



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**HASTANEDE YATARAK ANTİBİYOTİK KULLANAN
YOĞUN BAKIM DIŞI VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
ANTİBİYOTİK SPEKTRUM İNDEKSİ (ASİ) TEMELLİ DE-
ESKALASYON/ESKALASYON PRATİKLERİ VE BU
PRATİKLERİN MORTALİTE, DİRENÇ VE ANTİBİYOTİK
İLİŞKİLİ YAN ETKİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike İNAN HEKİMOĞLU

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fügen YÖRÜK**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HASTANEDE YATARAK ANTİBİYOTİK KULLANAN
YOĞUN BAKIM DIŞI VE YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
ANTİBİYOTİK SPEKTRUM İNDEKSİ (ASİ) TEMELLİ DE-
ESKALASYON/ESKALASYON PRATİKLERİ VE BU
PRATİKLERİN MORTALİTE, DİRENÇ VE ANTİBİYOTİK
İLİŞKİLİ YAN ETKİ GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike İNAN HEKİMOĞLU

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fügen YÖRÜK**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Hastanede Yatarak Antibiyotik Kullanan Yoğun Bakım Dışı ve Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotik Spektrum İndeksi (ASİ) Temelli De-Eskalasyon/Eskalasyon Pratikleri ve Bu Pratiklerin Mortalite, Direnç Ve Antibiyotik İlişkili Yan Etki Gelişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından İ06-550-25 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Melike İNAN HEKİMOĞLU

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Melike İnan Hekimoğlu

**ASİ TEMELLİ DE-ESKALASYON/ESKALASYON PRATİKLERİ VE
BU PRATİKLERİN MORTALİTE, DİRENÇ VE ANTİBİYOTİK İLİ...**

Ankara Üniversitesi

Document Details

Submission ID

trn:oid::3117:482043751

Submission Date

Aug 12, 2025, 2:42 PM GMT+3

Download Date

Aug 12, 2025, 3:13 PM GMT+3

File Name

melike tez x.docx

File Size

965.2 KB

119 Pages

28,736 Words

192,019 Characters

iThenticate

Page 2 of 127 - Integrity Overview

Submission ID trn:oid::3117:482043751

5% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 4% Internet sources
- 4% Publications
- 0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

KABUL VE ONAY SAYFASI



TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Tez Adı	Hastanede Yatarak Antibiyotik Kullanan Yoğun Bakım Dışı ve Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotik Spektrum İndeksi (ASİ) Temelli De-eskalasyon/Eskalasyon Pratikleri ve bu Pratiklerin Mortalite, Direnç ve Antibiyotik İlişkili Yan Etki Gelişimi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Melike İNAN HEKİMOĞLU
Eğitim Kurumu	Ankara Üniversitesi
Tez Savunması Tarihi	18.08.2025
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(.....) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ

*Karar oy çokluğuna göre alınır.

1.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

2.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

3.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI

Prof. Dr. Fügen YÖRÜK

Prof. Dr. Alpay AZAP

Dr. Öğr. Üyesi Elif Mukime SARICAOĞLU

ÖNSÖZ

Beş yıllık uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde altı yıllık tıp eğitimim ile başlayan bu yolculukta, üzerimde emeği olan ve adlarını saymakla bitiremeyeceğim değerli hocalarıma minnettarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında, özellikle de tez sürecimde bilgi ve deneyimini benimle büyük bir içtenlikle paylaşan; desteği, anlayışı ve yol göstericiliğiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Fügen Yörük'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum. İstatistik konusunda yardımseverliği ve değerli katkılarıyla bana rehberlik eden, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. Atilla Elhan'a teşekkür ederim. Onların varlığı bu süreci benim için çok daha öğretici ve değerli kıldı.

Eğitime başladığım ilk günden itibaren bilgileri, deneyimleri ve yaklaşımlarıyla bana çok şey katan, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, kendilerinden mesleğe ve hayat dair birçok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. M. Serhat Birengel, Prof. Dr. İsmail Balık, Prof. Dr. Alpay Azap, Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu, Doç. Dr. Güle Çınar'a, Doç. Dr. İrem Akdemir, Dr. Öğr. Üyesi Ezgi Gülten ve Dr. Öğr. Üyesi Elif Mukime Sarıcaoğlu'na içtenlikle saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Onlardan öğrendiklerim, hayatım boyunca bana yol gösterecek.

Birlikte çalıştığım için çok şanslı olduğum, her birinden farklı şeyler öğrenme fırsatı bulduğum, gelecekteki uzmanlık hayatımda eksikliklerini her zaman hissedeceğim, değerli asistan arkadaşlarıma; laboratuvar sürecindeki özverili emeğiyle her zaman yanımda olan Meşure Taşkan'a; kıymetli hemşirelerimize, sekreterlerimize ve Anabilim Dalımızda görev yapan tüm sağlık çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

En büyük teşekkürü, her zaman yanımda olan ve beni bugünlere taşıyan canım aileme borçluyum. Eğitim hayatım boyunca en büyük desteği veren sevgili babam Necdet İnan'a; hâlâ her ihtiyacıma sevgiyle koşan canım annem Naide İnan'a; oyunlarımızı, hayallerimizi ve şimdi mesleğimizi paylaştığımız biricik kardeşim Meltem İnan'a ve Ankara Tıp'ın bana en özel hediyesi eşim Arda'ya gönülden teşekkür ediyorum.

Melike İnan Hekimoğlu

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Antimikrobiyal Yönetişim Kavramı ve Tarihçesi	6
4.1.1. Türkiye’de Antimikrobiyal Yönetişim	8
4.2. Antimikrobiyal Yönetişim Demetleri ve De-eskalasyon	10
4.2.1. Tanı	11
4.2.2. İlaç Seçimi	11
4.2.3. İlaç Dozu	11
4.2.4. Tedavi Süresi	12
4.2.5. Debridman	12
4.2.6. De-eskalasyon	12
4.3. Antimikrobiyal Kullanımını Değerlendirmede Kullanılan Ölçütler	13
4.3.1. Tanımlanmış Günlük Doz (Daily Defining Dose-DDD)	14
4.3.2. Tedavi Gün Sayısı (Days Of Therapy-DOT)	14
4.3.3. Toplam Tedavi Günü (Length of Therapy- LOT)	15
4.3.4. Antibiyotiksiz Gün (Antimicrobial-Free Days -AFD)	16
4.3.5. Hasta Günü (Patient Days-PD) / Bulunulan Gün (Days Present-DP)	16
4.4. Antimikrobiyal Spektrum Skorlamaları	17
4.4.1. Madaras-Kelly Spektrum Skor (MKSS)	18
4.4.2. Antibiyotik Spektrum İndeks (ASİ)	20
4.4.3. Antibiyotik Spektrum Kapsamı Skoru (ASC)	22
4.4.4. Özel Sınıflamalar	24
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
5.1. Verilerin Toplanması	26
5.2. Antibiyotik Spektrum Skorları	27
5.3. ASİ Skolama Sistemi Kullanılarak De-Eskalasyon (DE), Değişiklik Yok (NC) Ve Eskalasyon (E) Gruplarının Tanımlanması	30
5.4. Tanımlamalar	32
5.5. Değişkenler	33
5.6. İstatistiksel Analiz	34
6. BULGULAR	35
6.1. Servis Hastaları	35
6.1.1. Servis Hastalarında Klinik, Laboratuar ve Mikrobiyolojik Yanıt	47
6.1.2. Servis Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Devir	47
6.1.3. Servis Hastalarında <i>Clostridioides Difficile</i> İnfeksiyonu Gelişimi	49
6.1.4. Servis Hastalarında Antibiyoterapi İlişkili Alerjik Reaksiyon Gelişimi	49

6.1.5.	Servis Hastalarında Antibiyotik İlişkili Yan Etki ve Akut Böbrek Hasarı Gelişimi	49
6.1.6.	Servis Hastalarında Antimikrobiyal Direnç Gelişimi	53
6.1.7.	Servis Hastalarında Mortalite	58
6.1.8.	Antimikrobiyal De-eskalasyon İlişkili Faktörler	61
6.1.9.	Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Servis Hastalarının Alt Grup Analizi	63
6.2.	Yoğun Bakım Hastaları	66
6.2.2.	Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyoterapi İlişkili Yan Etki ve Akut Böbrek Hasarı Gelişimi	75
6.2.3.	Yoğun Bakım Hastalarında Antimikrobiyal Direnç Gelişimi	80
6.2.4.	Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite	82
6.2.5.	Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Yoğun Bakım Hastalarının Alt Grup Analizi	85
7.	TARTIŞMA	88
7.1.	ASİ Skorunun Değerlendirilmesi	88
7.2.	De-eskalasyon Zamanı ve De-eskalasyonun Belirleyicileri	89
7.3.	De-eskalasyonun Antibiyotik ilişkili Yan Etki Gelişimi Üzerine Etkisi	93
7.4.	De-eskalasyonun Antimikrobiyal Direnç Gelişimine Etkisi	95
7.5.	De-Eskalasyonun Tedavi Süresi ve Yatış Süresi Üzerine Etkisi	98
7.6.	De-eskalasyonun Mortalite Üzerine Etkisi	101
8.	SONUÇ VE ÖNERİLER	106
9.	KAYNAKÇA	107

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFD	: “Antimicrobial Free Days”, Antibiyotiksiz Gün
AİK	: Akılcı İlaç Kullanımı
AmpC	: “Ampicillin-hydrolyzing Cephalosporinase”, Ampisilin hidrolize eden sefalosporinaz
APACHE II	: “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru
ASİ	: Antibiyotik Spektrum İndeksi
ASC	: “Antibiotic Spectrum Coverage”, Antibiyotik Spektrum Kapsama
ASKH	: Atherosklerotik Kalp Hastalığı
AWarE	: “Access, Watch, Reserve”, Erişim, İzlem, Koru
CHARGE	: “Charlson Comorbidity Index” Charlson Komorbidite İndeksi
CAESAR	: “Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance”, Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı
CDC	: “Centers for Disease Control and Prevention”, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CDİ	: <i>Clostridioides Difficile</i> İnfeksiyonu
CRAB	: Karbapenemlere dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRE	: Karbapenemlere dirençli <i>Enterobacterales</i>
ÇİD	: Çoklu İlaç Dirençli
DASC	: “Days of Antibiotic Spectrum Coverage”, Antibiyotik Spektrum Kapsama Günleri
DDD	: “Defined Daily Dose”, Tanımlanmış Günlük Doz
DE	: De-eskalasyon
DM	: Diabetes Mellitus
DOT	: “Days of Therapy”, Tedavi Gün Sayısı
DP	: “Days Present”, Bulunulan Gün
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Eskalasyon

ECMO	: “Extracorporeal Membrane Oxygenation”, Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EKK	: Enfeksiyon Kontrol Komitesi
ESCMID	: “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases”, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ESGAP	: “ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship”, ESCMID Antimikrobiyal Yönetişim Çalışma Grubu
GA	: Güven Aralığı
GBD	: “Global Burden of Disease”, Küresel Hastalık Yüğü
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HT	: Hipertansiyon
HR	: “Hazard Ratio”, Tehlike Oranı
IDSA	: “Infectious Diseases Society of America”, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IQR	: “Interquartile Range”, Çeyrekler Arası Aralık
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokoklar
LOT	: “Length of Therapy”, Toplam Tedavi Günü
MDR-PA	: Çoklu ilaca Dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MKSS	: Madaras-Kelly Spektrum Skor
MRKNS	: Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRKNS	: Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
MSKNS	: Metisiline Duyarlı Koagülaz-Negatif Stafilokoklar
MSSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	: Mekanik Ventilasyon
NC	: “No Change”, Değişiklik Yok
OECD	: “Organisation for Economic Co-operation and Development”, Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Teşkilatı
OR	: “Odds Ratio”, Olasılık Oranı
PD	: “Patient Days”, Hasta Günü
PR-SP	: Penisiline Dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i>

RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
SS	: Standart Sapma
SHEA	: “Society for Healthcare Epidemiology of America”, Amerikan Sağlık Hizmetlerinde Epidemiyoloji Derneği
SOFA	: “Sequential Organ Failure Assessment”, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SOT	: Solid Organ Transplantasyon
SPSS	: “Statistical Package for the Social Sciences”
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TFD	: Türk Farmakoloji Derneği
TİK	: Türkiye İlaç Kılavuzu
UAMDSS	: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi
VİP	: Ventilator İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisine dirençli Enterokok
VP	: Vazopressör
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1.1.	Servis Kohortuna Hasta Dâhil Etme/Dışlama Süre	35
Şekil 6.1.2.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Etken Mikroorganizmaların Dağılımı	42
Şekil 6.1.3.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Tedavinin 1. Gününde Kullanılan Antibiyotikler	43
Şekil 6.1.4.	Servis Hastalarında Total ASİ ve Diğer Antibiyotik Kullanım Ölçütlerinin Spearman's Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi ve Isı Haritası İle Gösterimi	45
Şekil 6.1.5.	Servis Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi	52
Şekil 6.1.6.	Servis Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyonu Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi	53
Şekil 6.1.7.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Sonrası 90 Günde Gelişen Yeni Direnç Oranları	54
Şekil 6.1.8.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre 90 Gün İçinde Antibiyotik Direnci Gelişiminin Kümülatif İnsidansı	55
Şekil 6.1.9.	Servis Hastalarında Antimikrobiyal Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyonu Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi	58
Şekil 6.1.10.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile 90 günlük Kümülatif Sağkalım Grafiği	60
Şekil 6.1.11.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile Kümülatif Sağkalım Grafiği.....	60
Şekil 6.1.12.	De-Eskalasyon ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ve Forest-Plot Grafiği ile Gösterimi.....	63
Şekil 6.2.1.	Yoğun Bakım Kohortuna Hasta Dâhil Etme/Dışlama Süreci.....	66
Şekil 6.2.2.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Etken Mikroorganizmaların Dağılımı Tedavi Gruplarına Göre İzole Mikroorganizmaların Dağılımı.....	71
Şekil 6.2.3.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Tedavinin 1. Gününde Kullanılan Antibiyotikler	72
Şekil 6.2.4.	Yoğun Bakım Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi.....	77
Şekil 6.2.5.	Yoğun Bakım Hastalarında ABH Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi.....	80
Şekil 6.2.6.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile 90 günlük Kümülatif Sağkalım Grafiği	85

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 5.1.	Çalışmamızda Kullanılan Antibiyotiklerin Diğer Spektrum Skorum Sistemlerine Göre Puanları	27
Tablo 5.2.	Çalışmamızda Kullanılan Antibiyotiklerin ASİ ile Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 5.3.	Örnek Hastalar Üzerinden De-Eskalasyon, Değişiklik Yok ve Eskalasyon Gruplarının Belirlenmesi	31
Tablo 6.1.1.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Demografik Bilgiler ve Klinik Özgeçmiş	36
Tablo 6.1.2.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Klinik Özellikler.....	37
Tablo 6.1.3.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Mikrobiyolojik Özellikler	40
Tablo 6.1.4.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Hastane Yatış ve Antibiyotik Kullanım Süreleri	44
Tablo 6.1.5.	Ampirik Tedavinin Başlangıç Yerine Göre Antibiyotik Kullanım Parametreleri	44
Tablo 6.1.6.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Sırası/Sonrasında, Klinik ve Laboratuvar Yanıt, Toksik ve Alerjik Yan Etkiler, Direnç Gelişimi Ve Mortalitenin Değerlendirilmesi	46
Tablo 6.1.7.	Servis Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş ile İlişkili Faktörlerin Fine & Gray Analizi İle Değerlendirilmesi	47
Tablo 6.1.8.	Servis Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Analizi	50
Tablo 6.1.9.	Servis Hastalarında Tedavi Sonrası 90 Gün İçinde Yeni Antimikrobiyal Direnç Gelişimi İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi.....	56
Tablo 6.1.10.	Servis Hastalarında 90 günlük Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi.....	59
Tablo 6.1.11.	Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında 90 Gün İçinde Ortalama Sağkalım Süreleri.....	61
Tablo 6.1.12.	Servis Hastalarında De-eskalasyon ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	61
Tablo 6.1.13.	Servis Hastalarında Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Hastalarda De-Eskalasyon Yapılan ile Yapılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması	64
Tablo 6.2.1.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Demografik Bilgiler ve Klinik Özgeçmiş	67
Tablo 6.2.2.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Klinik Özellikler	68
Tablo 6.2.3.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Mikrobiyolojik Özellikler	70
Tablo 6.2.4.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Hastane Yatış ve Antibiyotik Kullanım Süreleri	73

Tablo 6.2.5.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplara Göre Tedavi Sırası/Sonrasında, Klinik ve Laboratuvar Yanıt, Toksik ve Alerjik Yan Etkiler, Direnç Gelişimi Ve Mortalitenin Değerlendirilmesi.....	73
Tablo 6.2.6.	Yoğun Bakım Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi	75
Tablo 6.2.7.	Yoğun Bakım Hastalarında ABH Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi	78
Tablo 6.2.8.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Sonrası 90 Gün İçinde Yeni Antimikrobiyal Direnç Gelişimi İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi.....	81
Tablo 6.2.9.	Yoğun Bakım Hastalarında 90 günlük Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Testi İle Analizi	83
Tablo 6.2.10.	Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarında 90 Günlük içinde Ortalama Sağkalım Süreleri	85
Tablo 6.2.11.	Yoğun Bakım Hastalarında Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Hastalarda De-Eskalasyon Yapılan ile Yapılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması	86

