin katkılarıyla daha gerçekçi antibiyotik kullanımı sağlanabilecektir.

Ülkemizde 2003 yılından beri Bütçe Uygulama Talimatlarına konulan antibiyotik reçeteleme kuralları ile özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları kısıtlanmaya başlanmıştır. Ancak bu uygulamanın mortalite, yatış süresi, maliyet ve etken profili üzerine düzenli takibi yoktur. Kısıtlı AYP uygulanan çalışmamızda bu sonuç ölçütlerine bakılarak hastanın klinik ve ülkenin ekonomik yararına olduğunu göstermiş, programın uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Hastanelerin belirtilen ölçütlerle düzenli takip edilmesi ve sonuçlarının karşılaştırılmasının optimal antibiyotik kullanımı üzerinde faydalı olacağı kanısındayız. Bu yüzden sadece

antibiyotik kısıtlamasının yeterli olmayacağı, bu konuda hastane antibiyotik tüketimi ile beraber sonuç ölçütlerine bakılan bir takip sisteminin yeniden düzenlenmesi ve sürekli bilgi akışı ile karşılaştırılabilir uygulamaların gerektiği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak, YBÜ yatışı esnasında antibiyotik kullanım sıklığının ve süresinin, uygun olmayan ampirik tedavi başlama sıklığının yüksek olduğunun gösterilmesi, AYP'lerin oluşturulması gerektiğine işaret etmektedir. Bulguların antibiyotik direnç gelişimine etkili olup olmayacağının belirlenmesi için antibiyotik kısıtlaması uygulanmış, dirençli patojenlerin antibiyotik kullanan hastalarda gözlenip, kullanmayanlarda gözlenmemesi direnç ve antibiyotik kullanım ilişkisini desteklemiştir. Ayrıca mortalite üzerinde fark oluşturmada yatış süresi kısalmış ve maliyet etkin sonuçlara ulaşılmıştır. Bu pilot uygulama ile çalışmamızın daha uzun süreli ve geniş kapsamlı halinin tasarlanarak uygulanmasının gerekli ve doğru olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. TF B, SE C, LM A, C M, AN S, EJ S, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis [Internet]. 2016 May 15 [cited 2021 Aug 25];62(10):e51–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080992/>
2. MT H, DC A, NP P, MK L, CJ D. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. Arch Intern Med [Internet]. 2003 May 28 [cited 2021 Aug 25];163(8):972–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12719208/>
3. GS G, O U. Principles of good use of antibiotics in hospitals. J Hosp Infect [Internet]. 2003 Feb [cited 2021 Aug 25];53(2):91–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12586566/>
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):159–77.
5. CA D, DM C, JE M. Antimicrobial resistance: international control strategies, with a focus on limited-resource settings. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Aug 25];32(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550343/>
6. Örgütü DS. Antimikrobiyal direnç (AMR) planlarını eyleme dönüştürmek: çalışma kağıdı 2.0: uygulama ve koordinasyon. 2019 [cited 2021 Aug 28]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311386/WHO-WSI-AMR-2019.2-eng.pdf>
7. Courtenay M, ... EC-S-TJ of, 2019 undefined. Tackling antimicrobial resistance 2019-2024–The UK’s five-year national action plan. centaur.reading.ac.uk [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 28];101(4):426–7. Available from: <http://centaur.reading.ac.uk/82681/1/1-s2.0->

8. Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3903–10.
9. WHO. World Health Organization. 2020 Antibiotic resistance; 2020. 2020;
10. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR); 2020. 2020;
11. WHO. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015;
12. EY K, TP VB, EM M, S P, S G, SA L, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 25];115(15):E3463–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581252/>
13. M P, D G, E D-A. Measuring antibiotic consumption in low-income countries: a systematic review and integrative approach. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Aug 25];48(1):27–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318624/>
14. MAA M, S R, D C, A B, K S, M H, et al. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 28];13:4713–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402841/>
15. WHO warns overuse of antibiotics for Covid-19 will cause more deaths | Coronavirus | The Guardian [Internet]. [cited 2021 Sep 16]. Available from: <https://www.theguardian.com/world/2020/jun/01/who-warns-overuse-of-antibiotics-for-covid-19-will-cause-more-deaths>
16. Derg HA-A, 2011 undefined. ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ VE ÖNLEME POLİTİKALARI. *researchgate.net* [Internet]. [cited 2021 Sep 5]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Halis-Akalin/publication/315091055_Antimicrobial_Resistance_and_Prevention_Policies/links/5d4a8ae0a6fdcc370a80f3d7/Antimicrobial-Resistance-and-Prevention-Policies.pdf
17. RH D, R W, C M, ED H, RC O. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists on antimicrobial stewardship guidelines from the Infectious

- Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Pharmacotherapy [Internet]. 2009 May [cited 2021 Aug 25];29(5):593–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19397466/>
18. ME H, RP G, JW van der M. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Aug 25];10(3):167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185095/>
 19. D W, PS J, S H, SP C, R L, N L, et al. Antimicrobial resistance: The complex challenge of measurement to inform policy and the public. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Aug 25];14(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817562/>
 20. ME de K, AJ S, S H. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Aug 25];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898664/>
 21. Arnold HM, Micek ST, Skrupky LP, Kollef MH. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(2):215–27.
 22. AY G, SN B, Y M, JT J, J R, J S, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2021 Sep 5];314(14):1479–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436831/>
 23. N K. Antibiotics--past, present, and future. *Med Clin North Am* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Sep 4];90(6):1049–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116436/>
 24. CM K, T T, WA C. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med* [Internet]. 1973 [cited 2021 Sep 4];79(4):564–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4795880/>
 25. TP VB, S G, A A, Q C, BT G, SA L, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 4];14(8):742–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022435/>

26. Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005 41 [Internet]. 2005 Oct 3 [cited 2021 Aug 25];4(1):1–5. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-4-16>
27. Leuthner KD, Doern G V. Antimicrobial stewardship programs. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):3916–20.
28. FL C, D T. Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* [Internet]. 1997 [cited 2021 Sep 4];25(1):51–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057945/>
29. Eliopulos Gm MR. Principles of anti-infective therapy . Mandell. Bennett JE DRBM, editor. 2015. 224–234 p.
30. Akalın HE AM. Rasyonel antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal direnç ilişkisi. *Antibiyotik Bülteni*. 1991;1–11.
31. Çetinkaya Y ÜS. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *Antimikrobiyal Tedavi Bülteni*. 1997;1–11.
32. M W, S I, M I, S M. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1991 [cited 2021 Sep 4];35(1):147–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1901695/>
33. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2021 Aug 29];46(2):155–64. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/46/2/155/452327>
34. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan 1;90:188–96.
35. Walsh CT. Antibiotics, Actions, Origins, Resistance. 2003.
36. AC R, EJ G, A T. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 [cited 2021 Sep 5];58(5):916–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997845/>

37. GG Z, R W, L D, K T, E R, DJ H, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 5];67(7):1027–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17488146/>
38. Rice LB BR. Mechanism of resistance to antibacterial agents. *Manual of Clinical. Murray PR BEJLMPM*, editor. 2007. 1114–1145 p.
39. DP N. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Sep 5];9(1):23–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076336/>
40. M B, L N, S E, E R, C V. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* [Internet]. 2009 Feb 19 [cited 2021 Sep 5];16(5):564–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199922/>
41. R W, L F, D B, D W, J B. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1996 [cited 2021 Sep 5];40(4):904–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8849249/>
42. M Y, N Y, S K, S U, S C, S C. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey: comparison to previous three years. *J Chemother* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 5];12(4):294–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10949978/>
43. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6.1):3–10.
44. Sobel JD, Brown P. Urinary Tract Infections | Mandell, Douglas, and Bennett's Principles.... In: John E. Bennett M, Raphael Dolin M, Martin J. Blaser M, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ninth Edit. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 962–89.
45. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2017.
46. Weldhagen GF. Integrons and β -lactamases - A novel perspective on resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Jun;23(6):556–62.
47. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct;62(10).

48. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):160–201.
49. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019 May;17(5):295–306.
50. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969–76.
51. J W-R, N H. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Mar [cited 2021 Sep 23];57(3):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16446375/>
52. L P, C H, V T, P N. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004 Jan [cited 2021 Sep 23];48(1):15–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693513/>
53. A T, I K, A P, F M, A I, S P. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 23];62(6):1257–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772158/>
54. AM Q, K B. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Sep 23];20(3):440–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17630334/>
55. RP A, AF C, JM F, JM G, B J, M F, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* [Internet]. 1991 [cited 2021 Sep 23];276 (Pt 1)(Pt 1):269–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2039479/>
56. J A, Y I, K T, ES M, K Y. Kinetics study of KPC-3, a plasmid-encoded class A carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Sep 23];49(11):4760–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251324/>
57. S P, ES M, S J, SR S, KS T, TR F. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2021 Sep 23];9(8):999–1002. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12967501/>

58. J W-R, N H. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2007 Sep [cited 2021 Sep 23];60(3):470–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17595289/>
59. S B, D L, M A, E T, J Q. Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. from Brooklyn, New York. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2005 Feb [cited 2021 Sep 23];49(2):776–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673765/>
60. S B, P T, U K, J Q, M M, S N, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2005 Jul [cited 2021 Sep 23];56(1):128–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15917285/>
61. N W, PM T, K Y, L T, MF P, E W, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2004 Dec [cited 2021 Sep 23];48(12):4793–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561858/>
62. O M, GM R, G S. The *Aeromonas hydrophila* *cphA* gene: molecular heterogeneity among class B metallo-beta-lactamases. *J Bacteriol* [Internet]. 1991 [cited 2021 Sep 23];173(15):4611–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1856163/>
63. HM L, JJ P, RW S. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the *Bacillus cereus* 5/B/6 beta-lactamase II structural gene. *J Bacteriol* [Internet]. 1988 [cited 2021 Sep 23];170(6):2873–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3131315/>
64. TR W, L H, SJ A, WW N, SJ C, AP M, et al. Sequence analysis of the L1 metallo-beta-lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 1994 Jun 21 [cited 2021 Sep 23];1218(2):199–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8018721/>
65. S B, L P, S L, T N, P N. Genetic diversity of carbapenem-hydrolyzing metallo-

- beta-lactamases from *Chryseobacterium* (Flavobacterium) *indologenes*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 23];44(11):3028–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11036018/>
66. MJ S, L P, JC S, I H, A A, A C. Sfh-I, a subclass B2 metallo-beta-lactamase from a *Serratia fonticola* environmental isolate. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Sep 23];47(7):2330–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12821491/>
 67. TR W, AP M, PM B. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1997 [cited 2021 Sep 23];41(7):1460–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9210666/>
 68. M W, S I, M I, S M. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1991 [cited 2021 Sep 23];35(1):147–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1901695/>
 69. E O, Y A, R W, M O, T H, H I, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1994 [cited 2021 Sep 23];38(1):71–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8141584/>
 70. Y A, M M, K S, H I, R W, S O, et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1995 [cited 2021 Sep 23];39(7):1612–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7492116/>
 71. H Y, A K, R O, H K, T K, M I. Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 23];45(5):1343–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11302793/>
 72. G L, F L, JD D, ML R, M P, A C, et al. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant isolates of *pseudomonas putida* producing VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2021 Sep 23];40(11):4051–5. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409373/>