1. ÖZET

Amaç: Antimikrobiyal direnç, küresel bir sağlık sorunu olup, bu sorunun yönetiminde antimikrobiyal yönetim kritik öneme sahiptir. Antimikrobiyal de-eskalasyon, tedavi etkinliğini korurken gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltmayı hedefleyen antimikrobiyal yönetim uygulamalarının temel bileşenlerinden biridir. Bu çalışmada, servis ve yoğun bakım hastalarında de-eskalasyon uygulamalarının yaygınlığı, belirleyicileri ve klinik sonuçları ile antimikrobiyal direnç gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif gözlemsel çalışma, Ocak–Aralık 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi’nde enfeksiyon şüphesiyle ampirik intravenöz antibiyoterapi başlanan erişkin hastalarda yürütülmüştür. Hastalar servis ve yoğun bakım hastaları olmak üzere iki kohorta incelenmiş; tedavi sürecine göre ise de-eskalasyon, değişiklik yok ve eskalasyon olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Birincil sonlanım noktaları; antimikrobiyal direnç gelişimi, antibiyotik ilişkili yan etki ve akut böbrek hasarı ile 90 günlük mortalite üzerindeki etkilerin değerlendirilmesidir. İkincil sonlanım noktaları ise de-eskalasyonu etkileyen faktörler ile de-eskalasyonun yatış ve tedavi süresine etkisinin incelenmesidir. Antibiyotik spektrumları, merkez laboratuvarı duyarlılık verileri referans alınarak modifiye edilen Antibiyotik Spektrum İndeks (ASİ) skoru ile değerlendirilmiştir. Veriler IBM SPSS (sürüm 30.0) ve R (sürüm 4.5.0) ile analiz edilmiş; uygun istatistiksel testlerin yanı sıra lojistik regresyon, Cox regresyon ve Fine & Gray analizleri kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 468 servis ve 110 yoğun bakım hastası dâhil edilmiştir; de-eskalasyon oranı sırasıyla %27,8 ve %18,2 olarak bulunmuştur. Medyan de-eskalasyon günü 5 (IQR: 4–7) olarak saptanmıştır. Servis hastalarında de-eskalasyon yapılan grupta hastane yatış süresi anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur ($p<0,001$), ancak yoğun bakım hastalarında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Servis hastalarında de-eskalasyonu artıran faktörler arasında ampirik tedavide kombine terapi, üriner sistem enfeksiyonu ve kültürde çoklu ilaca dirençli patojen ürememesi yer alırken; erkek cinsiyet, son 3 ayda yoğun bakım yatışı ve septik şok varlığı de-eskalasyonu azaltan faktörler olarak belirlenmiştir. De-eskalasyon, servis hastalarında antibiyotik ilişkili yan etki, akut böbrek hasarı ve 90 günlük mortalite açısından bağımsız koruyucu faktör olarak saptanmıştır; yoğun bakım hastalarında ise bu etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Her iki hasta grubunda da de-eskalasyon

veya diğ er tedavi stratejilerinin yeni antimikrobiyal direnç gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Antimikrobiyal de-eskalasyon, servis hastalarında olumlu klinik sonuçlar sağlamıştır. Yoğ un bakım hastalarında ise mortalite ve antiyotik ilişkili yan etkileri olumsuz etkilemeyen bir yaklaşım olarak değ erlendirilmiştir. Ancak, de-eskalasyonun direnç gelişimi üzerindeki etkisi iki kohortta da gösterilememiş olup, bu konuda geniş ölçekli, çok merkezli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal Yönetişim, Antimikrobiyal Spektrum İndeksi, Antimikrobiyal De-eskalasyon, Antimikrobiyal Direnç



2. ABSTRACT

Background: Antimicrobial resistance is a global health problem, and antimicrobial stewardship plays a critical role in its management. Antimicrobial de-escalation is one of the core components of stewardship programs, aiming to reduce unnecessary use of broad-spectrum antibiotics while maintaining treatment efficacy. This study aims to evaluate the prevalence, determinants, and clinical outcomes of de-escalation practices, as well as their impact on antimicrobial resistance development, in both medical ward and intensive care unit patients.

Materials and Methods: This prospective observational study was conducted between January and December 2024 at Ankara University İbni Sina Hospital among adult inpatients who were started on empirical intravenous antibiotic therapy due to suspected infection. Patients were evaluated in two cohorts as medical ward and ICU patients, and further categorized into three groups according to treatment strategy: de-escalation, no change, and escalation. Primary outcomes included the impact of de-escalation on antimicrobial resistance development, antibiotic-related adverse effects/acute kidney injury and 90-day mortality. Secondary outcomes were to identify factors associated with de-escalation and to evaluate its effect on length of hospital stay and duration of antibiotic therapy. Antibiotic spectrums were assessed using the modified Antibiotic Spectrum Index (ASI), adapted to local susceptibility data. Data were analyzed using IBM SPSS (version 30.0) and R (version 4.5.0); appropriate statistical tests as well as logistic regression, Cox regression, and Fine & Gray regression analyses were applied.

Results: A total of 468 non-ICU and 110 ICU patients were included in the study; the de-escalation rate was 27.8% and 18.2%, respectively. The median day of de-escalation was 5 (IQR: 4–7). In non-ICU patients, hospital stay was significantly shorter in the de-escalation group ($p<0.001$), while no statistically significant difference was observed in ICU patients. Factors associated with increased likelihood of de-escalation in non-ICU patients included combination therapy, urinary tract infection, and absence of multidrug-resistant pathogens in cultures. Conversely, male gender, recent ICU admission within the past 3 months, and the presence of septic shock were identified as factors independently associated with a lower likelihood of de-escalation. In non-ICU patients, de-escalation was identified as an independent protective factor for antibiotic-related adverse effects, acute kidney injury, and 90-day

mortality. However, in ICU patients, no statistically significant effect was observed for these outcomes. In both patient groups, de-escalation or other treatment strategies showed no statistically significant impact on the development of new antimicrobial resistance.

Conclusion: Antimicrobial de-escalation has been associated with favorable clinical outcomes in medical ward patients. In intensive care unit patients, it has been considered an approach that does not negatively impact mortality or antibiotic-related adverse effects. However, the effect of de-escalation on the development of resistance could not be demonstrated in either cohort, highlighting the need for large-scale, multicenter, randomized controlled trials on this subject.

Keywords: Antimicrobial Stewardship, Antibiotic Spectrum Index, Antimicrobial De-escalation, Antimicrobial Resistance

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Antimikrobiyal direnç, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en önemli küresel sağlık tehditlerinden biri olup, bu sorunun yönetiminde antimikrobiyal ajanların akılcı kullanımı büyük önem taşımaktadır (1). Antimikrobiyal yönetim, enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde, hasta açısından en düşük düzeyde toksisiteye ve gelecekte gelişebilecek antimikrobiyal direnç üzerinde en az etkiye yol açacak şekilde, optimal klinik sonucun elde edilmesini hedefleyen, antimikrobiyal tedavinin rasyonel kullanımını destekleyen ve güvence altına alan çok bileşenli müdahaleler demeti olarak tanımlanabilir (2).

Antibiyotik de-eskalasyonunun önemi, antimikrobiyal yönetim programlarının temel bileşeni olarak birçok çalışmada vurgulanmasına rağmen, tanımlanması ve uygulanması hâlâ çeşitli zorluklar içermektedir (3,4). Antimikrobiyal de-eskalasyon geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanın, daha dar spektrumlu ajanlarla değiştirilmesi ya da kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak başlanan bir ajanın tedaviden çıkarılması olarak tanımlanmaktadır (5). Antimikrobiyal spektrumların sınıflandırılması konusunda literatürde tam anlamıyla uzlaşa sağlanamamış olsa da, son yıllarda spektrum skorlarına dayanan yaklaşımlar daha sık kullanılmakta ve bu alanda standardizasyon çabaları artmaktadır (6–8).

Antimikrobiyal de-eskalasyonun altında yatan temel gerekçe, etken patojeni daha etkin hedef almayı sağlayarak geniş spektrumlu ajanlara maruziyetin azaltarak tedavinin ekolojik etkisini sınırlamak ve direnç gelişimini engellemektir (9,10).

Yüksek antimikrobiyal direnç oranları ve giderek azalan yeni antibiyotik seçenekleri karşısında, enfeksiyonlarla mücadelede antimikrobiyal de-eskalasyon yaklaşımıyla daha düşük antibiyotik ilişkili yan etki ve ekolojik yük ile benzer ya da daha başarılı klinik sonuçlar sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın birincil sonlanım noktaları servis ve yoğun bakım hastalarında antimikrobiyal de-eskalasyonun 90 günlük mortalite, akut böbrek hasarı (ABH) başta olmak üzere yan etki gelişim riski ve 90 günlük antimikrobiyal direnç gelişim riski üzerine etkisini değerlendirmektir. İkincil sonlanımlarımız ise de-eskalasyonu etkileyen faktörleri belirleyemek, tedavi gruplarına göre hastane yatış ve antibiyoterapi kullanım sürelerini karşılaştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antimikrobiyal Yönetişim Kavramı ve Tarihçesi

İlk antibiyotik olan penisilin, 1928 yılında keşfedildi ancak üretiminin zor olması nedeni ile kullanıma girmesi 1940'lı yıllarda gerçekleşmiştir (11,12). Bunu takiben 1950'li yıllarda yeni antimikrobiyal ajanların keşfi ve kullanıma girmesi ile 20. Yüzyılın tıp alanında en büyük devrimlerinden biri gerçekleşmiş ve antibiyotiklerin altın çağı başlamıştır. Yaklaşık 30 yıl süren bu dönemde şu an günümüzde kullanılan tüm antibiyotik sınıfları keşfedilmiştir (13). Bu dönemden sonra keşfedilen yeni antibiyotikler, bilinen moleküllerin bir modifikasyonu veya iyileştirilmesi olmuştur (14).

Altın çağın bitişi ile beraber antibiyotik geliştirme sürecinde gözlenen kademeli düşüş ve antimikrobiyallerin uygunsuz kullanımı ile patojenlerin ilaç dirençlerinin evrimleşmesi, günümüzdeki antimikrobiyal direnç krizine zemin hazırlamıştır (15). 1970'lerden itibaren antibiyotiklere karşı dirençle mücadelede yeni ilaçlar geliştirme yaklaşımı yerini mevcut antibiyotiklerin modifikasyonuna bırakmıştır (16,17).

Antimikrobiyal direnç krizinin etkilerinin, sadece sağlık alanında değil, ekonomik ve politik düzeyde de hissedilmesi ile beraber tüm dünyada küresel bir seferberlik başlatılmıştır (1). Ekonomist Jim O'Neill tarafından hazırlanan rapor, acil önlem alınmazsa 2050 yılına kadar yılda 10 milyon insanın ilaca dirençli enfeksiyonlardan öleceğini öngörmektedir (18).

Hastanelerde antimikrobiyal ajanların kullanımını optimize etmeye yönelik ilk kılavuz 1988 yılında Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından yayımlanmıştır. Antibiyotiklerin gereksiz veya hatalı kullanımını azaltarak antimikrobiyal direncin önlenmesini, hasta güvenliğinin artırılmasını, sağlık sisteminde maliyetlerin düşürülmesini hedefleyen ve teşvik eden temel prensipleri içermesi nedeniyle, antimikrobiyal yönetim (antimicrobial stewardship) kavramının gelişimine öncülük eden dokümanlardan biri olarak kabul edilebilir (19).

Antimikrobiyal yönetim kavramı, ilk olarak 1996 yılında John McGowan ve Dale Gerding tarafından kullanılmıştır. Antimikrobiyal kullanımı ile direnç gelişimi arasında ilişkiden yola çıkarak yayımladıkları makalede, ilaçların uzun vadeli etkinliğinin korunması adına, dönemin yaygın maliyet odaklı antimikrobiyal politikalarının aksine, antimikrobiyallerin

yalnızca gerekli durumlarda uygun kullanılması gerektiğine vurgu yapmışlardır. Kavramın ilham kaynağı, bir vaazda geçen "iyi kâhya" (good steward) anlatısı olup, kaynakların sorumlu şekilde yönetilmesi anlayışıyla ilişkilendirilmiştir (20). 1990'ların sonlarından itibaren, birçok ülkede antimikrobiyal yönetim programları geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) programlar genellikle klinik eczacılar tarafından, Avrupa'da ise enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları önderliğinde yürütülmüştür. Ancak, birçok dilde "stewardship" teriminin doğrudan bir karşılığı bulunmadığından, bu programlar her zaman antimikrobiyal yönetim adıyla anılmamıştır (16).

1997 yılında IDSA ve Amerikan Sağlık Hizmetlerinde Epidemiyoloji Derneği (SHEA) tarafından yayımlanan rehberde, hastanelerde antimikrobiyal direncin önlenmesine ve antibiyotik yönetimin güçlendirilmesi yönelik genel ilkeler ve stratejiler sunulmuştur (21). Ancak, kanıta dayalı öneriler sunması açısından önemli bir kilometre taşı olan 2007 IDSA-SHEA rehberi kadar sistematik bir yaklaşım benimsememiştir (10).

2007 yılında yayımlanan bu rehberde doz optimizasyonu, reçetelerde tedavi süresinin belirtilmesi, bazı antibiyotiklerin kullanımı için enfeksiyon hastalıkları uzmanının onayı şartı koyulması ve de-eskalasyon stratejileri ile antimikrobiyal kullanımının başta antimikrobiyal direnç gelişimi olmak üzere istenmeyen sonuçlarının en aza indirilirken klinik sonuçların optimize edilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla enfeksiyon hastalıkları uzmanları ve bu alanda eğitimli klinik eczacılar liderliğinde yapılandırılmış ve klinik mikrobiyolog, bilgi sistemleri uzmanı, enfeksiyon kontrol uzmanı ve hastane epidemiyologunu iş birliğiyle oluşturulmuş multi-disipliner antimikrobiyal yönetim ekibinin gereği vurgulanmıştır. Sonuçların takibi için ise antibiyotik kullanım oranları, direnç verileri ve hasta sonuçları düzenli olarak analiz edilip sağlık çalışanlarına geri bildirim sağlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu rehber dünya genelinde hastanelere antimikrobiyal yönetim programları kurmaları için bir "altın standart" çerçeve sunmuş ve sonraki rehberlere temel teşkil etmiştir (12).

2010'lu yıllarda, antimikrobiyal yönetim sağlık politikalarının merkezine yerleşmiş ve birçok ülke tarafından somut uygulama programlarına dönüştürülmüştür. IDSA, 2012 yılında rehberini güncelleyerek antimikrobiyal yönetimi, antimikrobiyal ajanların uygun kullanımını iyileştirmeyi ve ölçmeyi amaçlayan, en uygun ilaç rejimlerinin seçilmesini teşvik eden koordineli müdahaleler olarak tanımlamıştır. 2007 yılındaki klavuza (10) ek olarak pediatrik hasta grubu içinde öneriler rehberde eklendi ve sağlık bilgi teknolojisi ile elektronik sağlık kayıtları kullanımı teşvik edildi. (22).

2014 yılında Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), ABD hastanelerinde antibiyotik kullanımını iyileştirmek amacıyla oluşturulacak koordineli, çok disiplinli antimikrobiyal yönetim programlarının altyapısal gerekliliklerini ve uygulama prensiplerini tanımlamıştır (23).

2015 yılı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ‘‘Küresel Antimikrobiyal Direnç Eylem Planı’’ yayımlaması ile küresel ölçekte bir dönüm noktası olmuştur. Bu stratejik plan, ‘‘Tek Sağlık’’ yaklaşımı altında beş ana hedef belirlemiştir; bu hedeflerden biri de insan ve hayvan sağlığında antimikrobiklerin optimal kullanımı, yani antimikrobiyal yönetim uygulamalarının yaygınlaştırılması olmuştur (1).

Antimikrobiyal yönetim ile ilgili IDSA'nın 2016 da yayınlanan son klavuzunda, kanıta dayalı önerilerin seviyesi artırılmıştır. Daha fazla randomize kontrollü çalışma (RKÇ) verisi eklendiği için, öneriler güçlü öneri, yüksek kanıt seviyesi şeklinde sınıflandırılmıştır. 2012'den (22) farklı olarak sadece büyük hastaneler için değil küçük hastaneler, kırsal sağlık merkezleri ve ayakta tedavi merkezlerinde de yönetim programlarını nasıl uygulanabileceğini detaylandırmıştır (9).

DSÖ, 2017 yılında AWaRe (Access, Watch, Reserve) adlı bir sınıflandırma sistemini tanıtarak antibiyotikleri etki spektrum ve direnç potansiyellerine göre kategorilere ayırmıştır. Bu girişim, ülkelerin antibiyotik tüketimini izlemelerine ve geniş spektrumlu ajanların kullanımını kısıtlamalarına yardımcı olacak küresel bir yönetim aracı sunmuştur (24). Yine 2019 yılında ise düşük ve orta gelirli ülkeler için hastane düzeyinde antimikrobiyal yönetim programlarını geliştirmeye yönelik pratik bir rehber yayımlamıştır (25). 2021 yılında klavuzunu güncelleyerek teorik bilgilerden ziyade, sahada uygulanabilir müdahalelere odaklanmıştır (26).

4.1.1. Türkiye’de Antimikrobiyal Yönetişim

Türkiye, antimikrobiklerin yoğun kullanımına bağlı olarak yüksek direnç oranlarıyla karşı karşıya kalan ülkeler arasındadır. Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Teşkilatı (OECD)'nin 2015 verilerine göre, Türkiye’de antibiyotik tüketimi, tanımlanmış günlük doz (DDD) cinsinden, 1.000 kişi başına günlük 39,8 DDD ile OECD ülkeleri arasında en yüksek seviyededir. Bu oran, OECD ortalamasının neredeyse iki katıdır. Antimikrobiyal direnç açısından ise %38,8 ile en yüksek direnç oranına sahip ülkeler arasındadır (27).

Türkiye’de antimikrobiyal dirençle mücadele amacıyla iki ana program geliştirmiştir: biri hastaneleri, diğeri genel toplumu hedef almaktadır. Hastane odaklı programlar 1996 yılında ülke çapında hastane enfeksiyonlarını ve antibiyotik kullanımının izlenmesi için “NosoLINE” projesi ile başlatılmış ve bu sayede birçok merkez sistemli sürveyans çalışmalarına başlamıştır (28).

1990’lı yılların ikinci yarısından itibaren Türkiye Farmakoloji Derneği (TFD) çatısı altında Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) eğitimleri ve çalıştayları düzenlenmeye başlanmıştır (29). 1999’da yayımlanan “Türkiye İlaç Kılavuzu (TİK)” akılcı antibiyotik kullanımı konusunda sağlık çalışanlarına rehberlik eden ilk ulusal dokümanlardan biri olmuştur. Kılavuzun temel amacı, sağlık profesyonellerinin doğru ve etkili ilaç seçimleri yapmalarını sağlayarak, akılcı ilaç kullanımını teşvik etmektir. Bu doğrultuda, özellikle antibiyotiklerin gereksiz veya yanlış kullanımının önlenmesi ve antibiyotik direncinin azaltılması hedeflenmiştir (30).

2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından, gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımını azaltarak direnç gelişimini yavaşlatmayı amaçlayan “Ulusal Antibiyotik Kısıtlama Programı” uygulamaya konulmuştur. Bu program kapsamında, üçüncü kuşak sefalosporinler, karbapenemler gibi geniş spektrumlu ve parenteral antibiyotiklerin hastanelerde enfeksiyon hastalıkları uzman onayı olmaksızın reçete edilmesi sınırlandırılmıştır. Bu uygulama sonucunda hastane kaynaklı antibiyotik tüketiminde belirgin azalma ve buna paralel olarak bazı direnç oranlarında düşüş görülmüştür (30). Aynı yıl yürürlüğe giren “Bütçe Uygulama Talimatı” ile bazı antibiyotiklerin geri ödeme kapsamına alınmış ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayına bağlamıştır ve uygulamanın ikinci yılından itibaren antibiyotik tüketiminde kısmi bir düşüş olmuştur (31).