73. EV S, IK N, AI G, YJ T. Spread of bla(VIM-1)-producing *E. coli* in a university hospital in Greece. Genetic analysis of the integron carrying the bla(VIM-1) metallo-beta-lactamase gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004 Mar [cited 2021 Sep 23];48(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023424/>
74. L P, L C, P N. Carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase from a nosocomial isolate of *Pseudomonas aeruginosa* in France. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 23];6(1):84–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10653578/>
75. G B, A M, R K, A M, R F, GM R, et al. Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004 Jul [cited 2021 Sep 23];54(1):282–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190017/>
76. D Y, MA T, CG G, HS C, K S, K L, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 Dec [cited 2021 Sep 23];53(12):5046–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770275/>
77. PR H. New Delhi metallo-β-lactamase-1 (NDM-1): an emerging threat among Enterobacteriaceae. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2021 Sep 23];109(10):685–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21033522/>
78. HM D, W S, SG A, HK Y. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep 23];44(1):196–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602749/>
79. M A-S, DM L. Worldwide emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1998 [cited 2021 Sep 23];41(5):576–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630416/>

80. KF K, SR J, A DP, L W, U L, B T, et al. Characterization of *poxB*, a chromosomal-encoded *Pseudomonas aeruginosa* oxacillinase. *Gene* [Internet]. 2005 Sep 26 [cited 2021 Sep 23];358(1–2):82–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16120476/>
81. A C, L P, M Y, OA A, C F, G C, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 Sep 23];54(3):1369–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20086157/>
82. C H, L P, D A, P N. Genetic and functional analysis of the chromosome-encoded carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-40 of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2021 Sep 23];47(1):268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499201/>
83. H Y, AM Q, GJ A, A D-S, JW B, CD S, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 23];45(4):1151–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257029/>
84. Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):727–37.
85. Westbrook-Wadman S, Sherman DR, Hickey MJ, Coulter SN, Zhu YQ, Warrener P, et al. Characterization of a *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump contributing to aminoglycoside impermeability. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(12):2975–83.
86. Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation: Emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis*. 2007;45(1):88–94.
87. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12–31.
88. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of Drug-Exposure Intensity and Duration of Therapy on the Emergence of *Staphylococcus aureus* Resistance to a Quinolone Antimicrobial. *J Infect Dis*.

2007;195(12):1818–27.

89. Baron S, Hadjadj L, Rolain JM, Olaitan AO. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):583–91.
90. Deplano A, Denis O, Poirel L, Hocquet D, Nonhoff C, Byl B, et al. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(3):1198–204.
91. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):382–402.
92. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. In: *British Journal of Pharmacology*. 2008.
93. JD S, E R, M J, L C. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Sep 10];35(10 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18068814/>
94. ME F, DE K. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2021 Sep 20];46(7):1121–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444833/>
95. AJ K, AI H, J P, A S. Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Sep 20];31(5):528–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20334552/>
96. CM P, DC D, DJ S, DF S. Prevalence of multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: findings of the stratified analysis of the 2004 to 2005 LEADER Surveillance Programs. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Sep 20];60(2):221–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976944/>

97. IM G. The epidemiology of antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2008 Nov [cited 2021 Sep 20];32 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757182/>
98. AP M, A S, RB C, Y C, ME F, CG G, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 21];18(3):268–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793988/>
99. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR), and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacilli: Need for International Harmonization in Terminology. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2021 Sep 21];46(7):1121–2. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/46/7/1121/292343>
100. Fishman N. Amerika sağlık epidemiyolojisi derneği (SHEA), Amerika bulaşıcı hastalıklar derneği (IDSA) ve. Enfeksiyon Kontrolü & [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 19]; Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/policy-statement-on-antimicrobial-stewardship-by-the-society-for-healthcare-epidemiology-of-america-shea-the-infectious-diseases-society-of-america-idsa-and-the-pediatric-infectious-diseases-society-pids/48207C6BE27AB8C26F17672EF25F5808>
101. Louie T. Antimicrobial stewardship: A review. *Infect Dis Clin Pract* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Aug 30];19(6):382–7. Available from: https://journals.lww.com/infectdis/Fulltext/2011/11000/Antimicrobial_Stewardship__A_Review.3.aspx
102. Final 1988 IDSA Annual Meeting Program. *J Infect Dis* [Internet]. 1988 Sep 1 [cited 2021 Sep 23];158(3):671–3. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/158/3/671/2190715>
103. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Hospitals ICARE (ICARE). Practices to Improve Antimicrobial Use at 47 US Hospitals the Status of the 1997 SHEA/IDSA Position Paper Recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2000 Apr [cited 2021 Sep 23];21(4):256–9.

Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/practices-to-improve-antimicrobial-use-at-47-us-hospitals-the-status-of-the-1997-sheidsa-position-paper-recommendations/5FBC6B0A0ED32001DDC7A7C7246C14B0>

104. RC O. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2008 May [cited 2021 Sep 9];61(1):110–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384997/>
105. D A-O, EL B, A B, N D, CA M, C M, et al. Implementation of antimicrobial stewardship interventions recommended by national toolkits in primary and secondary healthcare sectors in England: TARGET and Start Smart Then Focus. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Sep 21];71(5):1408–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26869693/>
106. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2021 Sep 21];62(3):608–16. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/62/3/608/732798>
107. MR A, R A, NA S, D A-O. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiot (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2016 Jan 13 [cited 2021 Sep 18];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025520/>
108. Kpokiri E, Taylor D, Smith F. Düşük ve orta gelirli ülkelerde antimikrobiyal yönetim programlarının geliştirilmesi: Nijerya hastanelerinde karma yöntem araştırması. *Antibiyotikler* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Sep 15];9(4). Available from: <https://www.mdpi.com/699262>
109. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas M V., et al. Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? *Clin Microbiol Infect*. 2017 Nov 1;23(11):812–8.
110. Örgütü DS. Dünya sağlık istatistikleri 2015. 2015 [cited 2021 Sep 15]; Available from:

https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=Kl00DgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Health+Organization+.++Global+action+plan+on+antimicrobial+resistance+.++20+Avenue+Appia,+1211+Geneva+27,+Switzerland+:+World+Health+Organization.+WHO+Press,+World+Health+Organization+%3B++2015++Available+from+:++https://apps.who.int/iris/bitstream/ha&ots=8NtzpwSNwf&sig=Fx1q9_hJI7VPPAj3CROXS1A7U2E

111. President UGA (71st sess. : 2016-2017)., York) UGA (71st sess. : 2016-2017). H-LPM on AR (2016 : N. Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance : [Internet]. UN,; 2016 [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://digitallibrary.un.org/record/842813>
112. Organization WH. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit. 2019 [cited 2021 Sep 15]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789240003095-rus.pdf>
113. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar?q=WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology](https://scholar.google.com/scholar?q=WHO+Collaborating+Centre+for+Drug+Statistics+Methodology). ATCDDD index 2019. Norwegian Institute of Public Health. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. accessed 15 October 2019.
114. A V, G B, L G, V A, G P, T S, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 29];14(5):381–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657114/>
115. DL M, S M, O C. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Sep 21];53(6):1109–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117920/>
116. M R, HS B, BT H, H S. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose--are drug utilisation data comparable? *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2021 Sep

- 23];56(9–10):723–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11214783/>
117. who. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC index with DDD's, WHO. 2021;
 118. UHESA Özet Raporu 2020 Yayınlandı [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/duyurular/uhesa-ozet-raporu-2020-yayinlandi.html>
 119. Alp E, Countries ND-TJ of I in D, 2015 undefined. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *jidc.org* [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 5];9(10):1040–5. Available from: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/26517477>
 120. JL V. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2003 Jun 14 [cited 2021 Sep 23];361(9374):2068–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814731/>
 121. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun 1;36(5):309–32.
 122. H E, AN Y, S S, H T, E T, B C, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Sep 10];29(9):1482–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12898002/>
 123. WR J, JR E, DH C, JM H, T H, TG E, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* [Internet]. 1991 Sep 16 [cited 2021 Sep 23];91(3B). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1928163/>
 124. Raoof S, on behalf of the Critical Care Societies Collaborative consisting of the leadership of the AA of C-CN the AC of CP the ATS and the S of CCM, Baumann MH, on behalf of the Critical Care Societies Collaborative consisting of the leadership of the AA of C-CN the AC of CP the ATS and the S of CCM. Ventilator-Associated Events: The New Definition. *Am J Crit Care* [Internet].

- 2014 Jan 1 [cited 2021 Sep 23];23(1):7–9. Available from: www.ajconline.org
125. EK S, CE C. Urinary Catheter-Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Sep 23];32(4):885–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30241712/>
126. Gould C V, Umscheid CA, Rajender ;, Agarwal K, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections (2009). [cited 2021 Sep 23]; Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/>
127. Tabak F. Yoğun Bakım İnfeksiyonları: Tanımlar... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Tabak+F.+Yoğun+Bakım+İnfeksiyonları%3A+Tanımlar+ve+Epidemiyoloji.+Ed%3A+Köksal+İ%2C++Çakar+N%2C+Arman+D%2C+Yoğun+Bakım+İnfeksiyonları.+S.46%2C+Bilimsel+Tıp+Yayinevi%2C++Ankara%2C+2005&btnG=
128. CDC, DHQP, Ncezd. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI): An Introduction.
129. PM A, P P, F M, JE P, TV M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two child care centers. *J Infect Dis* [Internet]. 1998 [cited 2021 Sep 23];178(2):577–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9697748/>
130. MA B, P Z, M F, H G. Antibiotic consumption in southern and eastern Mediterranean hospitals: results from the ARMed project. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 10];62(4):830–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593724/>
131. AC F, J V, FJ S. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 23];20(9):617–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11714042/>
132. Gram-Pozitif Bakteri İnfeksiyonları , Sercan U,... - Google Akademik

- [Internet]. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Gram-Pozitif+Bakteri+İnfeksiyonları+%2C+Sercan+U%2C+Gaye+U%2C+Serhat+Ü%3B+Bilimsel+Tıp++Yayınevi%2C+2012&btnG=
133. Guidelines for protecting the safety and health of health care workers. 2020 Sep 1 [cited 2021 Sep 23]; Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/88-119/>
134. Enterobacteriaceae. Anđ Küçüker M, Tümbay E... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Sep 23]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Enterobacteriaceae.+Anđ+Küçüker+M%2C+Tümbay+E+%2C+Anđ+Ö%2C+Erturan+Z+%28çevirenler%29.++Tıbbi+Mikrobiyoloji+.+İstanbul+%3A+Nobel+Tıp+Kitapevi%2C2002%3A274-95&btnG=
135. LS M-P, RA W. Acinetobacter infection. N Engl J Med [Internet]. 2008 Mar 20 [cited 2021 Aug 29];358(12):1271–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354105/>
136. AY P, J A, DL P. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Sep 23];51(6):2065–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420217/>
137. CJ H, T G, M W, D J, MW S, RP S, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of Acinetobacter in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). J Antimicrob Chemother [Internet]. 2002 [cited 2021 Sep 23];49(3):479–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11864948/>
138. DC H, J A, MJ D. Antimicrobial susceptibility among Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. J Infect [Internet]. 2007 Jul [cited 2021 Sep 23];55(1):49–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17250897/>
139. MH R, FJ V, LC A, TF B, NT L, AP Z. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy

- in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Sep 23];59(10):6575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26259799/>
140. T Ö, H A, M S, G O, E Y, Y H, et al. Nosocomial *Acinetobacter pneumonia*: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Sep 23];21(2):363–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635315/>
 141. E D-M, G S, R A, A M, M DC, P M, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2021 Sep 23];57(3):349–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23616495/>
 142. ME C, P P, KL A, CR M. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2021 Sep 11];40(5):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
 143. Larvin M, Lancet MM-T, 1989 undefined. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Elsevier [Internet]. [cited 2021 Sep 11]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673689903814>
 144. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Feb;315(8):801–10.
 145. WHOCC - ATC/DDD Dizini [Internet]. [cited 2021 Sep 9]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 146. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States. 2013;
 147. TC H, M A, MA D. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Aug 25];36(5):309–32. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538699/>

148. Bobadilla JL, Cowley P, Musgrove P, Saxenian H. Design, content and financing of an essential national package of health services. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1994 [cited 2021 Oct 23];72(4):653. Available from: [/pmc/articles/PMC2486601/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538699/)
149. WHO. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001;
150. Arabi YM, Murthy S, Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive Care Med*. 2020 May 1;46(5):833–6.
151. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. 2020 [cited 2021 Aug 28]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-ara.pdf>
152. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020 Jul 1;108.
153. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 1;146(1):110–8.
154. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, ... AA-J of clinical, 2020 undefined. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *mdpi.com* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2021 Sep 12];9(5):1548. Available from: <https://www.mdpi.com/721664>
155. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020 Oct 1;288(4):469–76.
156. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect*. 2020 Aug 1;81(2):282–8.
157. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al.

Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369.

158. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A. COVID-19’lu hastanede yatan hastalarda kritik hastalık oluşumunu tahmin etmek için bir klinik risk puanının geliştirilmesi ve doğrulanması. *JAMA Intern* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Sep 12];180(8):1081–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2766086>
159. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
160. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) | MMWR [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/index.html>
161. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
162. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
163. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368.
164. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, ... ZZ-D, 2020 undefined. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Wiley Online Libr* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Sep 12];36(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.3319>
165. İç Hastalıkları Anabİlİm Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klİnİk Mİkrobİyolojİ Anabİlİm Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabİlİm Dalı, Kardİyolojİ Anabİlİm Dalı.
166. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19

- profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*. 2020 Jul 9;5(13).
167. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 1;146(1):119-127.e4.
 168. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Oct 1;92(10):1789–90.
 169. Danışma B, Çalışması K. ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.
 170. JH S, MJ F, NJ S-B, AD F, L H, AS F, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2021 Sep 22];383(24):2333–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085857/>
 171. O H, X M, PL T, M R-R, R P, P R. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 22];181(1):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080017/>
 172. Investigators TR-C, Derde LPG. Effectiveness of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra for critically ill patients with COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Immune Modulation Therapy Domain Randomized Clinical Trial. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jun 25 [cited 2021 Oct 23];2021.06.18.21259133. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>
 173. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug 1;81(2):266–75.
 174. Dudoignon E, Caméléna F, Deniau B, Habay A, Coutrot M, Ressaire Q, et al. Bacterial Pneumonia in COVID-19 Critically Ill Patients: A Case Series. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 22];72(5):905–6. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/72/5/905/5858200>

175. BJ L, M S, S R, V L, D W, DR M, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 17];26(12):1622–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711058/>
176. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2021 Sep 22];71(9):2459–68. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/9/2459/5828058>
177. A F-V, J F, D E, L C, L F, M T, et al. [Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Sep 23];30(3):201–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422471/>
178. Atalan N, Fazlioğullari O, Şitilci T, Başaran C, Çalışma K, Kliniği yon, et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Saptanan Hastane İnfeksiyonu Etkenleri ve Direnç Profilinin Değerlendirilmesi. *GKDA Derg.* 2012;18(2):46–51.
179. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B, et al. ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN ÜRETİLEN MİKRO-ORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ: 2003 YILI VERİLERİ
FREQUENCY OF ISOLATION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE PATTERNS OF THE MICROORGANISMS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SPECIMENS IN AN ANESTHESIA INTENSIVE CARE UNIT, DATA OF YEAR 2003.
180. MJ R, JR E, DH C, RP G. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* [Internet]. 1999 [cited 2021 Sep 23];27(5):887–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10362409/>
181. Ak O, Batirel A, Ozer S, Çolakoğlu S. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. *Med Sci Monit* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 23];17(5):PH29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21535950/>

182. Agarwal R, Gupta D, Ray P, Aggarwal AN, Jindal SK. Epidemiology, risk factors and outcome of nosocomial infections in a Respiratory Intensive Care Unit in North India. *J Infect*. 2006 Aug 1;53(2):98–105.
183. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jul;60(1):78–82.
184. RK N, E T. Nosocomial infections. *Compend Contin Educ Vet* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 23];34(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22488599/>
185. E A, N D. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Aug 25];9(10):1040–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26517477/>
186. D C, A C, O P, M M, P LF, M D, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 24];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894364/>
187. M F, G T, C G, A L, M M, A V, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 24];76(4):1078–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374002/>
188. C G-V, G S, E M-G, P P-A, N G-P, M C, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 24];27(1):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745596/>
189. LE N. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* [Internet]. 2005 [cited 2021 Sep 23];22(8):627–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16060714/>
190. B F. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 Mar

- [cited 2021 Sep 23];28(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484571/>
191. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1–45.
 192. Dodds Ashley ES, Kaye KS, DePestel DD, Hermsen ED. Antimicrobial Stewardship: Philosophy Versus Practice. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2021 Sep 22];59(suppl_3):S112–21. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/59/suppl_3/S112/318184
 193. Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Lattyak WJ, Darwish Elhajji FW, Aldiab MA, et al. A modified method for measuring antibiotic use in healthcare settings: implications for antibiotic stewardship and benchmarking. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2021 Sep 22];69(4):1132–41. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/69/4/1132/703010>
 194. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, et al. Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Sep 22];33(5):500–6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/use-of-a-structured-panel-process-to-define-quality-metrics-for-antimicrobial-stewardship-programs/9C36A004EE3EB0C7BBA4AAAB9984069A>
 195. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2021 Sep 22];52(5):842–8. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/52/5/842/760208>
 196. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V., Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(1):82–8.