2005’te yürürlüğe giren "Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği" ile hastanelerde enfeksiyon kontrol komiteleri (EKK)'nin kurulması zorunlu kılınmıştır. Bu komiteler, hastane enfeksiyonlarının izlenmesi ve antibiyotik politikalarının uygulanmasında kritik rol oynayarak yönetim yaklaşımının kurumsallaşmasına katkı sunmuştur (32).

Türkiye’de, toplumu hedef alan antimikrobiyal yönetim programları ise 2010’lu yıllara gelindiğinde, Sağlık Bakanlığı bünyesinde AİK Şube Müdürlüğü’nün kurulmasıyla ivme kazanmıştır (29).

2011 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu koordinasyonunda ‘‘Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’’ (UAMDSS) hayata geçirilmiştir. UAMDSS, ülke genelindeki mikrobiyoloji laboratuvarlarından direnç verilerini toplayarak ulusal bir veri tabanı oluşturmuş

ve ÷lkedeki direnç sorununun ciddiyetini ortaya koyarak sağlık otoriteleri için yol gösterici olmuştur. 2013'te Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (CAESAR) entegre edilmiştir (33,34).

2014'te Sağlık Bakanlığı tarafından dört yıllık “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı” oluşturulmuş; plan kapsamında hekimlerin reçete davranışlarına yönelik eğitimler, toplum farkındalık kampanyaları, reçete geri bildirim sistemi gibi müdahaleler hayata geçirilmiştir. Bu eylem planının en somut adımlarından biri, 2016 yılından itibaren reçetesiz antibiyotik satışının kesin olarak yasaklanması olmuştur (35). 2011 yılında birinci basamakta yazılan reçetelerin %34,9'u antibiyotik içerirken, bu oran 2018'de %24,6'ya düşmüştür. Bu azalma, eylem planının (35) etkinliğini ortaya koymaktadır (36).

Son olarak; Sağlık Bakanlığı'nın 2020'de yılında sağlık profesyonellerinin antibiyotik kullanımında bilinçli kararlar almasına yardımcı olmak ve antibiyotik direncini azaltmak amacıyla "Erişkin Hastada Antibiyotik Kullanımına Akılcı Yaklaşım" rehberini hazırlanmıştır (37).

÷lkemiz, 20 yılı aşkın süredir yürürlükte olan hastane düzeyindeki antibiyotik kısıtlama programlarına rağmen, dirençle mücadelede istenilen başarıya ulaşamamıştır. 2021 CEASER verilerine göre Türkiye'de antibiyotik direnç oranları oldukça diğer Avrupa ÷lkelerine kıyasla oldukça yüksektir (38). Bu durum, Türkiye'nin mevcut politikalarını gözden geçirmesi ve antimikrobiyal direnç eğilimini tersine çevirecek nitelikte etkili bir ulusal eylem planı oluşturması gerekliliğini açık biçimde ortaya koymaktadır (39).

4.2. Antimikrobiyal Yönetişim Demetleri ve De-eskalasyon

Antimikrobiyal yönetişim, enfeksiyonların tedavisinde ve önlenmesinde, hasta açısından en düşük düzeyde toksisiteye ve gelecekte gelişebilecek antimikrobiyal direnç üzerinde en az etkiye yol açacak şekilde optimal klinik sonucun elde edilmesini hedefleyen, antimikrobiyal tedavinin rasyonel kullanımını destekleyen ve güvence altına alan çok bileşenli müdahaleler demeti olarak tanımlanabilir (2).

Morency-Potvin ve ark., 2016 yılında yayımladıkları makalede, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının antimikrobiyal ynetişimdeki rolünü açıklamak amacıyla antimikrobiyal yönetişimin temel müdahale demetlerini akılda kalıcı bir şekilde “6 D” çerçevesinde özetlemiştir: tanı (diagnosis), ilaç seçimi (drug), doz (dose), tedavi süresi (duration), de-eskalasyon (de-escalation) ve debridman/dranaj (debridement/drainage) (40).

4.2.1. Tanı

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları, antimikrobiyal yönetim uygulamalarında tanının doğruluğunu sağlamak ve tedavi kararlarını optimize etmek açısından merkezi rol oynamaktadır. Kültür üreme ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarının doğru ve hızlı bir şekilde klinisyene ulaşması uygun tedavinin zamanında başlaması açısından gereklidir. Bu kapsamda, yeterli miktarda ve anlamlı nitelikte örneklerin alınması konusunda rehberlik sağlamak, tanımlanması güç patojenler için hızlı tanı testleri gerçekleştirmek gibi önemli katkılar da sunmaktadır. Ayrıca, pozitif kan kültürleri gibi kritik örneklerde hızlı moleküler tanımlama ve kurum dışı referans laboratuvarlara uygun testlerin hızlı gönderilmesi tanısallık doğruluğun artırılmasında etkili olmaktadır. Kültür-negatif ancak klinik olarak kritik dokular için ileri moleküler yöntemlerin uygunluk ve erişilebilirliği hakkında klinisyenlerin bilgilendirilmesi, laboratuvarın rehberlik rolünü daha da pekiştirmektedir. Bunun yanında, hem geleneksel hem de yeni geliştirilen hızlı tanı yöntemlerinin performans özellikleri hakkında klinik ekiplere bilgi verilmesi ve uygunsuz örneklerin yanlış tanıların önüne geçmek adına test dışı bırakılması, tanı kalitesini artırmak ve gereksiz antimikrobiyal kullanımını önlemek açısından kritiktir (40).

4.2.2. İlaç Seçimi

Uygun ampirik antimikrobiyal ajanın seçimi; klinik şüphe, dirençli patojen varlığına yönelik risk faktörleri, alerji öyküsü ve olası ciddi yan etkiler gibi hasta bazında faktörlere ve düzenli olarak güncellenen laboratuvar destekli lokal duyarlılık verilerine dayanmalıdır. Ampirik tedaviler uygun klinik koşullarda kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre revize edilmeli geniş spektrumlu ajanların gereksiz kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bağlamda enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları tarafından yaygın enfeksiyöz sendromlara yönelik yerel tedavi rehberlerinin oluşturulması faydalı olabilir (40).

4.2.3. İlaç Dozu

Antimikrobiyal tedavide uygun dozun seçimi, enfeksiyonun tipi, enfeksiyonun lokalizasyonu ve hastanın kilosu, böbrek veya karaciğer fonksiyonları gibi bireysel farmakokinetik parametrelerine göre belirlenmelidir. Suboptimal dozların tedavinin etkinliğini azaltacağı ve direnç gelişimine neden olacağı unutulmamalıdır. Farmakokinetik/hedefe yönelik dozlama için klinik eczacılar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları ile iş birliği içinde çalışmalıdır. Bu kapsamda klinik mikrobiyoloji laboratuvarları, özellikle yüksek mortalite riski

taşıyan ciddi enfeksiyonlarda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) bazlı doz ayarlaması açısından klinisyenlere daha anlamlı bilgiler sunabilmek amacıyla mümkünse MİK değerlerini vermelidir (40).

4.2.4. Tedavi Süresi

Tedavi süresi, enfeksiyonun tipi ve klinik yanıt göz önünde bulundurularak optimize edilmelidir. Antimikrobiyal tedavinin uygun sürede sonlandırılması, tedavi etkinliğini korurken direnç gelişimini, toksisiteyi ve maliyetleri azaltmak açısından kritik öneme sahiptir. Biyobelirteç testlerinin klinik karar algoritmalarına entegrasyonu bu konuda önemli rol oynar (40).

4.2.5. Debridman

Enfeksiyonun etkin kontrolü yalnızca uygun antimikrobiyal ajanların kullanımı ile sınırlı olmayıp, enfeksiyon odağının cerrahi müdahaleler olarak ortadan kaldırılmasını da kapsar. Bu çerçevede, gerektiğinde kaynak kontrolü adına apse drenajı, nekrotik doku veya yabancı cisimlerin uzaklaştırılması, tedavinin başarısını artıran temel girişimler arasında yer alır (40).

4.2.6. De-eskalasyon

Antimikrobiyal yönetim programlarının en önemli yapıtaşlarından biri olan antibiyotik de-eskalasyonun etkinliğini ve gerekliliğini özellikle 1990'lı yıllardan beri yapılan çalışmalar ile vurgulamış olsa da, tanımlamalarda ve uygulamalarda hala güçlükler bulunmaktadır (3,4).

2007 IDSA/SHEA rehberine göre, kültür sonuçlarına dayalı ampirik antimikrobiyal tedavinin de-eskalasyonunu, etken patojeni daha etkin hedef almayı sağlayarak antimikrobiyal maruziyetin azaltılmasına ve önemli düzeyde maliyet tasarrufu sağlanmasına katkı sağlamaktadır (10). Ayrıca gereğinden fazla geniş spektrumlu ampirik tedavinin sürdürülmesi, antimikrobiyal dirençli patojenlerin seçilimini artırabilir (41). Literatürde antimikrobiyal de-eskalasyon birden fazla tanım kullanılmıştır (42–48).

De-eskalasyon tanımında görüş birliğine varılmak amacıyla 2020 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) işbirliği ile antimikrobiyal yönetim alanında deneyimli uluslararası uzmanlara ($n = 16$) de-eskalasyonu tanımlamaları ve de-eskalasyonun klinik uygulamada nasıl

uygulanması gerektiği konusunda görüşleri soruldu. Mevcut veri eksiklikleri nedeniyle, uzmanlar arasında fikir birliği sağlamak amacıyla Delphi yöntemi kullanılmış ve yapılan oylamalar sonucunda de-eskalasyonun nihai tanımı şu şekilde belirlenmiştir:

- Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların, daha dar spektrumlu veya daha sınırlı ekolojik etkiye sahip ajanlarla değiştirilmesi,
- Antimikrobiyal kombinasyon tedavisinin bazı bileşenlerinin sonlandırılması,
- Kombinasyon tedavisinin bir parçası olan ve belirli patojenlere karşı çift etki sağlamak amacıyla kullanılan bir ajanın kesilmesi,
- Klinik kültürlerde hedef patojenlerin saptanmadığının doğrulanmasını takiben, başlangıçta ampirik olarak başlanan bir ajanın tedaviden çıkarılması (5).

Konsensusta, tüm antimikrobiyal tedavinin erken dönemde kesilmesi, tedavi sürecinde önemli bir karar olmakla birlikte, kavramsal olarak antimikrobiyal de-eskalasyon kapsamında değerlendirilmemesi gerektiği belirtilmiştir (5).

Klinik uygulamada de-eskalasyonun etkin biçimde hayata geçirilebilmesi, tedavi sürecinin temelini oluşturan mikrobiyolojik verilerin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin doğru ve kapsamlı şekilde yorumlanmasına bağlıdır. Mikrobiyolojik veriler geniş spektrumlu antibiyotiklerden, dar spektrumlu ajanlara; korunması gereken antibiyotiklerden, standart tedavi seçeneklerine geçişi mümkün kılarak verilerin yokluğunda ise bu stratejilerin güvenle uygulanması güçleşmektedir (48,49).

Pasquau-Liaño ve arkadaşları, antimikrobiyal yönetimde dört temel zamanlama ilkesine odaklanarak; ampirik tedavinin erken başlatılması, hedefe yönelik tedavinin uygun zamanlaması, de-eskalasyonun uygun zamanlaması ve tedavi süresinin kısaltılması yoluyla, tedavi etkinliğinin artırılabilirliğini ve antibiyotik direncinin gelişiminin azaltılabileceğini vurgulamaktadır (50).

4.3. Antimikrobiyal Kullanımını Değerlendirmede Kullanılan Ölçütler

Antibiyotik kullanımı değerlendirme ölçütleri, antimikrobiyal yönetim ekibinin bir merkezdeki antibiyotik reçeteleme modellerini anlamalarına, müdahaleleri değerlendirmelerine ve farklı kurumlar arasında karşılaştırma yapmalarına yardımcı olmaktadır (51,52).

4.3.1. Tanımlanmış Günlük Doz (Daily Defing Dose-DDD)

Antibiyotik kullanımını göstermek için ilk standardize edilmiş ölçüt olan tanımlanmış günlük doz (DDD) DSÖ, tarafından esas olarak ilaç kullanım çalışmalarında kullanılmak üzere 1970 li yılların başında geliştirilmiştir (53). DDD, Avrupa'da 1980'lerin başında ve küresel olarak da 1990'ların sonlarında genel kullanıma girmiştir (52). DDD'yi hesaplamak için hasta düzeyinde ayrıntılı elektronik sağlık kayıtları gerekmediğinden dolayı DSÖ, basitliği ve veri erişilebilirliği nedeniyle DDD'yi birincil animikroyal kullanım ölçütü olarak metriği önermeye devam etmektedir (52). DDD, öncelikle ülkemizde içinde bulunduğu Avrupa ülkelerinde olmak üzere, sınırlı elektronik sağlık kaydı altyapısına sahip sağlık kuruluşları tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (54).

DDD, yetişkinlerde ana endikasyon için kullanılan antibiyotiğin varsayılan günlük ortalama dozudur. DSÖ, DDD değerlerini içeren indeksi her yıl güncellemektedir (55). DDD, Tavsiye edilen veya reçete edilen günlük dozu yansıtmayabilir (53). Ayrıca dozaj büyüklüğünü veya zamanlamasını sıklıkla etkileyen obezite ve ya böbrek yetmezliği gibi hasta düzeyindeki faktörleri göz ardı etmektedir (52). Örnek verecek olursak;

- DSÖ standart referans değerlerine göre ıv meropenem için DDD 3 gram'dır(55).
- Hemodiyalize giren bir hasta için günlük meropenem dozu 0,5 gram olup, 1/6 DDD'e karşılık gelmektedir. Dirençli bir patojen ile enfekte ya da menenjit hastasında verilecek doz ise 6 gram olup 2 DDD e denk düşmektedir (56–58).

DDD 'nin antibiyotik kullanımı için bir ölçüt olarak kullanılması, gerçek kullanımın kesin bir temsilinden ziyade genel bir tahmin sunmaktadır. DDD fiyat, para birimi ve ilaç paket boyutundan bağımsız sabit bir ölçüm birimi sağılarak araştırmacının antibiyotik kullanım eğilimleri değerlendirmesine ve gruplar arasında karşılaştırmalar yapmasına olanak tanımaktadır. Sadece antibiyotikler için değil antibiyotik dışı pek çok ilaç için de kullanılmaktadır (55).

4.3.2. Tedavi Gün Sayısı (Days Of Therapy-DOT)

Tedavi gün sayısı (DOT) terimi bilimsel literatürde ilk kez Ronald E. Polk ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmada sistematik olarak tanımlanmış ve kullanılmıştır. Bu çalışmada, yaklaşık 1 yıl süresince 130 ABD hastanesinde uygulanan 50 antibakteriyel ilacın kullanımı incelenmiş ve iki temel metrik (DOT ve DDD) karşılaştırılmış. Birçok antibakteriyel

ajan için 1000 hasta-gün başına düşen DDD ve DOT değerleri arasında uyumsuzluk saptanmış ve bunun nedeninin klinikte uygulanan dozların DSÖ tarafından tanımlanan standart DDD değerlerinden sapması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (59).

DOT metriği, bir hastaya herhangi bir antibiyotik dozunun uygulandığı her bir takvim gününü tedavi günü olarak kabul eder. Bu hesaplama, kullanılan her antibiyotik ajanı için ayrı ayrı yapılır. Örnek verecek olursak;

- 3 gün boyunca iv meropenem 3gr/gün tedavisi alan hastada DOT 3,
- 3 gün boyunca iv seftriakson 2 gr/gün ve iv metronidazol 1500mg/gün kombinasyon tedavisi alan hastada DOT 6 olarak hesaplanmaktadır.

DOT ölçütü antibiyotik etki spektrumu hakkında bilgi içermediğinden dolayı geniş spektrumlu monoterapi ile kombine antibiyotik rejimlerinin karşılaştırılmasında bazı kısıtlamalar oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir hastada birden fazla antimikrobiyal ajanın kullanılması durumunda, toplam DOT değeri daha yüksek çıkabilirken, aslında uygulanan antimikrobiyal spektrum daha dar olabilir (60,61). Bu sınırlılıkları rağmen, 2016 yılında IDSA ve SHEA tarafından yayımlanan kılavuzda, DOT'un, DDD yerine tercih edilmesi önerilmiştir. Bu öneri, DOT'un doz ayarlamalarından etkilenmemesi ve pediatrik hastalar dahil olmak üzere farklı hasta gruplarında daha doğru sonuçlar vermesi gibi avantajlarına dayanmaktadır.(9) Elektronik ilaç kayıtlarının geliştirilmesi, antibiyotik uygulamalarının ayrıntılı biçimde belgelenmesini mümkün kılarak antibiyotiklere ilişkin DOT'un doğrudan hesaplanabilmesine olanak tanımıştır (52).

4.3.3. Toplam Tedavi Günü (Length of Therapy- LOT)

Toplam tedavi günü (LOT), kullanılan antibiyotik sayısından bağımsız olarak, antibiyotik tedavisinin uygulandığı toplam takvim günü sayısını ifade eder. DOT, her antibiyotik için ayrı ayrı hesaplanır iken LOT yalnızca tedavi günlerinin toplamıdır. Dozdan bağımsız olması nedeniyle pediatrik hasta gruplarında da kullanılabilir. DOT verilerinde olduğu gibi elektronik ilaç uygulama kayıtları aracılığıyla hastanede yatan hastalar için elde edilebilir (62). Ortalama tedavi sürelerini karşılaştırılmasında kullanılabilir (63). Dezavantajları açısından değerlendirildiğinde, LOT antimikrobiyal tedavinin spektrum genişliği hakkında bilgi sağlamaz; ayrıca kombinasyon tedavilerini veya uygulanan doz miktarlarını da yansıtmamaktadır (62). Örneğin;

- 3 gün boyunca iv meropenem 3gr/gün tedavisi alan hasta için 3 LOT iken;
- 3 gün boyunca iv seftriakson 2 gr/gün ve iv metronidazol 1500mg/gün kombinasyon tedavisi alan hastada aynı şekilde için 3 LOT olarak hesaplanmaktadır.

DOT/LOT oranı gibi tamamlayıcı metriklerle birlikte kullanıldığında, hastalara tedavi süresi boyunca ortalama kaç farklı antimikrobiyal ajan verildiğinin tahmin edilmesine imkân sağlar (63). LOT ve DOT metriklerinin birlikte kullanımı, antibiyotik tedavi süresi ve yoğunluğunu daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanımaktadır (64).

4.3.4. Antibiyotiksiz Gün (Antimicrobial-Free Days -AFD)

Antibiyotiksiz Gün (AFD) kavramı, özellikle antimikrobiyal kullanım süresini azaltmayı hedefleyen müdahalelerin etkinliğini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (52). AFD kavramı, ilk kez geniş ölçekli olarak 2003 yılında Chastre ve arkadaşları tarafından yürütülen, ventilatör ilişkili pnömonide 8 gün ve 15 günlük antibiyotik tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada, tedavi rejimlerinin heterojen olduğu hasta gruplarında AFD'nin, tedavi süresini yansıtan LOT ölçütüne kıyasla daha pratik ve yorumlanabilir bir metrik olduğu gösterilmiştir (65,66).

AFD, Belirli bir izlem süresi içinde hastanın hiçbir antibiyotik almadığı takvim günü sayıdır. Örneğin: 28 günlük izlemde 8 gün antibiyotik alan hasta için $AFD = 20$ 'dir.

Antimikrobiyal spektrum genişliği ve kullanılan antimikrobiyal sayısı hakkında bilgi sağlamaz. Mutlak bir değer olduğundan, farklı izlem sürelerini baz alan çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapmak zordur.

4.3.5. Hasta Günü (Patient Days-PD) / Bulunulan Gün (Days Present-DP)

Hasta günü (PD) ve bulunulan gün (DP) hasta sayısına dayalı metriklerdir ancak birbirinden önemli farklarla ayrılırlar. Hasta günü (PD), günümüzde risk süresi ve hasta yoğunluğunu yansıtan en yaygın kullanılan payda ölçütlerinden biri olup; her takvim günü için servislerde dolu olan yatak sayısını gösteren manuel veya elektronik bir günlük sayım ile hesaplanmaktadır. Özellikle sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların izlenmesi ve karşılaştırmalı analizlerde kullanılan temel payda ölçütlerinden biridir. Ancak bu ölçüt, yapısal basitliği nedeniyle karmaşık servisler arası yatak hareketleri veya kısmi maruziyet günleri gibi durumlarda hata payına açık hale gelebilir (52,67).

Bulunulan gün (DP) ise belirli bir hastanın belirli bir hasta bakım biriminde antimikrobiyal maruziyet açısından risk altında bulunduğu süreyi ifade eder. Antimikrobiyal maruziyetin hem birim hem de kurum düzeyinde izlenmesi ve karşılaştırmalı analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (68).

Örnek senaryo üzerinden açıklayacak olursak, X hastası sabah saat 08:00'de yoğun bakıma yatırıyor ve aynı gün saat 21:00'de cerrahi servise devir oluyor. Bu durumda:

- PD: Aynı gün içinde iki birimde kalınmış olsa da, PD yalnızca bir birim olarak sayılır.
- DP, her birimde geçirilmiş süreyi dikkate alır, bu yüzden 2 gün sayılır.

Bulunulan gün metriği, kısmi günleri de içermesi sayesinde antimikrobiyal maruziyet süresini daha duyarlı ve ayrıntılı bir biçimde yansıtabilir. Ancak, özellikle kısa yatış sürelerinin yaygın olduğu servislerde bu metrik, antimikrobiyal kullanım oranlarını olduğundan daha düşük gösterebilir. Kullanılanacak payda ölçütünün seçimi, kurumlar arası karşılaştırmaların geçerliliği ve yorumlanabilirliği açısından kritik bir öneme sahiptir. Öte yandan, bulunulan gün verisinin doğru şekilde elde edilebilmesi, sürekli güncellenen elektronik hasta hareket kayıtlarına bağlı olduğundan, bu yaklaşım bilgi teknolojileri altyapısında ek kaynak ve yatırım gerektirebilir. DP; risk altındaki hasta sürelerinin göz ardı edilmesini önlese de, kısmi günlerin farklı birimlere nasıl atfedileceği konusunda karışıklığa yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (67).

4.4. Antimikrobiyal Spektrum Skorlamaları

Antimikrobiyal spektrum, bir antimikrobiyal ajanın etkili olduğu bakteriyel patojenlerin yelpazesini niteliksel olarak tanımlayan bir kavramdır ve genellikle dar ve geniş spektrum arasında bir skalada değerlendirilir. De-eskalasyonun tanımlarından biri de antimikrobiyal tedavinin spektumunun azalmasıdır (69). Bu yaklaşımların temel sorunlarından biri, antibiyotik spektumu kavramının kuramsal düzeyde hâlâ yeterince açık ve kapsamlı biçimde tanımlanmamış olmasıdır (5). Antibiyotiklerin spektrum aktivitesini bağımsız ve öznel biçimde değerlendirmesi; antimikrobiyal yönetim uzmanları arasındaki spektrum sıralama farklılıklarını ve ölçüm yanlılığını artırmaktadır (3). Bu tür belirsizlikleri ve ölçüm yanlılığı azaltmak ve aynı zamanda ölçüm tekrarlanabilirliğini artırmak amacıyla, araştırmacılar tarafından standart nesnel ve geçerli spektrum skorlarının geliştirilmesi gibi çeşitli yöntemler denenmiştir(6–8,70).

Dan İlges ve ark. antibiyotik kullanımını değerlendirmede geleneksel olarak kullanılan DOT metriğinin sınırlamalarını ele alarak, antibiyotik spektrum skorlarının potansiyelini tartışmışlardır. DOT’da, her antibiyotiğe eşit ağırlık verilerek kullanım süresi ölçülürken, etki spektrumundaki farklılıkların göz ardı edilmesinin, antimikrobiyal direnç gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Spektrum skorları, her antibiyotiğe etki spektrumuna göre sayısal bir değer atayarak, antibiyotik kullanım verilerinin normalleştirilmesini sağlamaktadır (61).

Aynı antimikrobiyal ajanların farklı skorum sistemlerinde spektrum derecelendirilmesi anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Bu nedenle her kurumun yerel epidemiyoloji verileri ve mevcut antimikrobiyal ajanlara göre kendi sıralamasını oluşturmasını önerilmektedir (5).

Ayrıca skorumlardaki puanlar ile klinik antimikrobiyal spektrum algısı ile her zaman örtüşmeyebilir. Bunun en önemli sebebi skorumda yer alan her bir patojene eşit skor verilmekte direnç düzeylerine göre ağırlıklandırma yapılmamaktadır. Bu sorun karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE) gibi ek kazanılmış direnç kategorileri eklenmesi ile puan farkı yaratılarak çözülmeye çalışmıştır. Fakat giderek artan fenotipik ve genotipik direnç çeşitliliği ve sınırlı antiyoterapi çeşitlilikleri göz önüne alındığında de antimikrobiyal spektrumlar bu tür tekil skorlarla yeterince yansıtılamayabilir (71).

Spektrum puanlarını elektronik sağlık kayıt sistemlerine entegre edilmesi ile antibiyotik kullanımı ve de-eskalasyon verilerinin daha kolay ve hassas bir şekilde izlenmesi mümkün olabilir. Skorların karar destek sistemlerine dâhil edilmesi antimikrobiyal yönetişimde daha sürdürülebilir ve rasyonel yaklaşımların benimsenmesine olanak tanıyabilir (61).

4.4.1. Madaras-Kelly Spektrum Skor (MKSS)

Madaras-Kelly ve arkadaşları tarafından 2014 yılında geliştirilen spektrum skoru (MKSS) , antibiyotik rejimlerinin mikrobiyal spektrumunu nicel olarak değerlendirmeyi ve antimikrobiyal de-eskalasyon uygulamalarını objektif olarak ölçmek amacıyla tasarlanmış bir metriktir (6). İlk olarak hastane kaynaklı pnömoni hastalarının antimikrobiyal tedavisine yönelik geliştirilmiş daha sonra farklı çalışmalarda kan dolaşım enfeksiyonlarında da kullanılmıştır (72).

Bu skor, enfeksiyon hastalıkları uzman ve klinik eczacı işbirliği ile gerçekleştirilen üç turlu bir web tabanlı modifiye Delphi yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur. Katılımcılar, antimikrobiyal spektrumu değerlendirmek için kullanılacak patojen ve antibiyotik gruplarını

belirlemiş ve bu gruplar için 4 dereceli sıralı bir ölçek kullanarak duyarlılık skorları atamışlardır. Her antibiyotik rejimi, hedeflediği organizmaların duyarlılığına göre puanlanmıştır. Spektrum skoru toplamda 27 antibiyotik için 60 puan üzerinden hesaplanan bir ölçekte, metronidazol için 4,0 puandan başlayıp, tigesiklin için 49,75 puana kadar değişmektedir. Bu puanlar, tedavinin 2. ve 4. Günlerinde tekrardan hesaplanarak spektrum skoru değişimine bakılmıştır. Değişimin pozitif yönde olması -antibiyotik spektrumunun daraldığını ve dolayısıyla de-eskalasyonun gerçekleştiğini göstermektedir (6).

Geliştirilen yöntem, farklı antibiyotik kullanım senaryolarında klinisyenler tarafından test edilmiş; oral antibiyotiklere geçiş durumları hariç tutulduğunda, spektrum skoru değişiminin uzman görüşleriyle yüksek oranda örtüştüğü gözlemlenmiştir. Bu yöntemin, de-eskalasyon uygulamalarını tanımlamadaki duyarlılığı %86,3, özgüllüğü ise %96,0 olarak bildirilmiştir (73).

Spektrum skoru, en önemli özelliği de-eskalasyonu ve antimikrobiyal spektrumu sayısal olarak değerlendirmeye olanak veren geliştirilen ilk skorlama yöntemi olmasıdır. Kurumlara özel duyarlılık verilerine dayandığından dolayı farklı merkezler için yerleştirilmiş skorlar oluşturulmasına olanak tanır. Aynı zamanda yalnızca monoterapiye odaklanmaz, kombinasyon tedavilerini dikkate alır. Klinik senaryolarla geçerliliği test edilmiş ve valide edilmiş bir skordur (6,52,73).

Spektrum skorunun pratik kullanımı bazı sınırlılıklar içermektedir. Öncelikle, skorun hesaplanması görece karmaşık olup geniş bir puan aralığına sahiptir; bu da hem klinisyenler hem de hastane yöneticileri açısından hesaplanabilirliğini ve yorumlanabilirliğini azaltabilmektedir. Bu skor özellikle pnömoni ampirik tedavisine odaklanacak şekilde geliştirilmiş olup, bu durum hastanede yatan farklı hasta gruplarına genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Antibiyotik ajanlarının listesi kapsamlı değildir. Yerel antimikrobiyal duyarlılık verilerinin kullanımı, skoru hastane bazında özelleştirilebilir kılmakla birlikte, kurumlar arası karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır.

Ayrıca, MKSS'nin pratik uygulamalarını kolaylaştırmak ve kullanıcı dostu bir arayüz sunmak amacıyla, basitleştirilmiş spektrum skoru (S³) adlı bir mobil uygulama geliştirilmiştir. Bu uygulama, MKSS ile yüksek oranda uyumlu sonuçlar vermekte ve klinisyenlerin antibiyotik spektrumunu daha kolay değerlendirmelerine olanak tanımaktadır (74).

4.4.2. Antibiyotik Spektrum İndeks (ASİ)

Antibiyotik Spektrum İndeksi (ASİ), 2017 yılında pediatrik hastalarda hasta kaynaklı pnömoni tedavisinde hastaneler arası antibiyotik kullanımını karşılaştırmak adına Gerber ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Bu indeks, antibiyotiklerin etki spektrumunu kantitatif olarak ölçmek amacıyla oluşturulmuştur. ASİ, antibakteriyel ajanların gram pozitif, gram negatif, anaerob ve atipik patojenlere karşı etkinliğine dayalı olarak puanlanmasını sağlar (7). 2018 yılından itibaren erişkin ve pediatrik hasta gruplarında literatürde kullanımı yaygınlaşmıştır (75,76).

Her antibiyotik, aşağıda belirtilen patojenlere karşı etkinliğine göre bir puan ile almaktadır:

- Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)
- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Enterococcus faecalis*
- Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE)
- *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.
- AmpC üreten bakteriler (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*)
- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli*/*Klebsiella*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PR-SP)
- *Moraxella* ve *Haemophilus influenzae*
- Atipikler (*Mikoplasma* ve *Klamidya*)
- Anaeroblar (*Bacteroides fragilis* için farklı olarak 2 puan verilmektedir)

Ayrıca, ÇİD mikroorganizmalara karşı etkili antibiyotiklere ek olarak 1 puan verilmektedir. Bir antibiyotik için ASİ skoru 0 ile 13 arasında değişebilir. Günlük toplam ASİ ise, bir hastaya aynı gün içerisinde reçete edilen tüm antibiyotiklerin ASİ skorlarının toplamı olarak belirlenir (7).

2023 yılında Yarrington ve ark. ASİ indeksini elektronik sağlık sistemine entegre şekilde kullanarak her birim için ampirik başlanan antibiyotikleri retrospektif olarak haftanın günü ve günün saati kombinasyonlarına göre analiz etmişler. Ampirik antibiyotik spektrumlarının tüm mesai dışı zaman dilimlerinde hafta içi gündüz saatlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı

şekilde yüksek olduğunu belirtmişler ve antimikrobiyal yönetim stratejilerinin zaman faktörünü dikkate alarak düzenlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (77).

2024 yılında antibiyotik kullanımına bağlı *Clostridioides difficile* (*C.difficile*) enfeksiyonu (CDİ) gelişme riski ASİ skoru üzerinden analiz edildiği bir çalışmada ASİ skorunun hastane kökenli CDİ gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu raporlanmıştır. Tam ayarlanmış modelde, DOT veya antibiyotik gün sayısı tek başına kullanıldığında model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık, ASİ modele dâhil edildiğinde anlamlılık korunmuş ve modelin uyumu belirgin şekilde artmıştır. Bunu destekleyen quasi-likelihood bilgi kriteri (QIC) değerleri de, ASİ içeren modelin sadece DOT içeren modele göre daha iyi bir istatistiksel uyum sağladığını göstermiştir. Bu durum, ASİ'nin DOT'a kıyasla daha güçlü ve açıklayıcı bir değişken olduğunu ortaya koymaktadır (78).

ASİ'nin başlıca güçlü yönleri, hem toplu elektronik sağlık verileri üzerinde uygulanabilir olması hem de bireysel hastalar düzeyinde MKSS'a (6) göre daha kolay ve pratik bir biçimde hesaplanabilirliğidir. Ayrıca, ASİ belirli bir enfeksiyona özgü olmayıp, farklı tanılara sahip hasta gruplarında da geniş ölçekte uygulanabilir niteliktedir. 50 farklı antibiyotik için tanımlanmıştır ancak spektrum skoru tanımlanmamış antibiyotikler için de açık ve gerekçelendirilmiş kriterlere dayalı olduğundan kolayca hesaplanabilir. ASİ, kombinasyon tedavilerini de dikkate alır. Bunun yanı sıra dezavantajları da mevcuttur. Tüm patojenlere karşı etkiler aynı puanlarla (0 veya 1) değerlendirilir, ancak bazı bakterilere karşı etkili olmanın klinik etkisi çok daha yüksek olabilir. (örneğin *Pseudomonas aeruginosa* vs *Haemophilus influenzae*). Aynı zamanda antibiyotiklerin duyarlılık özellikleri epidemiyolojik olarak farklılık gösterebilir. Bu durum dikkate alınmaz ise hesaplanan ASİ puanı günlük pratiği doğru yansıtmayabilir.

2021 yılında Ilges ve arkadaşları, ventilatörle ilişkili pnömonili (VİP) hastalarda antibiyotik de-eskalasyonunu değerlendirmek amacıyla ASİ skorunu modifiye etmişlerdir. Bu modifikasyonlar, de-eskalasyonun daha objektif ve standardize bir şekilde tanımlanmasını ve değerlendirilmesini sağlamayı hedeflemiştir (70). Modifiye ASİ skorundaki başlıca değişiklikler:

- Modifiye ASİ skoruna, artan klinik öneminden dolayı karbapenem dirençli *Enterobacterales* (*CRE*) kategorisi eklenmiştir.

- Klinik uygulamada kullanımı yaygınlaşan yeni antimikrobiyal ajanlar (seftazidim avibaktam, meropenem vaborbaktam gibi) modifiye ASİ skoruna eklenmiştir.
- Bazı antibiyotiklerin spektrum puanlarında küçük ayarlamalar yapılmıştır. Bu değişiklikler, antibiyotiklerin mevcut direnç paternlerine ve klinik etkinliklerine daha uygun bir şekilde puanlanmasını sağlamıştır (Örneğin ampisilin ve amoksisilin için *E.coli* ve *Klebsiella*'da artan direnç verileri göz önüne alınarak bu grupta 1 yerine 0,5 puan verilmiş, *B.fragilis* puanları 2 yerine 1 puana düşürülmüştür).

2022 yılında yine Ilges ve ark. modifiye ASİ skorunu valide etmek amacıyla nazokomiyal pnömoni tedavisinde modifiye ASİ sınıflandırmasını temel alan ADE uygulaması ile anti-MRSA/anti-psodomonal antibiyotiğin kesilmesi olarak tanımlanan standart ADE yöntemini karşılaştırmıştır. Spektrum skoruna dayalı ADE'nin %95,7 pozitif yüzdeler uyum ve %81,6 negatif öngörücü değeri olduğu görülmüştür (79).

4.4.3. Antibiyotik Spektrum Kapsamı Skoru (ASC)

2022 yılında Kakiuchi ve ark. ASİ'den (7) esinlenerek hastane içi antibiyotik tüketimini değerlendirmek için yeni bir metrik olan antibiyotik spektrum kapsama skorunu (ASC)'yi tanıtmışlardır. Bu metrik, geleneksel olarak kullanılan DOT'un sınırlamalarını aşmayı hedeflemektedir (8). Araştırmacılar, 77 antibiyotiği 16 ayrı patojen kategorisine göre değerlendirerek, her birinden 1'er puan alacak şekilde bir spektrum skora sistemi oluşturmuşlardır. Antibiyotiklerin spektrum skorları 2 ile 15 arasında değişmektedir. Her bir antibiyotiğe verilen spektrum skoru, kullanım gün sayısı ile çarpılarak toplam ASC (Antibiyotik Spektrum Kapsama Günleri – DASC) hesaplanmıştır. Kakiuchi ve ark., DOT ile DASC arasında düşük bir ilişki olduğunu ve DOT'un antibiyotik kullanımını tam olarak yansıtmadığını belirtmektedir. DASC'nin ise hem kullanım miktarını hem de spektrum genişliğini birlikte değerlendiren bir ölçüm olduğu ve DOT'un yerine kullanılabileceği önerilmektedir (8).