197. M F, S C, S M-K, K D, E H, C S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Aug [cited 2021 Sep 10];58(2):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16735414/>
198. With K de, Bergner J, Bühner R, Dörje F. Alman üniversite hastanelerinde antibiyotik kullanımı 1998–2000 (Project INTERUNI-II). *Uluslararası Derg* [Internet]. 2004 [cited 2021 Sep 10]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857904001761>
199. H W, CS Z, VT R. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Sep 10];10(2):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15256033/>
200. FM M, DL M, IM G. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Sep 10];58(3):657–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16854957/>
201. McDonald L, Yu H, Yin H, ... CH-IC&, 2001 undefined. Correlates of antibiotic use in Taiwan hospitals. *cambridge.org* [Internet]. [cited 2021 Sep 10]; Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/correlates-of-antibiotic-use-in-taiwan-hospitals/E342A97C08E111A9BFB747E4149C9432>
202. R B, K H, L L, Y C, M P. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Sep 17];22(6):561.e7-561.e19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899826/>
203. P D, E B, L F, R F, I G, G H, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2021 Aug 29];77(4):618–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235326/>
204. PD T, E A, JF K, Y Z, G A, J C, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription

- Review With Feedback? Clin Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 29];64(5):537–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927861/>
205. Davey P, Brown E, Charani E. Hastanede yatan hastalar için antibiyotik reçeteleme uygulamalarını iyileştirmeye yönelik müdahaleler. Cochrane Verit [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 17]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003543.pub3/abstract>
206. B I, Ş K, M A, ÖK A, M Y, SŞ Y, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Sep 17];25(6):651–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844434/>
207. S H, S E, R O, M A, M E, S K, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2005 [cited 2021 Sep 10];61(10):727–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175397/>
208. A A, C A, A A, Ö E, I B. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. Int J Med Sci [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 13];8(4):339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21647326/>
209. J M, G P, MV G-N, J P, JA L, MA P-M, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 Dec 15 [cited 2021 Sep 18];65(12):1992–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020166/>
210. EC S, MEJL H, JW M, CM V, JWTC S, HWPM O, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Sep 18];16(7):847–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947617/>
211. Schuts E, Boyd A, Muller A. Antibiyotik kısıtlama programlarının antimikrobiyal direnç prevalansına etkisi: sistematik bir derleme ve meta-

- analiz. Açık forum bulaşıcı [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 13]; Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/8/4/ofab070/6134359>
212. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc.* 2011 Nov 1;86(11):1113–23.
 213. Almirante B, Garnacho-Montero J, Pachón J, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Scientific evidence and research in antimicrobial stewardship. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Sep 1;31(SUPPL. 4):56–61.
 214. Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 Sep 22];62(7):732–8. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/62/7/732/5134450>
 215. SJ D, P K, DS C, F C, D F, C R. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Sep 22];41(2):137–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23276500/>
 216. Knudsen JD, Andersen SE, Group for the BI. A Multidisciplinary Intervention to Reduce Infections of ESBL- and AmpC-Producing, Gram-Negative Bacteria at a University Hospital. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 23 [cited 2021 Sep 22];9(1):e86457. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0086457>
 217. AC W, RL A, J W, TR C, CE S, SB G. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997 [cited 2021 Aug 25];25(2):230–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9332517/>
 218. AL P, M O, RE P. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 May [cited 2021 Aug 25];53(5):1983–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273670/>

219. Chu L, Bratzler D, Lewis R, Murray C. Çok küçük hastanelerde pnömoni hastalarının bakım kalitesinin iyileştirilmesi. Dahili arşivler [Internet]. 2003 [cited 2021 Sep 19]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/215055>
220. N T, K K, P D, S S, A A, N C. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 29];64(suppl_2):S51–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475791/>
221. D B, BP G, F B, E C, F F, S D, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Sep 17];17(9):990–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629876/>
222. A O, E G, O K, AC U, N T, M Y. Effects of Carbapenem consumption on the prevalence of Acinetobacter infection in intensive care unit patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2014 Jan 9 [cited 2021 Sep 17];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24405720/>
223. C M, I O, R R, K E, J A, C P, et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2021 Aug 29];62(7):732–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15790801/>
224. KY L, TM N, M T, SH T, EL L, LM L, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2015 Sep 16 [cited 2021 Sep 19];70(4):1219–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473028/>
225. Harbarth S, Harris A, Carmeli Y. Gram negatif basillerde antibiyotik maruziyeti ve direncine ilişkin bireysel ve toplu verilerin paralel analizi. Clin Infect [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 17]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/33/9/1462/412880>

226. P D, E B, L F, R F, I G, A H, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 [cited 2021 Aug 29];12(2):211–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16494744/>
227. Luyt CE, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Bréchet N, Brossier F, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Mar;58(3):1372–80.
228. Bao L, Peng R, Wang Y, Ma R, Ren X, Meng W, et al. Significant reduction of antibiotic consumption and patients' costs after an action plan in China, 2010-2014. *PLoS One*. 2015 Mar 13;10(3).
229. C L, X Z, L Z, G M, L Z, P P. Trends and correlation between antibacterial consumption and carbapenem resistance in gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China from 2012 to 2019. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Sep 20];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001022/>
230. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Peña-Rodríguez MF, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 381 [Internet]. 2018 Oct 26 [cited 2021 Sep 18];38(1):161–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3408-2>
231. L O, M M, F C, C M, F R, M R I, et al. The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Aug 31];26(6):782.e1-782.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678230/>
232. Zhang D, Hu S, Sun J, Zhang L, Dong H, Feng W, et al. Antibiotic consumption versus the prevalence of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary hospital in China from 2011 to 2017. *J Infect Public Health*. 2019 Mar 1;12(2):195–9.
233. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M. Bir rehabilitasyon tesisinde sistematik bulaşıcı hastalık konsültasyonuna dayalı bir antimikrobiyal yönetim programı. enfeksiyon kontrolü & [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 18]; Available from:

<https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/an-antimicrobial-stewardship-program-based-on-systematic-infectious-disease-consultation-in-a-rehabilitation-facility/FCB890FAF722CCAF02856C39D55AEEDBC>

234. Ahmed MAS, Hadi HA, Jarir SA, Khal AL Al, Al-Maslamani MA, Jass J, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilization and the prevalence of MDR *Pseudomonas aeruginosa* in an acute care hospital in Qatar. *JAC-Antimicrobial Resist* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 25];2(3). Available from: /pmc/articles/PMC8210253/
235. Mahmoudi L, Sepasian A, Firouzabadi D, Akbari A. The impact of an antibiotic stewardship program on the consumption of specific antimicrobials and their cost burden: A hospital-wide intervention. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:1701–9.
236. Erbay A, Bodur H, Akinci E, Çolpan A. Evaluation of antibiotic use in intensive care units of a tertiary care hospital in Turkey. *J Hosp Infect*. 2005 Jan;59(1):53–61.
237. Kemal Çelen M, Hoşoğlu S, Geyik F, Akalin Ş, Ayaz C. Dicle Üniversitesi Hastanesi’ndeki Antibiyotik Tüketimi İndeksi ve Geliştirilen Kontrollü Antibiyotik Kullanımının Etkileri. *Flora*. 2005;10(4):180–4.
238. Ucuz K EG. KM. KA. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Antibiyotik Tüketimi indeksleri ve antibiyotik reçeteleme kurallarının Sonuçları. *KLİMİK*. 2005;63(315).
239. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in Antibiotic Use, Cost and Consumption after an Antibiotic Restriction Policy Applied by Infectious Disease Specialists [Internet]. Vol. 58, *Jpn. J. Infect. Dis*. 2005. Available from: <http://www.whocc.no/>
240. Gums JG, Yancey RW, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy*. 1999;19(12):1369–77.
241. Ng C, Wu T, Chan W, Leung Y, Li C. Hong Kong’daki bir bölgesel hastanede bir antibiyotik yönetim programının klinik ve ekonomik etkisi. *Qual Saf Heal*

- [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 18]; Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.983.4355&rep=rep1&type=pdf>
242. Liew Y, Lee W, Loh J, Cai Y, Tang S. Singapur Genel Hastanesinde bir antimikrobiyal yönetim programının hasta güvenliği üzerindeki etkisi. Uluslararası Derg [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 18]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857912001215>
243. Lin Y, Lin I, Yen Y, Lin P, Shiu Y, Hu H. Tayvan'daki bir kamu eğitim hastanesinde multidisipliner işbirliği ile bir antimikrobiyal yönetim programının etkisi. Amerikan Derg [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 18]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655313008092>
244. Dean N, Silver M, Bateman K, James B. Toplum kökenli pnömoni için bir tedavi kılavuzunun uygulanmasından sonra azalan mortalite. Am J [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 19]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934300007440>
245. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved Clinical Outcomes With Utilization of a Community-Acquired Pneumonia Guideline. Chest. 2006 Sep 1;130(3):794–9.
246. Kabbani S, Baggs J, Hicks LA, Srinivasan A. Potential impact of antibiotic stewardship programs on overall antibiotic use in adult acute-care hospitals in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Mar 1;39(3):373–6.
247. PJ L, S R, LR T, D L, T H, N D, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. Clin Infect Dis [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2021 Aug 29];68(5):748–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982376/>
248. WA K, EA D, DP W, JE Z. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med [Internet]. 1985 Oct 1 [cited 2021 Sep 23];13(10):818–29. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3928249>
249. S L, J K, D T. Outcome prediction for individual intensive care patients: useful, misused, or abused? Intensive Care Med [Internet]. 1995 Sep [cited 2021 Sep

- 23];21(9):770–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8847434/>
250. RB B, JE Z. ICU scoring systems allow prediction of patient outcomes and comparison of ICU performance. *Crit Care Clin* [Internet]. 1996 [cited 2021 Sep 23];12(3):503–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8839586/>
251. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2014 Aug 1;29(4):618–26.
252. B L, MF H, C G, F T, F D, P L, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* [Internet]. 2006 Oct [cited 2021 Sep 23];32(10):1560–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16896863/>
253. Fernández-Morato J, Moro L, Sancho J, Grande L. Bir antimikrobiyal yönetim programı, cerrahi servislerde antimikrobiyal tedavi süresini ve hastanede kalış süresini azaltır. *Rev Esp Quim* [Internet]. 2016 [cited 2021 Sep 22]; Available from: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_3_guerri11may2016.pdf
254. S K, S P, C G, A K, E M. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Sep 18];60(8):4840–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27246783/>
255. AĞIRBAŞ İ, Akbulut Y, Azap A, Çiftçi E, Önder Ö. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların maliyet analizi. 2015 [cited 2021 Sep 16]; Available from: <http://dSPACE.ankara.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12575/55509/21411.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
256. Leblebicioğlu H UGUS. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. Vol. 2. Baskı. 2003.
257. M M, SJ E, WR G, S C. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of

- British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2021 Sep 23];37(11):1453–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614667/>
258. JJ E, Y C, SE C, VG F, MZ B, SL T, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Sep 23];36(5):592–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594640/>
 259. C C, I D-Z, C A, C B-B. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* [Internet]. 1999 Nov 10 [cited 2021 Sep 23];282(18):1745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10568647/>
 260. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan 15 [cited 2021 Sep 23];42(Supplement_2):S82–9. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_2/S82/377684
 261. AC W, RL A, J W, TR C, CE S, SB G. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997 [cited 2021 Aug 29];25(2):230–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9332517/>
 262. Saez-Llorens X, ... MDW-TP, 2000 undefined. Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2021 Sep 10]; Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2000/03000/impact_of_an_antibiotic_restriction_policy_on.5.aspx
 263. M B, A DB, B R, ME A, J T, D B. The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 10];57(6–7):529–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11699621/>
 264. Demirturk N, Demirdal T, Kuyucuoğlu N. Bir universite... - Google Akademik

- [Internet]. [cited 2021 Sep 10]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Demirturk+N%2C+Demirdal+T%2C+Kuyucuoğlu+N.+Bir+universite+hastanesinde+uygunsuz+antibiyotik+kullanımlarının+araştırılması.+Klimik+Derg.+2006%3B+19%281%29%3A+18-21&btnG=
265. RS W, G M, MD S, JL G. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med* [Internet]. 1987 [cited 2021 Sep 23];83(5):817–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3674089/>
266. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can Disease Management Target Patients Most Likely to Generate High Costs? The Impact of Comorbidity. *J Gen Intern Med* 2007 224 [Internet]. 2007 Feb 3 [cited 2021 Sep 18];22(4):464–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-007-0130-7>
267. Kunin C. Antimikrobiyal ajanların optimal kullanımı için bulaşıcı hastalık topluluğunun sorumluluğu. *J Infect Dis* [Internet]. 1985 [cited 2021 Sep 19];151(3). Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/151/3/388/970817>
268. Goldstein E, Petrak R, Sexton D. Bulaşıcı hastalıklar uzmanının değeri. *Klin bulaşıcı* [Internet]. 2003 [cited 2021 Sep 19]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/36/8/1013/446757>