Masayuki Maeda ve ark. ise kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda DASC metriğinin eğilimleri değerlendirilmiştir. Çalışmada DASC ile DOT ve DASC/hasta ile DOT/hasta arasında güçlü korelasyon gözlenirken, DASC/DOT oranının diğer metriklerle korelasyon göstermemesi, bu oranın antibiyotik spektrumunu bağımsız olarak yansıtabileceğini göstermektedir. DASC/DOT oranı, gram pozitiflerde gram negatiflere göre daha düşük

bulunmuştur. Yazarlar, DASC ve DOT'un birlikte kullanımının, KDE olan hastalarda antibiyotiklerin aşırı veya uygunsuz kullanımını izlemek için etkili bir kıyaslama aracı olduğunu ve patojene özgü DASC/DOT değerleri, gelecekte antibiyotik kullanımını izlemeye yönelik standart bir ölçüt olarak uygulanma potansiyeli taşıdığını belirtmişlerdir (80).

2024 yılında Oda ve ark. DASC ile DOT metriğini DASC/DOT ölçütü altında birleştirmişler (81). Bu çalışmada antibiyotikler ASC skorlarına göre üç spektrum kategorisinde değerlendirilmiştir:

- Dar spektrumlu antibiyotikler ($ASC < 6$)
- Orta spektrumlu antibiyotikler ($ASC = 6-10$)
- Geniş spektrumlu antibiyotikler ($ASC > 10$)

Geniş spektrumlu antibiyotikler için DASC/DOT ve DOT yatan hastalar için korele iken ayaktan hastalar için korele bulunmamıştır. Dar spektrumlu antibiyotikler için DASC/DOT ve DOT'un, hem yatan hastalar hem de ayaktan hastalar için korele olduğu görülmüştür. Araştırmacılar yatan hastalarda antimikrobiyal yönetim programlarının izleminde DASC/DOT'un sadece DOT'a kıyasla daha doğru ve kapsamlı çıkarımlar elde edilmesine yardımcı olacağını vurgulamaktadır (81).

ASC skorlarının klinik geçerliliğini değerlendirmek amacıyla, Japonya'daki 15 hastaneden 18 klinik eczacıyla çevrim içi bir anket yapılmıştır. Orijinal ASC skorları açıklanmamış, yalnızca örnek olması amacıyla seftriakson'un ASC skoru (6) paylaşılmıştır. Katılımcılar, antibiyotiklerin spektrum genişliğini 1-15 arasında puanlamış. Geniş spektrumlu β -laktam antibiyotikler için ASC skorları ile eczacı görüşleri genel olarak örtüşürken, dar spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler ve florokinolonlar için anlamlı uyumsuzluklar saptanmıştır. Ayrıca, tigesiklin ve fosfomisin gibi dirençli patojenlere yönelik ajanlara ASC tarafından verilen yüksek skorlar, klinik algıyla çelişmiştir. Bu bulgular, ASC skorlarının bazı antibiyotikler için klinik gerçekliği yansıtmayabileceğini göstermektedir. Bölgesel duyarlılık ve direnç farklılıkları nedeniyle ASC skorlarının klinik geçerliliği ortamdaki değişebilir. DASC, antimikrobiyal yönetim uygulamalarını izlemek için yararlı bir ölçüt olsa da, klinik açıdan daha uygulanabilir hâle gelmesi için revize edilmesi gereklidir (71).

ASC skorunun Japonya ulusal surveyans sistemine dahil etmek amacıyla yapılan çalışmada DSÖ tarafından antibiyotiklerin etkinlik, direnç potansiyeli ve kullanılabilirlik

düzeylerine göre üç grupta sınıflandırılması amacıyla gelişen AWaRe sınıflandırması (24) ile ASC skorları arasında zayıf düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (Spearman's $\rho = 0,234$), bu da iki sistemin antibiyotik spektrumunu farklı yaklaşımlarla değerlendirdiğini göstermektedir. ASC sistemi, antibiyotiklere puan verirken oral veya parenteral formlar arasında ayırım yapmazken; AWaRe sınıflandırması, bazı antibiyotikleri farmasötik formuna (dozaj şekline) göre farklı kategorilere ayırmaktadır. Bu yapısal fark, iki sistemin sınıflandırma mantıkları arasında uyumsuzluk yaratabilecek önemli bir parametre olarak değerlendirilmiştir. AWaRe ve DASC sistemleri, antibiyotik kullanımını farklı boyutlardan ele almakta olup; bu yöntemlerin birlikte kullanılması, rasyonel antibiyotik kullanımının daha kapsamlı ve çok yönlü biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (82).

4.4.4. Özel Sınıflamalar

2015 yılında Weiss ve ark. Delphi yöntemini kullanarak beta-laktam antibiyotiklerin spektrum genişlikleri ve direnç geliştirme potansiyellerine göre altı basamaklı bir sınıflandırma yapmıştır. Örneğin, amoksisilin en dar spektrumlu ve en düşük direnç potansiyeline sahip olarak 1. sırada yer alırken, antipsödomonal karbapenemleri geniş spektrumlu ve en yüksek direnç potansiyeline sahip olarak 6. sıraya yerleştirilmiştir. Ancak 4. sırada yer alan piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulanik asit, dördüncü nesil sefalosporinler ve antipsödomonal üçüncü nesil sefalosporinlerin ekolojik etkileri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Ayrıca, de-eskalasyonun ne zaman uygulanması gerektiği ile ilgili de görüş birliği sağlanamamıştır (4).

Bu sıralama beta-laktam antibiyotiklerin spektrum ve ekolojik etkilerine göre standart bir de-eskalasyon yaklaşımı geliştirerek klinik karar alma süreçlerine tutarlılık kazandırmış. Weiss ve arkadaşlarının sıralaması, yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda ve hematolojik maligniteli hastalarda beta-laktam de-eskalasyonu ile değerlendiren farklı çalışmalar için yöntemsel çerçeveler geliştirmesine öncülük etmiştir (44,83,84).

Ancak çalışmanın sadece uzman görüşüne dayalı olması, bazı ajanlar için fikir birliğinin sağlanamaması ve yalnızca beta- laktamlarla sınırlı olması, uygulanabilirliğini ve genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

2016 yılında Stenehjem ve ark. bu sınıflamayı genişleterek β -laktam dışı ve sistemik kullanım dışında yer alan antibiyotiklere de yer vermişler. Antibiyotikleri, kullanım spektrumlarına ve hedefledikleri patojenlere göre 5 kategoride sınıflandırmışlardır. Her

antibiyotik reçetesi bu kategorilerden birine atanarak 1000 hasta-günü başına düşen tedavi günü (DOT/1000 hasta-günü) hesaplanmış ve böylece küçük toplum hastanelerindeki antibiyotik tercih desenleri ile spektrum kullanımı karşılaştırılabilir hale getirilmiştir (85). Bu sınıflandırma antibiyotiği tek boyutta sınıflandırır. Bir antibiyotik farklı patojenlere karşı farklı spektrumlara sahip olabilirken, sınıflandırma bunu yansıtmaz.

2021 yılında Moehring ve ark. (86) tarafından geliştirilen elektronik de-eskalasyon tanımı kapsamında antibiyotikler, hastane kaynaklı patojenlere karşı etkinlikleri ve direnç gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurularak dört ana kategoriye ayrılmıştır:

- Genellikle toplum kökenli enfeksiyonlarda tercih edilen ve sınırlı sayıda patojene karşı etkili olan dar spektrumlu ajanlar,
- Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlarda kullanılabilen hem gram-pozitif hem de bazı gram-negatif organizmalara karşı etkili olan geniş spektrumlu ajanlar,
- Yoğun bakımda ve ciddi hastalarda ampirik tedavide kullanılan genişletilmiş spektrumlu ajanlar,
- Son basamak tedavi olan ve direnç gelişimini engellemek amacıyla dikkatle kullanılması gereken ÇİD bakterileri hedef alan korunması gereken ajanlar.

Weiss ve ark. tarafından geliştirilen skorlamadan (4) farklı olarak beta-laktam dışındaki antibiyotiklere de skorlamada yer vermişlerdir. Ancak bazı ajanların sınıflandırılması konusunda uzmanlar arasında görüş ayrılıkları bulunmaktadır ve sistemin direnç gelişimi üzerindeki etkisi doğrudan gösterilmiş değildir. Bu yönleriyle, söz konusu sınıflandırma sisteminin antimikrobiyal kullanımının izlenmesinde tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilmesi ve klinik bağlamla birlikte yorumlanması gerekmektedir (86).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde hospitalize edilen, enfeksiyon klinik şüphesiyle enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimleri tarafından ampirik intravenöz antibiyoterapi başlanan erişkin hastaları kapsayan prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Hastalar ampirik antibiyoterapisinin başlandığı yere göre servis ve yoğun bakım hastaları olmak üzere iki ayrı kohortta toplanmıştır. Servis hastaları konsültasyonlar aracılığıyla, yoğun bakım hastaları ise günlük vizitler ile takip edilmiştir.

Çalışmaya hasta alımı Ocak 2024'te başlamıştır. Servis hastalarında yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşıldıktan sonra, Temmuz 2024'te bu grup için hasta alımı sonlandırılmıştır. Ancak yoğun bakım hastalarında yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşılamadığı için hasta alımı Ocak 2025'e kadar devam ettirilmiştir.

Ampirik antibiyoterapinin başlandığı gün kohortun birinci günü olarak kabul edilmiştir. Acil servis ya da yataklı servislerden üçüncü basamak yoğun bakıma nakli gerçekleşen hastalar ise antimikrobiyal tedavinin ≤ 48 saat içinde transferi gerçekleşmiş ise yoğun bakım grubunda ; >48 saatinden sonra transferi gerçekleşmiş ise servis grubunda incelenmiştir. Her hastanın çalışmanın yürütüldüğü tarih aralığındaki ilk antibiyoterapi epizodu çalışmaya dahil edilmiştir.

5.1. Verilerin Toplanması

Belirtilen tarih aralığında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalına konsulte edilerek en az bir intravenöz ampirik antibiyoterapi başlanılan yoğun bakım ve yoğun bakım dışında takip edilen erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Aşağıdaki kriterlere sahip hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur:

- <18 yaş hastalar
- Gebeler
- Kültür sonucuna göre antibiyoterapi başlanan hastalar;
- ≤ 30 gün içinde kemoterapi dahil olmak üzere immunsupresif ajan kullanımı olan hastalar
- Hematolojik malignitesi olan hastalar
- >14 günden daha uzun antibiyoterapi alan hastalar
- ≤ 3 günden daha az antibiyoterapi alan hastalar

çalışmadan hariç tutulmuştur.

Ayrıca 2.basamak yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar, yoğun bakım verilerinin eksik olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Antibiyotik Spektrum Skorları

Antibiyotik spektrum skorları Gerber ve ark. (7) tarafından geliştirilen, Ilges ve ark. (70) tarafından modifiye edilen ASİ skorum sistemi referans alınarak hesaplanmıştır. Modifiye ASİ’de merkezimizin antibiyotik duyarlılık paternleri ve Sanford Guide (7.0.8 sürümü) göz önüne alınarak minör bazı modifikasyonlar yapılarak çalışma ASİ skoruması oluşturulmuştur (Tablo 5.1. ve Tablo 5.2.).

Tablo 5.1. Çalışmamızda Kullanılan Antibiyotiklerin Diğer Spektrum Skorum Sistemlerine Göre Puanları

	Çalışmamızdaki ASİ	ASC (8)	Modifiye ASİ (70)	ASİ (7)
Amikasin	7	8	6	5
Amoksisilin	2,5	5	1,5	2
Amoksisilin-Klavulanat	6	7	6	6
Ampisilin	2,5	5	1,5	2
Ampisilin-Sulbaktam	7	8	7	6
Azitromisin	4	6	3	4
Siprofloksasin	8	9	7	8
Daptomisin	6	6	-	-
Doksisiklin	7	7	6	5
Ertapenem	9	9	9	9
Fosfomisin	9	8	-	-
Gentamisin	8	9	5	5
İmipenem	11	12	11	11
Klaritromisin	4	5	4	4
Klindamisin	5,5	6	4	4
Kolistin	6	6	6	5
Levofloksasin	10	12	9	9
Linezolid	6	6	6	6
Meropenem	10	12	10	10
Metronidazol	2	2	2	2
Moksifloksasin	11	13	9	10
Piperasilin-Tazobaktam	8	11	8	8
Sefazolin	3	3	3	3
Sefepim	7	8	7	6

Sefiksim	2	3	-	3
Seftazidim	3	6	4	4
Seftazidim-Avibaktam	7	8	8	-
Seftriakson	5	6	5	5
Teikoplanin	5	5	-	-
Tigesiklin	14	15	13	13
TMP-SMX	6	7	5	4
Vankomisin	5	5	5	5

Merkezimizde kullanılan antibiyotikler ile çalışmamızda hesaplanan ASİ puanlarına göre üç spektrum kategorisi oluşturuldu:

- Dar Spektrumlu Antibiyotikler (ASİ < 7)
- Orta Spektrumlu Antibiyotikler (ASİ = 7-8)
- Geniş Spektrumlu Antibiyotikler (ASİ > 8)

Minor modifikasyonlar yapılırken, diğer skorum sistemlerinde geniş spektrumlu olarak sınıflandırılan antibiyotiklerin (81,87) çalışmamızdaki ASİ skorlamasında da geniş spektrum grubunda yer almasına özen gösterilmiştir.

Tablo 5.2. Çalışmamızda Kullanılan Antibiyotiklerin ASİ ile Değerlendirilmesi

Sütun1	MSSA	<i>E. fecalis</i>	Oral Anaerob	<i>B. fragilis</i>	<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	<i>E. coli Klebsiella</i>	AmpC	GSBL	<i>P. aeruginosa</i>	MRSA	PR-SP	VRE	Atipikler	MDRO	CRE	SKOR
Metranidazol	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Penisilin G	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Sefiksım	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Amoksisilin	0	1	1	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,5
Ampisilin	0	1	1	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,5
Sefazolin	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Seftazidim	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
Azitromisin	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
Klaritromisin	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
Rifampisin	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	5
Seftriakson	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
Teikoplanin	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	5
Vankomisin	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	5
Klindamisin	1	0	1	0,5	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	5,5
Amoksisilin-Klavunat	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
Daptomisin	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	6
Kolistin	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	6
Linezolid	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	6
TMP-SMX	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	6
Amikasin	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	7
Ampisilin-Sulbaktam	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7
Doksisisiklin	1	0,5	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0,5	1	0	0	7
Sefepim	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	7
Seftazidim-Avibaktam	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	7
Siprofloksasin	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	8
Gentamisin	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	8
Piperasilin Tazobaktam	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	8
Ertapenem	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	9
Fosfomisin (iv)	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	9
Levofloksasin	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	10
Meropenem	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	10
İnipenem	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	11
Moksifloksasin	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	11
Tigesiklin	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	14

De-eskalasyona ve diğer değişiklikleri izin verebilmesi adına servis kohortunda ASİ skoru ≥ 5 ve yoğun bakım kohortuna ise ASİ skoru ≥ 7 olan ampirik antibiyoterapinin başlandığı günün kohortun birinci günü olarak alınmıştır.

Hastaların günlük antibiyotik skorları o gün kullanılan antibiyotiklerin ASİ'leri toplanarak hesaplanmıştır. Tedavi süresince günlük ASİ değerleri toplanarak Total ASİ skoru elde edilmiştir. Aynı gün içerisinde farklı antibiyotik rejimlerine geçildiğinde, mükerrer sayımların oluşmaması adına tedavi değişikliğine gidilen antibiyotik o günkü skora sistemine dahil edilmemiş, revize edildiği antibiyotik skora sistemine dahil edilmiştir.

5.3. ASİ Skorlama Sistemi Kullanılarak De-Eskalasyon (DE), Değişiklik Yok (NC) Ve Eskalasyon (E) Gruplarının Tanımlanması

Hastalar, tedavi sürecinde göre üç gruba ayrılmıştır: de-eskalasyon (DE), değişiklik yok (no change-NC) ve eskalasyon (E). Her hasta için kohortun birinci günündeki ASİ skor değeri ile toplam tedavi süresi (gün) çarpılarak "Beklenen Total ASİ" hesaplanmıştır. "Gerçekleşen Total ASİ" ile "Beklenen Total ASİ" arasındaki fark "Beklenen Total ASİ"nin %10'undan daha fazla ise hastada tedavi değişikliği yapıldığına karar verilmiştir. Bu %10'luk fark azalma yönünde ise de-eskalasyon, artma yönünde ise eskalasyon olarak sınıflandırılmıştır. %10'luk eşik, yalnızca 1–2 günlük değişimlerin etkisini sınırlamak için uygulanmıştır (88) (Tablo 5.3.).

Tablo 5.3. Örnek Hastalar Üzerinden De-Eskalasyon, Değişiklik Yok ve Eskalasyon Gruplarının Belirlenmesi

No	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10	G11	G12	G13	G14	GERÇEKLEŞEN TOTAL ASI	BEKLENEN TOTAL ASI	FARK	FARK/ BEKLENEN TOTAL ASİ	GRUP
1	15	15	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	221	210	81	0,38	E
2	15	15	15	15	15	15	15	2	2	2	2	2	2	2	119	210	-91	-0,43	DE
3	7	7	7	7	7	7	7	6	6						61	63	-2	-0,03	NC
4	10	10	10	10	10	10	10								70	70	0	0	NC

G:gün

5.4. Tanımlamalar

Antimikrobiyal duyarlılıkların değerdendirmesi için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Standartları Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen klinik eşik değerdler kullanılmıştır (89).

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz bir konak yanıtı sonucu gelişen, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Klinik sepsis tanımı için; şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyonu olan hastalarda ve sıralı organ yetmezliği değerdendirme (SOFA) skoru ≥ 2 olması ya da SOFA skorunda ≥ 2 artış olması kullanılmıştır. Septik şok ise, sepsise ek olarak; devam eden hipotansiyonun bulunması ve ortalama arter basıncını > 65 mmHg seviyesinde tutmak için vazopressör ihtiyacı olması ve/veya yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen kan laktat düzeyinin > 2 mmol/L olması olarak tanımlanmıştır (90).

Mikrobiyolojik yanıt, tedavi başlangıcında alınan kültürde izole edilen mikroorganizmanın, tedaviden sonraki 48–72. saatlerde alınan takip örneklerinde yeniden üretilmemesi (kültür negatifleşmesi) olarak tanımlanmıştır.

Laboratuvar yanıt, enfeksiyonun seyrini yansıtan akut faz reaktanlarında (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, C-reaktif protein ve prokalsitonin) tedavi sonrası anlamlı düşüş saptanması olarak tanımlanmıştır. Yanıt, tedavi başlangıcına göre ≥ 48 –72 saat sonraki değerdlerde en az %25–50 oranında gerileme veya normal sınırlara dönüş ile değerdendirilmiştir.

Klinik yanıt, enfeksiyona atfedilebilecek semptom ve bulguların tedavi sonrasında klinik olarak anlamlı düzeyde gerilemesi veya tamamen düzelmesi olarak tanımlanmıştır. Bu değerdendirme, tedavinin tamamlandığı dönem ya da klinik stabilite sağlandığı zamana göre hastayı izleyen hekim ya da ekip tarafından yapılmıştır.

Advers reaksiyonlar; de-eskalasyon ve eskalasyon gruplarında antibiyotik değışikliğini takiben, değışiklik yapılmayan grupta ise tedavi süreci sırasında gelişen olaylar dikkate alınarak değerdendirilmiştir.

ABH antibiyotik başlanmasından ≥ 48 saat sonra ortaya çıkan ve 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL artış ile tanımlanmıştır. Ancak bu kriter hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda güvenilir kabul edilmediğinden, söz konusu hastalar akut böbrek hasarı analizine dahil edilmemiştir.

CDİ, antibiyotik tedavisinin başlangıcından itibaren ≥ 72 saat sonra, günde ≥ 3 şekilsiz dışkılama ile birlikte, dışkı örneğinde *C. difficile* toksininin laboratuvar testleriyle pozitif olarak saptanmasıyla tanımlanmıştır.

Antimikrobiyal direnç gelişimini değerlendirebilmek için antibiyoterapinin bitiminden sonraki 90 gün içinde alınan kültürler değerlendirilmiştir. Bu takip süresince izole edilen ve Magiorakos ve ark.(91) tanımına göre ÇİD olarak nitelendirilen patojenler ile yeni direnç olarak değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önceki 90 gün içinde ve tedavi süresince alınan kültürlerde saptanan patojenin, takip süresince yeniden aynı direnç profili ile izole edilmesi durumunda, bu üreme yeni gelişen bir direnç olarak değerlendirilmemiştir. Bu tanım dışında kalan, farklı direnç paternine sahip veya farklı ÇİD patojenlere ait üremeler ise yeni gelişimli direnç olarak kabul edilmiştir. Böylece takipte saptanan dirençlerin önceki bir enfeksiyondan kaynaklanmadığı varsayılmıştır.

5.5. Değişkenler

Çalışmada, hastaların kohort başlangıcındaki demografik ve klinik özellikleri kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Bu kapsamda; yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıklar, kohort öncesindeki son 3 ayda antibiyotik kullanımı, hastane ve yoğun bakım yatışı öyküsü, önceki kültürlerde dirençli mikroorganizma üremesi gibi özellikler, klinik özgeçmiş altında incelenmiştir.

Tedavi başlangıç yeri, enfeksiyon odağı ve sayısı, kaynak kontrol ihtiyacı ve uygulanıp uygulanmadığı, sepsis/ septik şok varlığı ve kohort başlangıcındaki SOFA ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme skoru (APACHE) II skoru ile kültürde üretilen mikroorganizmalar ve duyarlılık profilleri gibi klinik ve mikrobiyolojik parametreler analize dahil edilmiştir.

Antibiyotik kullanımının niceliksel olarak değerlendirilmesi için LOT, hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, Total ASİ, DOT, Total ASİ / LOT ve Total ASİ / DOT oranları hesaplanarak karşılaştırılmıştır.

Tedavi yanıtlarını ve güvenlik profilini değerlendirmek için, , CDİ gelişimi, ilaç alerjisi veya antibiyotiğe bağlı yan etki gelişimi, akut böbrek hasarı gelişimi, yeni antimikrobiyal direnç gelişimi riski, 90 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ve ortalama sağkalım süresi gibi klinik sonuçları analiz edilmiştir.

5.6. İstatistiksel Analiz

Antibiyotik de-eskalasyonu ile tedavi sonuçları arasındaki 0,142 düzeyindeki etki büyüklüğünü (Cohen's d), %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0,05$) ve %80 güç ($1-\beta = 0,80$) ile saptayabilmek için gerekli örneklem büyüklüğü, G*Power (sürüm 3.1.9.2) yazılımı kullanılarak Ki-kare testi temelinde hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS (sürüm 30.0) ve R (sürüm 4.5.0) programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler kapsamında; kategorik değişkenler **ise** frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin analizinde parametrik testlerin uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, öncelikle normal dağılım varsayımı **ve** varyans homojenliği test edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk, her bir değişken için Shapiro–Wilk testi ile değerlendirilmiş; gruplar arası varyans homojenliği ise Levene testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) sunulurken; normal dağılım göstermeyenler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunulmuştur.

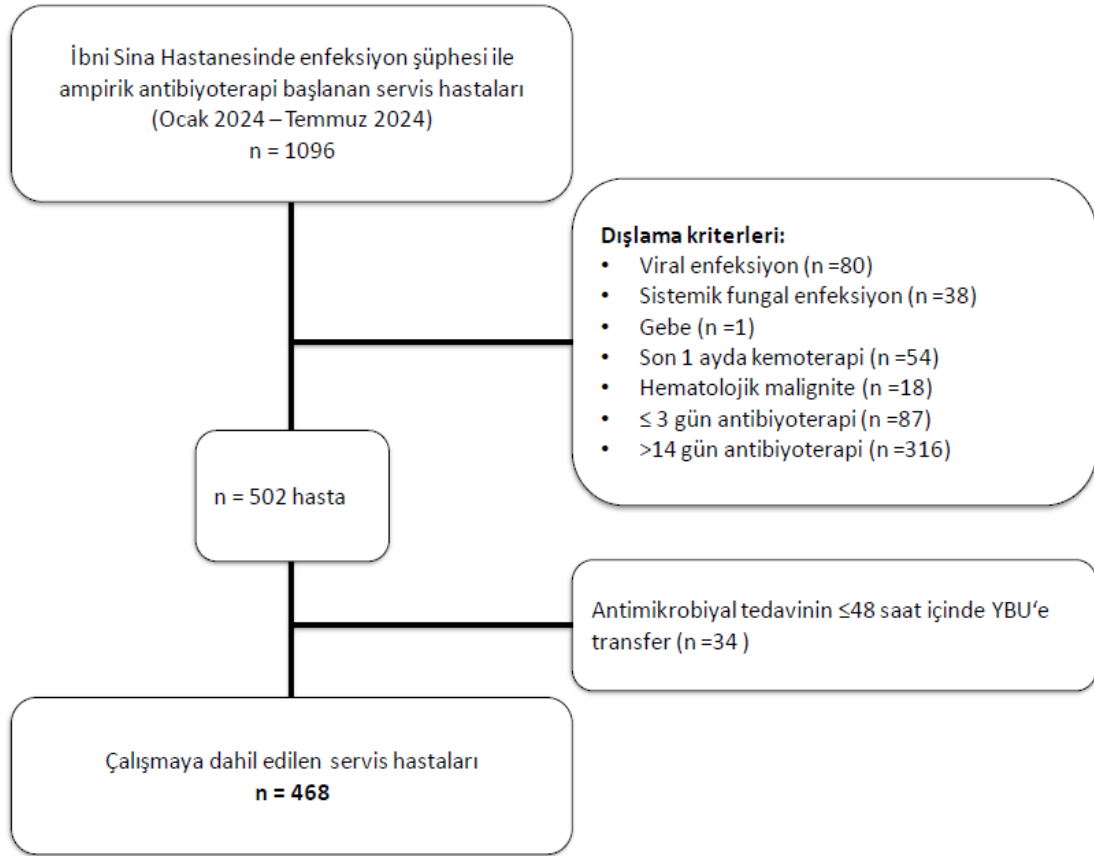
Gruplar arası karşılaştırmalarda; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t-testi veya tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann–Whitney U testi veya Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare (χ^2) testi veya Fisher's Exact testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Çalışmada farklı veri türlerine uygun olarak üç farklı regresyon analizi yöntemi kullanılmıştır. De-eskalasyon ilişkili faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Sağkalım süresi ve mortalite gibi zamana bağlı verilerin analizinde Cox regresyon analizi tercih edilmiştir. Birden fazla sonucun rekabet riski oluşturduğu durumlarda ise klasik sağkalım modellerinin yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurularak, bu tür sonuçların değerlendirilmesinde Fine & Gray regresyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Servis Hastaları

Çalışmaya toplam 468 servis hastası dahil edilmiştir (Şekil 6.1). Hastalar antimikrobiyal rejimde yapılan değişikliğe göre üç gruba ayrılmıştır: de-eskalasyon (n=130; %27,8), değişiklik yok (n=212; %45,3), eskalasyon (n=126; %26,9).



Şekil 6.1.1. Servis Kohortuna Hasta Dâhil Etme/Dışlama Süre

Servis kohortunda medyan yaş 68 (53,5–79) olup hastaların yaş dağılımı gruplar arasında benzerdir. Hastaların %52,4'ü (n=245) erkek olup, de-eskalasyon grubunda %42,3 ile diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük oranda erkek hasta bulunmaktadır (değişiklik yok: %56,1; eskalasyon: %71,3). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 6.1.1).

Servis hastalarında komorbiditeler, üç grup arasında benzer oranlarda dağılmıştır. En sık görülen komorbidite hipertansiyon (HT) olup, servis hastalarının %49,8'inde (n=233) görülmüştür. Bunu sırasıyla %34,6 ile aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) (n=162), %34 ile diabetes mellitus (DM) (n=159) ve %31,6 ile solid organ malignitesi (n=148) izlemektedir.

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) medyan değeri 5 (IQR:3–7) olup, gruplar arasında benzer bulunmuştur (p=0,176) (Tablo 6.1.1).

Tablo 6.1.1. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Demografik Bilgiler ve Klinik Özgeçmiş

	Total n=468	De-eskalasyon (DE) n=130 (%27,8)	Değişiklik yok (NC) n=212 (%45,3)	Eskalasyon (E) n=126(%26,9)	P-değeri	Yorum
Yaş Medyan(IQR)	68 (53,5-79)	67 (54-79)	65 (51-78)	70 (60-79)	0,105	
Erkek Cinsiyet (%)	245 (%52,4)	55 (%42,3)	119 (%56,1)	71 (%56,3)	0,026	N>DE
Tedavi Başlangıç Yeri (%)						
Dahili Servis	230 (%49,1)	64 (%49,2)	108 (%50,9)	58 (%46)	0,726	
Cerrahi Servis	145 (%31)	40 (%30,8)	67 (%31,6)	38 (%30,2)		
Acil Servis	93 (%19,9)	26 (%20)	37 (%17,5)	30 (%23,8)		
Komorbiditeler (%)						
DM	159 (%34)	53 (%40,8)	63 (%29,7)	43 (%34,1)	0,111	
HT	233 (%49,8)	64 (%49,2)	106 (%50)	63 (%50)	0,989	
KBH	73 (%15,6)	22 (%16,9)	35 (%16,5)	16 (%12,7)	0,574	
Kronik Akciğer Hastalığı	88 (%18,8)	19 (%14,6)	42 (%19,8)	27 (%21,4)	0,332	
Kronik Karaciğer Hastalığı	22 (%4,7)	8 (%6,2)	8 (%3,8)	6 (%4,8)	0,600	
ASKH	162 (%34,6)	53 (%40,8)	66 (%31,1)	43 (%34,1)	0,190	
SVH	34 (%7,3)	10 (%7,7)	18 (%8,5)	6 (%4,8)	0,432	
Romatolojik Hastalık	53 (%11,3)	13 (%10)	25 (%11,8)	15 (%11,9)	0,854	
Solid Organ Maligntesi	148 (%31,6)	37 (%28,5)	69 (%32,5)	42 (%33,3)	0,652	
SOT	15 (%3,2)	7 (%5,4)	4 (%1,9)	4 (%3,2)	0,204	
CCI	5 (3-7)	5 (3-7)	4 (2-7)	5 (3-7)	0,176	
Medyan (IQR)						
Antibiyotik Alerjisi (%)	19 (%4,1)	4 (%3,1)	12 (%5,7)	3 (%2,4)	0,269	
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı (%)	250 (%53,4)	73 (%56,2)	114 (%53,8)	63 (%50)	0,609	
Son 3 Ayda Hastane Yatışı (%)	183 (%39,1)	48 (%36,9)	84 (%39,6)	51 (%40,5)	0,826	
Son 3 Ayda YBÜ Yatışı (%)	51 (%10,9)	5 (%3,8)	27 (%12,7)	19 (%15,1)	0,008	N=E>DE
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi (%)	55 (%11,8)	15 (%11,5)	25 (%11,8)	15 (%11,9)	0,996	

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

Hastalara ampirik antibiyoterapi en sık dahili servislerde (%49,1, n=230) başlanmış olup onu sırasıyla cerrahi servis (%31, n=145) ve acil servis (%19,9, n=93) takip etmektedir (Tablo 6.1.1).

Toplam 19 hastada (%4,1) daha önce bildirilen antibiyotik alerjisi öyküsü mevcuttu. En sık bildirilen alerji, kinolon grubu antibiyotiklere yönelik olup, 7 hastada (%1,5) saptanmıştır. Bunu sırasıyla penisilin grubu (%1,1; n=5), polimiksin (%0,9; n=4), makrolidler (%0,4; n=2) ve trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMX) (%0,2; n=1) alerjisi bildirilmiştir. Alerji durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,269) (Tablo 6.1.1).

Hastaların tıbbi geçmişi değerlendirildiğinde, %53,4'ünde (n=250) son 3 ayda antibiyotik kullanımı mevcuttu ve gruplar arasında oranlar istatistiksel olarak benzerdi. Kullanılan antibiyotiklerin dağılımına bakıldığında en sık tercih edilen ajanlar sırasıyla, piperasilin-tazobaktam (%12; n=56), sefalosporinler (%11,5; n=54), flurokinolonlar (%10,9; n=51) ve karbapenemler (%10,5; n=49) olmuştur. Bu bulgular, önceki antibiyotik maruziyetinin özellikle geniş spektrumlu ajanlar etrafında yoğunlaştığını göstermektedir. Hastaların %39,1'inde (n=183) son 3 ay içinde hastaneye yatış öyküsü bulunmakta olup, bu durum gruplar arasında benzer şekilde dağılmıştır (p=0,826). Buna karşılık, son 3 ayda yoğun bakım ünitesine yatış de-eskalasyon grubunda anlamlı şekilde daha az bulunmuştur (p=0,008). Hastaların %11,8'inde (n=55) son 3 ayda dirençli kültür üremesi mevcut olup, gruplar arası dağılım benzerdir (p=0,996) (Tablo 6.1.1).

Tablo 6.1.2. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Klinik Özellikler

	Total n=468	De-eskalasyon (DE) n=130 (%27,8)	Değişiklik yok (NC) n=212 (%45,3)	Eskalasyon (E) n=126 (%26,9)	P-değeri	Yorum
Enfeksiyon Odağı (%)						
İntraabdominal	81 (%17,3)	17 (%13,1)	37 (%17,5)	27 (%21,4)	0,210	
Kan ve Dolaşım	34 (%7,3)	9 (%6,9)	7 (%3,3)	18 (%14,3)	0,001	E>NC
Pulmoner	168 (%35,9)	45 (%34,6)	74 (%34,9)	49 (%38,9)	0,714	
Üriner Sistem	152 (%32,5)	49 (%37,7)	56 (%26,4)	47 (%37,2)	0,039	DE>NC
Kemik ve Eklem	6 (%1,3)	1 (%0,8)	4 (%1,9)	1 (%0,8)	0,571	
Deri ve Yumuşak Doku	73 (%15,6)	21 (%16,2)	42 (%19,8)	10 (%7,9)	0,014	NC > E
Çoklu odak (%)	45 (%9,6)	12 (%9,2)	8 (%3,8)	25 (%19,8)	<0,001	E>NC=DE

Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim (%)	73 (%15,6)	20 (%15,4)	31 (%14,6)	22 (%17,5)	0,783	
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi (%)	130 (%27,8)	39 (%30)	55 (%25,9)	36 (%28,6)	0,699	
Kaynak Kontrolü İhtiyacı Olanlar (%)	67 (%14,3)	24 (%18,5)	27 (%12,7)	16 (%12,7)	0,283	
Kaynak Kontrolü Yapılanlar (%)	57 (%85,1)	20 (%83,3)	23 (%85,2)	14 (%87,5)	0,936	
Kaynak Kontrol Zamanı, gün Medyan (IQR)	1 (1-3)	3 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,184	
Sepsis/ Septik Şok (%)	30 (%6,4)	4 (%3,1)	7 (%3,3)	19 (%15,1)	<0,001	E>DE=NC

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

En sık görülen enfeksiyon %35,9 (n=168) oranla akciğer enfeksiyonları olmuştur. Bunu sırasıyla üriner sistem enfeksiyonları (%32,5; n=152), intraabdominal enfeksiyonlar (%17,3; n=81) ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (%15,6; n=73) takip etmiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonları, eskalasyon grubunda (%14,3, n=18) , değişiklik yapılmayan gruba (%3,3, n=7) göre daha yüksek oranda saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Üriner sistem enfeksiyonları ise, de-eskalasyon grubunda değişiklik yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık gözlenmiştir (%37,7 vs % 26,4; p=0,039). Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, özellikle değişiklik yapılmayan grupta (%19,8, n=42) eskalasyon (%7,9, n=10) grubuna göre anlamlı şekilde daha sık görülmüştür (p=0,014) (Tablo 6.1.2).

Toplam 13 (%2,8) hasta, birden fazla enfeksiyon odağı nedeniyle antibiyotik tedavisi almaktaydı. Çoklu enfeksiyon odağı, eskalasyon grubunda (%25,8; n=19), değişiklik yapılmayan (%3,8; n=8) ve de-eskalasyon (%9,2; n=12) gruplarına kıyasla daha sık izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007) (Tablo 6.1.2).