EK-2 MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSİ (CCI)

KOMORBİDİTELER	VAR	PUAN
1-Miyokart Enfarktusu		1
2-Konjestif Kalp Yetmezliği		1
3-Periferik Vasküler Hastalık		1
4-Serebro Vasküler Hastalık (Hemipleji yok)		1
5-Demans		1
6- KOAH		1
7- Bağı Doku Hastalığı		1
8- Peptik Ülser		1
9- Hafif KC Hastalığı (PHT olmadan)		1
10-DM (end organ hasarı yok)		1
11- DM (Retinopati , Nefropati , Noropati)		2
12- Hemipleji		2
13- Orta-Ciddi Renal Hastalık (kreatin> 3 mg/dl ,diyaliz, transplant)		2
14- Solid malignite (metastaz yok)		2
15- Lösemi (AML, ALL, KML, KLL, PV)		2
16- Lenfoma (NHL, HL, MM)		2
17- Orta-Ciddi KC hastalığı (PHT mevcut)		2
18- Solid malignite (Metastaz mevcut)		6
19- AIDS		6
20-40 yaş üstü her dekata 1 puan ekle		

Charlson Komorbidite Ağırlık Skoru

Düşük	0
Orta	1-2
Ağır	3-4
Çok Ağır	≥5

Kaynak: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation, J Chronic Dis , 1987, vol. 405 (pg. 373-383)

EK-3 AKUT FİZYOLOJİ VE KRONİK SAĞLIK DEĞERLENDİRME SKORU II (APACHE II)

Physiologic variable ^b		Point score									
		+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
1	Temperature	≥41°	39-40.9°	-	38.5-38.9°	36-38.4°	34-35.9°	32-33.9°	30-31.9°	≤29.9°	
2	Mean arterial pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤49	
3	Heart rate	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤39	
4	Respiratory rate(non-ventilated or ventilated)	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤5	
5	Oxygenation:										
	a) FiO ₂ ≥ 0.5: use A-aDO ₂	≥500	350-499	200-349	-	<200	-	-	-	-	
	b) FiO ₂ < 0.5: use PaO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-	>70	61-70	-	55-60	<55	
6	Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69	-	7.5-7.59	7.33-7.49	-	7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
7	Serum Na (mMol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤110	
8	Serum K (mMol/L)	≥7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5	
9	Serum creatinine (mg/dL): double point score for acute renal failure	≥+++3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	--	
10	Hct (%)	≥60	-	50-59.9	46-49.9	30-45.9	-	20-29.9	-	<20	
11	WBC (in 1000s)	≥40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1	
12	Glasgow coma score (GCS)	Score = 15 minus actual GCS									
Acute physiology score is the sum of the 12 individual variable points											
Add 0 points for the age <44.2 points, 45-54 years: three points, 55-64 years: five points, 65-74 years: six points ≥75 years											
APACHE II score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death											
Add chronic health status points: two points if elective postoperative patient with immunocompromise or history of severe organ insufficiency: five points for nonoperative patient or emergency postoperative patient with immunocompromise or severe organ insufficiency ^c											
13 ^d	Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) use only if no ABGs	≥52	41-51.9	-	32-40.9	22-31.9	-	18-21.9	15-17.9	<15	

Adapted from Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JB: APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical care medicine* 13: 818-829, 1985.

Interpretation of APACHE II scores (predicted mortality rate).

0-4 = ~4% death rate 10-14 = ~15% death rate 20-24 = ~40% death rate 30-34 = ~75% death rate.

5-9 = ~8% death rate 15-19 = ~25% death rate 25-29 = ~55% death rate Over 34 = ~85% death rate.

^a APACHE II Score = acute physiology score + age points + chronic health points. Minimum score = 0; maximum score = 71. Increasing score is associated with increasing risk of hospital death.

^b Choose worst value in the past 24 h.

^c Chronic health status: Organ sufficiency (e.g. hepatic, cardiovascular, renal, pulmonary) or immuno-compromised state must have preceded current admission.

^d Optional variable: use only if no ABGs.

Kaynak: Larvin, M. and M. McMahon, APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *The Lancet*, 1989. 334(8656): p. 201-205[91]

EK-4: SOFA SKORU

Sistem	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dl Bilirubin mol/l	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12 >204
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP<70	Dopamin, Dobutamin≤5	Dopamin>5 epinefrin≤0.1 norepinefrin≤0.1	Dopamin>15 Epinefrin>0.1 Norepinefrin>0.1
Santral Sinir Sistemi Glaskow koma skalası	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal sistem Kreatinin mg/dl Kreatinin µmol/l İdrar çıkışı (ml/gün)	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 <500	>5.0 >440 <200

Kaynak: Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA (2016)[23]

EK-5: GLASKOW KOMA SKALASI (GKS)

KLİNİK BULGU	PUAN
Gözlerin Açıklığı -Spontan açık -Sese açılıyor -Ağrıya açılıyor -Sürekli kapalı	 4 3 2 1
Motor Yanıt -Emirleri yerine getirir -Ağrıyı lokalize eder -Ağrıya çekerek yanıt verir -Ağrıya fleksiyon yanıtı -Ağrıya ekstansiyon yanıtı -Yanıt yok	 6 5 4 3 2 1
Sözlü Yanıt -Anlamlı yanıt verir -Konfüze yanıt verir -Uygunsuz kelimelerle yanıt verir -Anlamsız seslerle yanıt verir -Yanıt yok	 5 4 3 2 1