İntrabdominal enfeksiyonlarda ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kültür alınma oranı (%33,3 ve %57,5) daha düşük iken; kan ve dolaşım sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarında kültür alınma oranı (%97,1 ve %97,4) daha yüksek bulunmuştur (p <0,05). Kan ve dolaşım sistemi ve üriner sistem enfeksiyonlarında kültürde anlamlı üreme oranları

(%90,9 ve %79,1) istatistiksel olarak daha yüksek saptanırken, akciğer enfeksiyonlarında (%52,6) ile daha düşük saptanmıştır ($p < 0,001$)

Kan ve dolaşım sistemi enfeksiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre antibiyoterapi süresi (medyan 14 (12-14) vs 11 (9-14)) ve hastane yatış süresi (medyan 14 (11-14) vs 10 (7-13)) daha uzun bulunmuştur. ($p < 0,001$). İntrabdominal veya deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan olanlarda, olmayanlara göre de-eskalasyon uygulamasının, daha geç yapıldığı görülmüştür (medyan 6 gün (5-7) vs 5 (4-6) , $p=0,037$)

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda diğer enfeksiyonlar göre daha fazla oranda polimikrobiyal üreme saptanmıştır (%9,5 vs %1,7, $p=0,018$)

Akciğer enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre klinik ve labotuvan yanıt oranı daha düşük (%88,7 vs %94,7; $p=0,027$ ve %88,7 vs %94,3; $p=0,045$) ve 90 günlük mortalite daha yüksek saptanmıştır (%18,6 vs %8,1 ; $p=0,001$). Diğer odaklar için tedavi sonuçlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır

Enfeksiyon bölgesine yönelik geçirilmiş cerrahi öyküsü, hastaların %27,8'inde ($n=130$) mevcuttu. Hastaların %15,6'sında ($n=73$) ise enfeksiyon bölgesinde yabancı cisim bulunmaktaydı. Kaynak kontrolü gereksinimi hastaların %14,3'ünde ($n=67$) mevcut olup, bu oran gruplar arasında benzerdi. Kaynak kontrolü gereken hastaların %85,1'ine ($n=57$) müdahale yapılmış ve kaynak kontrolü uygulanma günü medyan olarak 1. gün (IQR: 1–3 gün) olarak saptanmıştır (Tablo 6.1.2). İntraabdominal enfeksiyon (var: %69,1 vs yok: %30,9), bölgede geçirilmiş cerrahi hikayesi (var: %63,8 vs yok: %36,2) ve yabancı cismi (var: %61,6 vs yok: %38,4) olan hastalarda kaynak kontrol ihtiyacı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p < 0,001$). Kaynak kontrolü yapılan hastalarda, yapılmayanlar göre klinik yanıt (%96,5 vs %70; $p=0,021$) ve laboratuvar yanıt (%98,2 vs %70; $p=0,009$) daha yüksekti. Ancak mikrobiyolojik yanıt, mortalite, CDİ, direnç ve yan etki gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Kaynak kontrolü ihtiyacı olan hastalarda olmayanlara göre toplam antibiyoterapi süresi daha bulunmuştur (medyan 13 (IQR: 10-14) vs 11 (IQR: 9-14) , $p=0,001$) , ancak de-eskalasyon günü ve hastane yatış süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yabancı cisim olan hastalarda da benzer şekilde antibiyoterapi süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (medyan 12 (IQR: 10-14) vs 11 (IQR: 9-14) ; p=0,011) ; de-eskalasyon günü ve hastane yatış süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Toplamda 30 (%6,4) hastanın takibinde sepsis/septik şok gelişmiştir. Bu oran de-eskalasyon grubunda %3,1 (n=4) ve değişiklik yapılmayan grupta %3,3 (n=7) iken, eskalasyon grubunda diğer iki gruptan daha yüksek olup %15,1 (n=19) olarak saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 6.1.2).

Tablo 6.1.3. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Mikrobiyolojik Özellikler

	Total n=468	De-eskalasyon (DE) n=130 (%27,8)	Değişiklik yok (NC) n=212 (%45,3)	Eskalasyon (E) n=126 (%26,9)	P-değeri	Yorum
Kültür Alınanlar (%)	328(%70,1)	102 (%78,5)	132 (%62,3)	94 (%74,6)	0,003	DE>NC
Kültürde Anlamlı Üreme Olanlar ^a (%)	220(%67,1)	68 (%66,7)	78 (%59,1)	74 (%78,7)	0,008	E>NC
Polimikrobiyal ^a (%)	9 (%2,7)	2 (%2)	1 (%0,8)	6 (%6,4)	0,033	E>NC
ÇİD organizma ^a (%)	131(%39,9)	29 (%28,4)	49 (%37,1)	53 (%56,4)	<0,001	E>DE=NC
Mikroorganizma (%) ^a						
<i>Enterobacterales</i>	150 (%45,7)	49 (%48)	56 (%42,4)	45 (%47,9)	0,614	NC=E>DE
GSBL	69 (%46)	11 (%22,4)	30 (%53,6)	28 (%62,2)	<0,001	
CRE	22 (%14,7)	4 (%8,2)	8 (%14,3)	10 (%22,2)	0,156	
Kolistin dirençli	10 (%6,7)	1 (%2)	5 (%8,9)	4 (%8,9)	0,286	
<i>E.coli</i>	96 (%29,3)	33 (%32,4)	33 (%25)	30 (%31,9)	0,377	NC=E>DE
GSBL	52 (%54,2)	9 (%27,3)	24 (%72,7)	19 (%63,3)	<0,001	
CRE	5 (%5,2)	2 (%6,1)	1 (%3)	2 (%6,7)	0,781	
<i>K. pneumonia</i>	42 (%12,8)	9 (%8,8)	17 (%12,9)	16 (%17)	0,229	
GSBL	17 (%40,5)	2 (%22,2)	5 (%29,4)	10 (%62,5)	0,058	
CRE	15 (%35,7)	2 (%22,2)	6 (%35,3)	7 (%43,8)	0,559	
Kolistin R	9 (%20,9)	1 (%11,1)	5 (%29,4)	3 (%18,8)	0,527	
<i>A.Baumannii</i>	7 (%2,1)	0	3 (%2,3)	4 (%4,3)	0,116	
Sulbaktam R	4 (%57,1)	0	1 (%33,3)	3 (%75)	0,486	
CRAB	4 (%57,1)	0	1 (%33,3)	3 (%75)	0,486	
Kolistin R	1 (%14,3)	0	0	1 (%25)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	29 (%8,9)	6 (%5,9)	10 (%7,6)	13 (%14)	0,111	DE=E>NC
Kinolon R	28 (%96,6)	6 (%100)	9 (%90)	13 (%100)	0,374	
Karbapenem R	9 (%31)	3 (%50)	0	6 (%46,2)	0,032	
Kolistin R	1 (%3,4)	0	0	1 (%7,7)	0,529	
<i>S.aerus</i>	13 (%4)	7 (%6,9)	2 (%1,5)	4 (%4,3)	0,114	
MRSA	11 (%84,6)	5 (%71,4)	2 (%100)	4 (%100)	0,363	

^a :Kültür alınan 328 hasta üzerinden analiz yapılmıştır.

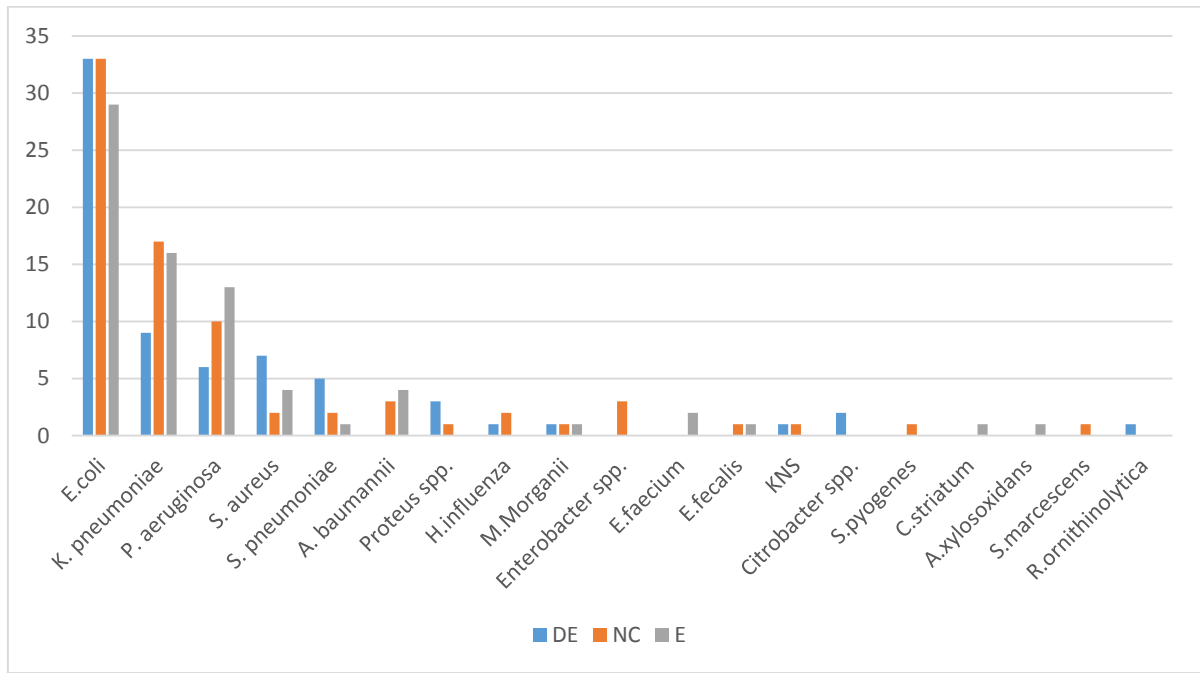
DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli , GSBL :Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz , CRE : Karbapenem Dirençli *Enterobacterales* , MRSA : Metisilin Dirençli *S.aerus*, IQR: Çeyrekler Arası Aralık, R:Dirençli

Hastaların %70,1 (n=328)'inde patojen tespiti için kültür alınmıştır. Kültür alınma günü tüm gruplarda medyan 1.gündür. De-eskalasyon grubunda kültür alınma oranı (%78,5; n=102), değişiklik yapılmayan gruba göre (%62,3; n=132) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir (p=0,003). Alınan kültürlerin %67,1'inde (n=220) anlamlı üreme olmuştur. Bu oran eskalasyon grubunda (%78,7; n=74), değişiklik yapılmayan gruba (%59,1; n=78) göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,008) (Tablo 6.1.3).

Kültür alınan hastaların %2,7'sinde (n=9) polimikrobiyal üreme saptanmıştır. Bu oran, eskalasyon grubunda (%6,4; n=6), değişiklik yapılmayan gruba kıyasla (%0,8; n=1) anlamlı derecede yüksektir (p=0,033) (Tablo 6.1.3).

Kültür alınan hastaların %39,9'unda (n=131) ÇİD mikroorganizma izole edilmiştir. Eskalasyon grubunda ÇİD mikroorganizma oranı %56,4 (n=53) olup de-eskalasyon grubuna (%28,4; n=29) ve değişiklik yapılmayan gruba (%37,1; n=49) göre anlamlı şekilde daha çoktur (p=0,001) (Tablo 6.1.3).

Malignite tanılı, yabancı cismi olan, kan ve dolaşım sistemi enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda daha ÇİD patojen ile enfeksiyon oranı daha yüksekti (p<0,05). ÇİD patojenle enfekte olan ve olmayan hastalar arasında tedavi yanıtı, mortalite ve direnç gelişimi açısından istatistiksel farklılık olmamakla beraber, antibiyotik ilişkili yan etki gelişimi ÇİD patojenlerle enfekte hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%9,2 vs %1; p<0,001). Ayrıca ÇİD mikroorganizma ile enfekte hastalarda hastane yatış süresi daha uzundu (medyan 12 gün (9-14) vs 10 gün (7-14) ; p=0,001). Antibiyoterapi süresi de ÇİD patojenlerle enfekte hastalarda daha yüksek iken bu fark istatistiksel anlamlı değildi (Medyan 12 gün (10-14) vs 11 gün (9-14) ; p=0,055).



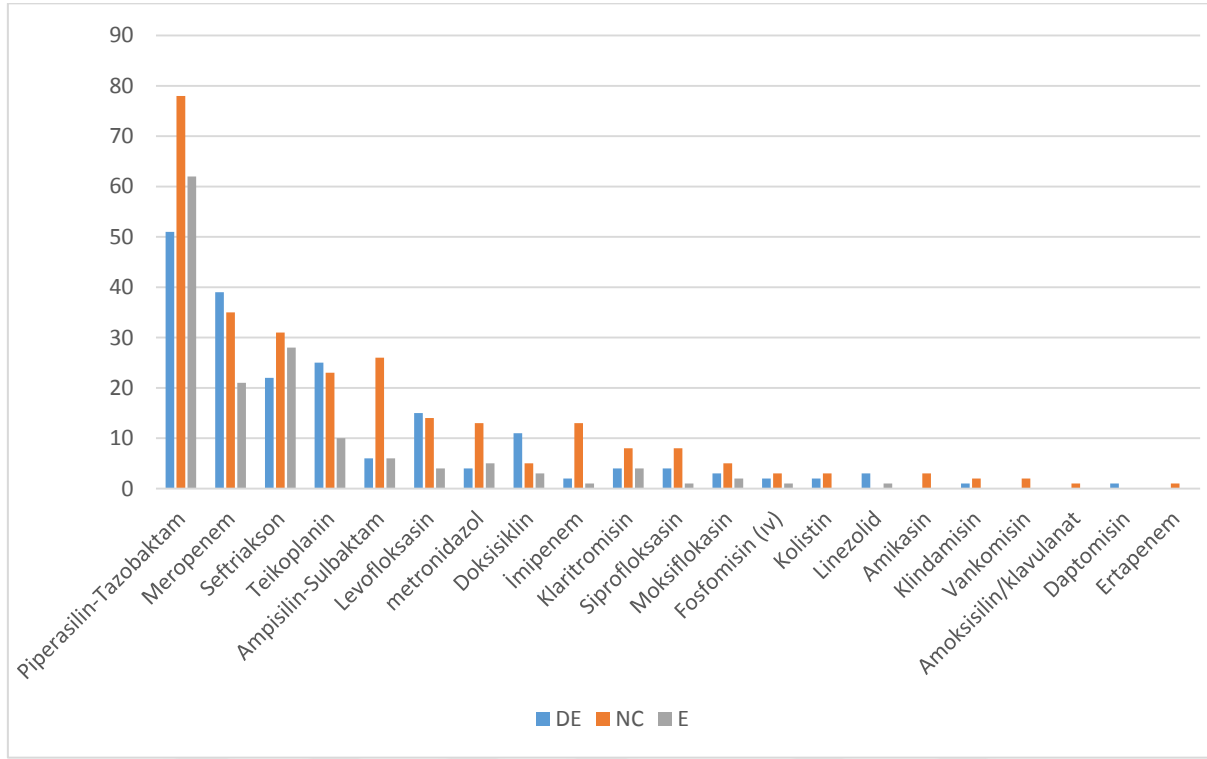
DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon KNS: Koagülaz Negatif Stafilokoklar

Şekil 6.1.2. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Etken Mikroorganizmaların Dağılımı

Enterobacterales ailesine ait bakteriler servis hastalarının %45,7'sinde izole edilmiştir. De-eskalasyon grubunda GSBL üreten suşlar diğer tedavi gruplarına göre daha az oranda saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 6.1.3). Servis hastalarında tedavi gruplarına göre etken mikroorganizmaların dağılımı Şekil 6.1.2'de verilmiştir. Kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizma *Escherichia coli* (%29,3, n=96) olmuştur. E.coli izolatlarının %54,2'si GSBL üreten, %5,2'si ise karbapenem dirençli suşlardan oluşmaktaydı. GSBL üreten suşlar, de-eskalasyon grubunda %27,3 ile belirgin düşüktü ($p = 0,001$). *Klebsiella pneumoniae* kültürlerin %12,8'inde izole edilmiş, ikinci en sık patojendi. Bu izolatların %40,5'i GSBL üretmekte, %35,7'si karbapenem dirençli ve %29,9'u kolistin dirençliydi. Direnç dağılımı gruplar arası benzer bulunmuştur ($p > 0,05$) (Tablo 6.1.3).

Pseudomonas aeruginosa kültür alınan hastaların %8,9'unda izole edilmiş ve bu izolatların %96,6'sı kinolonlara, %31'i karbapenemlere ve %3,4'ü kolistine dirençli bulunmuştur. De-eskalasyon ve eskalasyon grubunda *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci %50 ve %46,2 iken değişiklik yapılmayan gruptaki izolatlarının hepsi karbapenem duyarlıydı, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,032$). *Acinetobacter baumannii* sadece 7 hastada (%2,1) izole edilmiş olup, bu izolatlarda sulbaktam ve karbapenem direnci %57,1, kolistin direnci ise %14,3 oranında gözlenmiş ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *Staphylococcus aureus* ise 13 hastada (%4) izole edilmiştir ve bu izolatların büyük çoğunluğu (%84,6) MRSA olup, direnç oranları gruplar arasında benzerdi.

(p=0,114). Toplam 8 hastada (%2,4) *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiş olup bu izolatların büyük çoğunluğunun (%87,5; n=7) penisilin duyarlılığı azalmış suşlar olduğu gözlenmiştir (Tablo 6.1.3).



DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon

Şekil 6.1.3. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Tedavinin 1. Gününde Kullanılan Antibiyotikler

Hastaların %67,9'unda ampirik tedavide monoterapi, %32,1'inde ise kombinasyon tedavisi tercih edilmiştir. Ampirik olarak kombinasyon tedavisi de-eskalasyon grubunda (%49,2) diğer iki gruptan daha sık tercih edilmiştir (p<0,001).

Ampirik tedavide en sık tercih edilen ajanlar piperasilin-tazobaktam (%40,8; n=191), meropenem (%20,3; n=95) ve seftriakson (%17,3; n=81) olmuştur (Şekil 6.1.3). Ampirik tedavide meropenem kullanımı de-eskalasyon grubunda (%30) anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0,005). Benzer şekilde, levofloksasin (%11,5 vs. %3,2; p=0,031) ve teikoplanin (%19,2 vs. %7,9; p=0,015) de-eskalasyon grubunda ampirik tedavide eskalasyon grubuna kıyasla daha fazla kullanılmıştır. Doksisisiklin, de-eskalasyon grubunda, değişiklik yapılmayan gruba ampirik tedavide daha çok tercih edilmiş (p=0,011) ve ampirik tedavide hep kombinasyon içinde kullanılmıştır. Buna karşılık, imipenem ve ampisilin sulbaktam değişiklik yapılmayan grupta (%6,1) daha yüksek oranda tercih edilmiştir (p=0,013). Diğer antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımı gruplar arası benzer bulunmuştur.

Tablo 6.1.4. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Hastane Yatış ve Antibiyotik Kullanım Süreleri

	TOTAL N=468	De-eskalasyon (DE) n=130 (%27,8)	Değişiklik yok (NC) n=212 (%45,3)	Eskalasyon (E) n=126 (%26,9)	P-değeri	Yorum
Toplam Tedavi Günü (LOT) Medyan (IQR)	11 (9-14)	12 (10-14)	10 (8-13)	13 (11-14)	<0,001	DE=E>NC
Toplam Hastane Yatış Günü Medyan (IQR)	10 (7-14)	8 (6-12)	10 (7-13)	13 (10-14)	<0,001	E>NC>DE

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, LOT: Toplam Tedavi Günü, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

LOT medyan olarak 11 (IQR:9–14) gündü. Değişiklik yapılmayan grupta bu süre (medyan 10 gün) diğer gruplardan daha kısa bulunmuştur ($p<0,001$). Toplam hastane yatış süresine bakıldığında de-eskalasyon grubunda medyan yatış süresi 8 gün olup, değişiklik yapılmayan (10 gün) ve eskalasyon (13 gün) gruplarına kıyasla daha kısadır ($p<0,001$).

De-eskalasyonun medyan 5 (IQR: 4–7) olarak günde uygulanmıştır. Yapılan alt analizlerde; de-eskalasyon ≥ 5 . gün yapılan hastalarda, erken de-eskale edilenlere kıyasla LOT (medyan 13 vs 10 gün) ve DOT (medyan 15 vs 13 gün) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p\leq 0,001$). Buna karşın, hastane yatış süresinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. De-eskalasyon zamanı ile tedavi yanıtları (klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik), mortalite ve istenmeyen etkiler (CDİ, advers ilaç reaksiyonu, akut böbrek hasarı ve direnç gelişimi) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.1.4).

Tablo 6.1.5. Ampirik Tedavinin Başlangıç Yerine Göre Antibiyotik Kullanım Parametreleri

	Dahili Servis	Cerrahi Servis	Yoğun Bakım	p-değeri
Total ASİ / LOT* Medyan(IQR)	9,45 (7,29-11,73)	9,07 (7,23-11,58)	13,13 (10-16)	<0,001
DOT Medyan(IQR)	14 (10-18)	14 (11-19)	18 (12-24)	<0,001
LOT Medyan(IQR)	11 (9-14)	12 (10-14)	11 (9-13)	<0,041

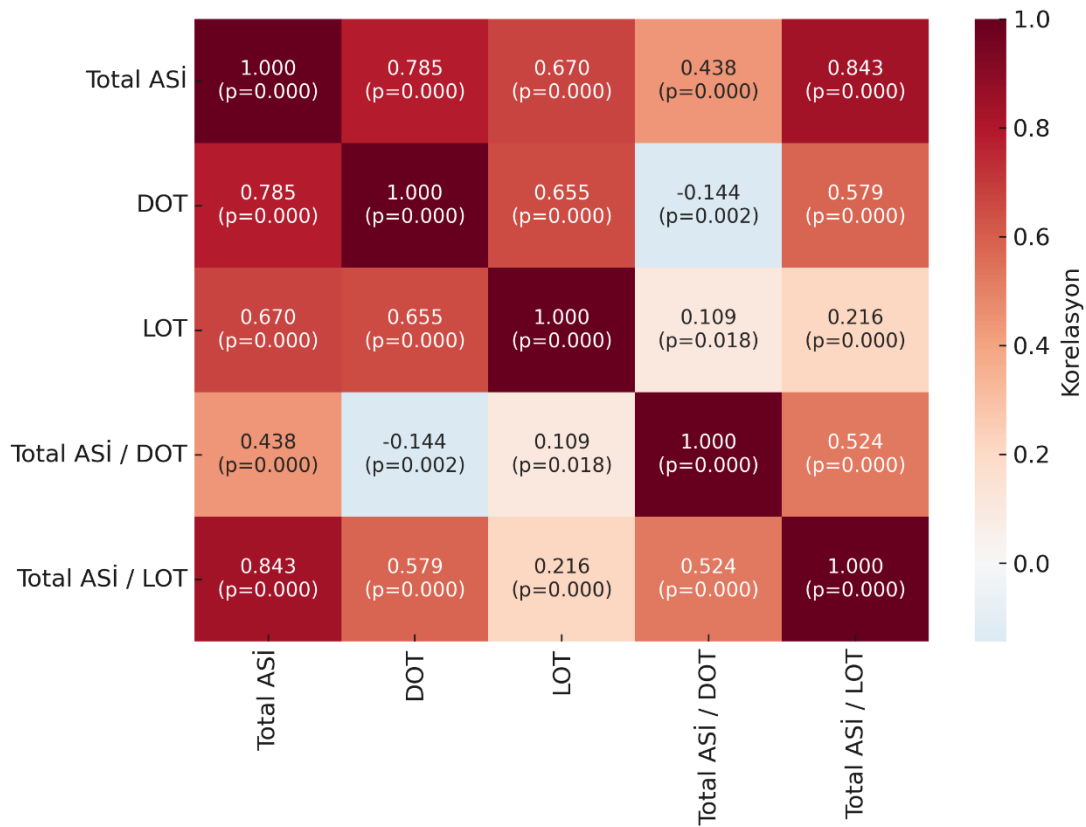
ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı, LOT: Toplam Tedavi Günü, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

*Spektrum kategorileri: Dar spektrumlu antibiyotikler (ASİ 0), Orta spektrumlu antibiyotikler (ASİ = 7-8), Geniş spektrumlu antibiyotikler (ASİ > 8)

Ampirik antibiyoterapinin başlandığı yere göre antimikrobiyal kullanım ölçütleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir (Tablo 6.1.5). DOT, yoğun bakım ünitesinde, servis hastalarına göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

LOT açısından bakıldığında ise cerrahi serviste tedavi süresi diğer kliniklere göre biraz daha uzun (medyan 12 vs 11 gün) görünmektedir fark daha küçük olmakla birlikte yine de anlamlıdır ($p = 0,041$).

Total ASİ/LOT medyan değeri tüm ünitelerde >8 olup, yoğun bakımda servislere göre belirgin şekilde daha yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Bu durum YBÜ'ler başta olmak üzere tüm ünitelerde, tedavide ASİ spektrum kategorisi geniş olan antibiyotiklerin tercih edildiğini ortaya koymaktadır.



ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı, LOT: Toplam Tedavi Günü

Şekil 6.1.4. Servis Hastalarında Total ASİ ve Diğer Antibiyotik Kullanım Ölçütlerinin Spearman's Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi ve Isı Haritası İle Gösterimi

Yürütülen korelasyon analizi kapsamında, değişkenler arasındaki sıralı ilişkiler Spearman'ın rho katsayısı ile değerlendirilmiş ve sonuçlar bir ısı haritası aracılığıyla görselleştirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, Total ASİ ile DOT arasında ($\rho = 0,785$; $p < 0,001$) ve Total / LOT oranı arasında ($\rho = 0,843$; $p < 0,001$) kuvvetli, pozitif ve anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Total ASİ ile Total ASİ / DOT arasındaki ilişki ise ($\rho = 0,438$; $p < 0,001$) orta düzeyde pozitif ve anlamlıdır (Şekil 6.1.4).

Tablo 6.1.6. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Sırası/Sonrasında, Klinik ve Laboratuvar Yanıt, Toksik ve Alerjik Yan Etkiler, Direnç Gelişimi Ve Mortalitenin Değerlendirilmesi

	TOTAL N=468	De-eskalasyon (DE) n=130 (%27,8)	Değişiklik yok (NC) n=212 (%45,3)	Eskalasyon (E) n=126 (%26,9)	P-değeri	Yorum
Klinik yanıt (%)	433 (%92,5)	129 (%99,2)	197 (%92,9)	107 (%84,9)	<0,001	DE>NC=E
YBU'a devir(%)	28 (%6)	4 (%3,1)	9 (%4,3)	15 (%11,9)	0,004	E>DE=NC
Laboratuvar yanıt (%)	431 (%92,3)	128 (%98,5)	195 (%92,4)	108 (%85,7)	0,001	DE>NC=E
Mikrobiyolojik yanıt (%) ^a	91 (%90,1)	27 (%100)	30 (%90,9)	34 (%82,9)	0,069	
CDI (%)	7 (%1,5)	0	5 (%2,4)	2 (%1,6)	0,217	
Alerjik Reaksiyon (%)	2 (%0,4)	2 (%1,5)	0	0	0,073	
Total Yan Etki (%)	71 (%15,2)	8 (%6,2)	25 (%11,8)	38 (%30,2)	<0,001	E>DE=NC
ABH (%)	61 (%13)	7 (%5,4)	22 (%10,4)	32 (%25,4)	<0,001	E>DE=NC
Direnç Gelişimi (%)						
30 günde ^b	23 (%6,3)	8 (%7,4)	12 (%7,4)	3 (%3,2)	0,351	
60 günde ^c	34 (%9,7)	10 (%9,4)	18 (%11,2)	6 (%7,1)	0,585	
90 günde ^d	45 (%12,9)	12 (%11,3)	23 (%14,4)	10 (%11,9)	0,733	
Total Mortalite (%)						
30 günlük	45 (%9,7)	1 (%0,8)	17 (%8,1)	27 (%21,6)	<0,001	E>NC>DE
60 günlük	55 (%11,9)	3 (%2,3)	20 (%9,5)	32 (%25,6)	<0,001	
90 günlük	55 (%11,9)	3 (%2,3)	20 (%9,5)	32 (%25,6)	<0,001	

^a: Mikrobiyolojik yanıt , tedavi sırasında veya bitiminde kontrol kültür alınan 101 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^b = 30.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 30 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 364 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^c = 60.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 60 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 350 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^d=90.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 90 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 350 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CDI: *Clostridioides Difficile* Enfeksiyonu, ABH: Akut Böbrek Hasarı

6.1.1. Servis Hastalarında Klinik, Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Yanıt

Çalışmaya dâhil edilen servis hastalarının büyük çoğunluğunda klinik açıdan iyileşme gözlenmiştir. Bu oran, de-eskalasyon grubunda %99,2 (n=129) gibi oldukça yüksek bir düzeydeyken, değişiklik yapılmayan grupta %92,9 (n=197) ve eskalasyon grubunda %84,9 (n=107) olarak saptanmıştır. Benzer şekilde laboratuvar parametrelerinde iyileşme oranı servis hastalarında %92,3 (n=431) olarak oldukça yüksekti. De-eskalasyon grubunda bu oran %98,5 (n=128) ile en yüksek düzeydeyken, değişiklik yapılmayan grupta %92,4 (n=195) ve eskalasyon grubunda %85,7 (n=108) düzeyinde kalmıştır (p=0,001). Bu bulgular, de-eskalasyon uygulanan hastalarda hem klinik hem de biyokimyasal iyileşmenin istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha başarılı olduğunu göstermektedir (Tablo 6.1.6).

Tedavi sırasında veya bitiminde kontrol kültürü alınan hastalarda (%21,6; n=101), mikrobiyolojik yanıt değerlendirilmiştir. Kültür alınan bu hastaların %90,1'inde mikrobiyolojik eradikasyon sağlanmıştır. De-eskalasyon grubunda tüm hastalarda (%100; n=27) eradikasyon elde edilirken, değişiklik yapılmayan grupta bu oran %90,9 (n=30), eskalasyon grubunda ise %82,9 (n=34) olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıkta anlamlılığa yakın bir eğilim izlenmiş, ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,069) (Tablo 6.1.6).

6.1.2 Servis Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Devir

Hastaların %6'sı (n=28) antibiyoterapi başladıktan >48 saat sonra yoğun bakım ünitesine devredilmiştir (Tablo 13). De-eskalasyon grubunda bu oran %3,1 (n=4) ve değişiklik yapılmayan grupta %4,3 (n=9) olup eskalasyon grubunda (%11,9; n=15) diğer gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 6.1.6).

Tablo 6.1.7. Servis Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş ile İlişkili Faktörlerin Fine & Gray Analizi İle Değerlendirilmesi

Değişken	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Erkek cinsiyet	1,95 (0,89–4,26)	0,096		
Yas ≥65	2,36 (1,01-1,98)	0,047		
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı	1,17 (0,56–2,45)	0,68		
Son 3 Ayda Hastane Yatışı	2,11 (1,01–4,42)	0,048		
Son 3 Ayda YBÜ Yatışı	2,33 (0,95–5,68)	0,064		
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi	1,26 (0,44–3,61)	0,66		

Değişken	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	HR (95% GA)	p değeri	HR (95% GA)	p değeri
Yatış yeri				
Dahiliye	1			
Cerrahi	0,55 (0,20 – 1,52)	0,25		
Acil	1,62 (0,71 – 3,69)	0,26		
DM	0,92 (0,42–2,01)	0,83		
HT	1,00 (0,48–2,09)	0,99		
KBH	0,64 (0,20–2,11)	0,47		
Kronik Akciğer Hastalığı	2,89 (1,37–6,09)	0,005		
Kronik Karaciğer Hastalığı	0,77 (0,10–5,63)	0,79		
ASKH	2,19 (1,05–4,57)	0,037		
SVH	1,55 (0,47–5,05)	0,47		
Romatolojik Hastalık	1,21 (0,56–2,60)	0,63		
Solid Organ Malignitesi	1,32 (0,46–3,75)	0,61		
SOT	1,14 (0,16–8,44)	0,89		
CCI>4	1,34 (1,46-9,98)	0,006		
Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim	0,20 (0,03–1,44)	0,11		
Bölgede Cerrahi Öyküsü	0,093 (0,01–0,68)	0,020		
Kaynak Kontrolü İhtiyacı	0,45 (0,11–1,85)	0,27		
İntraabdominal Enfeksiyon	0,17 (0,02–1,25)	0,082		
Kan Dolaşım Enfeksiyonu	0,47 (0,06–3,45)	0,46		
Pulmoner Enfeksiyon	6,84 (2,79–16,8)	<0,001	4,17 (1,62 – 10,72)	0,003
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,16 (0,54–2,50)	0,70		
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0,20 (0,03–1,43)	0,11		
Çoklu Enfeksiyon Odağı	2,63 (1,09–6,37)	0,032		
Kültür Alınma Günü	1,50 (1,26–1,79)	<0,001		
Kültürde Anlamlı Üreme	0,56 (0,26–1,20)	0,14		
Polimikrobiyal Üreme	3,14 (0,78–12,7)	0,11		
ÇİD Mikroorganizma Üremesi	0,79 (0,36–1,77)	0,004		
Sepsis / Septik Şok	23,4 (11,3–48,5)	<0,001	16,45 (7,37 – 36,74)	<0,001
Tedavi Grupları				
De-eskalasyon	1			
Değişiklik Yok	1,40 (0,43–4,52)	0,570		
Eskalasyon	3,95 (1,33–11,76)	0,014		
De-eskalasyon Günü	0,89 (0,62–1,30)	0,57		

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, HR: Tehlike Oranı GA: Güven Aralığı

Servisten yoğun bakım ünitesine devir ile ilişkili faktörler tek değişkenli Fine & Gray analizi ile değerlendirildiğinde; yaş ≥ 65 , son 3 ayda hastane yatışı, kronik akciğer hastalığı, ASKH, CCI >4 , pulmoner enfeksiyon, çoklu enfeksiyon odağı, kültür alınma günündeki gecikme ve septik şok varlığı YBÜ'ye devir riskini anlamlı olarak artıran etmenler olarak belirlendi (Tablo 6.1.7).

Tedavi gruplarında; de-eskalasyon grubuna kıyasla, eskalasyon yapılan hastalarda servisten YBÜ'ye geçiş riski anlamlı düzeyde artmış olarak bulunmuştur (HR: 3,95; %95 GA: 1,33–11,76; $p=0,014$). Değişiklik yapılmayan grupta ise de-eskalasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 6.1.7).

Çok değişkenli analizde ise pulmoner enfeksiyon (HR: 4,17; GA %95: 1,62–10,72; $p=0,003$) ve sepsis/septik şok varlığı (HR: 16,45; GA %95: 7,37–36,74; $p<0,001$) servisten yoğun bakım ünitesine gidiş için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 6.1.7).

6.1.3. Servis Hastlarında *Clostridioides Difficile* Enfeksiyonu Gelişimi

CDİ toplamda yalnızca 7 (%1,5) hastada bildirilmiştir. De-eskalasyon grubunda CDİ hiç görülmez iken değişiklik yapılmayan grupta 5 (%2,4) hastada, eskalasyon grubunda 2 (%1,6) hastada görülmüş, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,217$). CDİ hafif klinik ile seyretmiş olup hiçbir hastada rekürrent enfeksiyon ya da komplikasyon görülmemiştir (Tablo 6.1.6).

6.1.4. Servis Hastlarında Antibiyoterapi İlişkili Alerjik Reaksiyon Gelişimi

Alerjik reaksiyonlar sadece 2 (% 0,4) hastada ve sadece de-eskalasyon grubunda gözlenmiştir. (Tablo 6.1.6). Bu iki hastada alerjik reaksiyonlar, de-eskalasyon tedavisinin ardından ortaya çıkmıştır. Bir hastada meropenem kullanımına bağlı yaygın deri döküntüsü, diğerinde ise seftazidim ile ürtikeryal lezyonlar gözlenmiştir. Ancak gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,073$).

6.1.5. Servis Hastlarında Antibiyotik İlişkili Yan Etki ve Akut Böbrek Hasarı Gelişimi

Tüm advers olaylar göz önüne alındığında, servis hastalarında genel yan etki oranı %15,2 ($n=71$) olarak saptanmıştır (Tablo 6.1.6). Tüm gruplarda en sık görülen yan etki ABH olup hastaların %13'ünde ($n=61$) raporlanmıştır. Üç hastada antibiyotik ilişkili karaciğer fonksiyon

testlerinde bozulma (meropenem ve tigesiklin ile), üç hastada elektrolit bozukluğu (fosfomisin ile hipokalemi ve hipernatremi) , iki hastada nörolojik yan etki (kolistin ve vankomisin ile), iki hastada EKG değişikliği (levofloksasin ile QTc uzaması) görülmüştür. Antibiyotik ilişkili yan etkiler eskalasyon grubunda %30,2 (n=38) ile anlamlı olarak iki gruptan daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Sadece ABH açısından değerlendirildiğinde ise benzer şekilde eskalasyon grubunda ABH sıklığı %25,4 (n=32) olup, bu oran de-eskalasyon (%5,4; n=7) ve değişiklik yapılmayan (%10,4; n=22) gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 6.1.6).

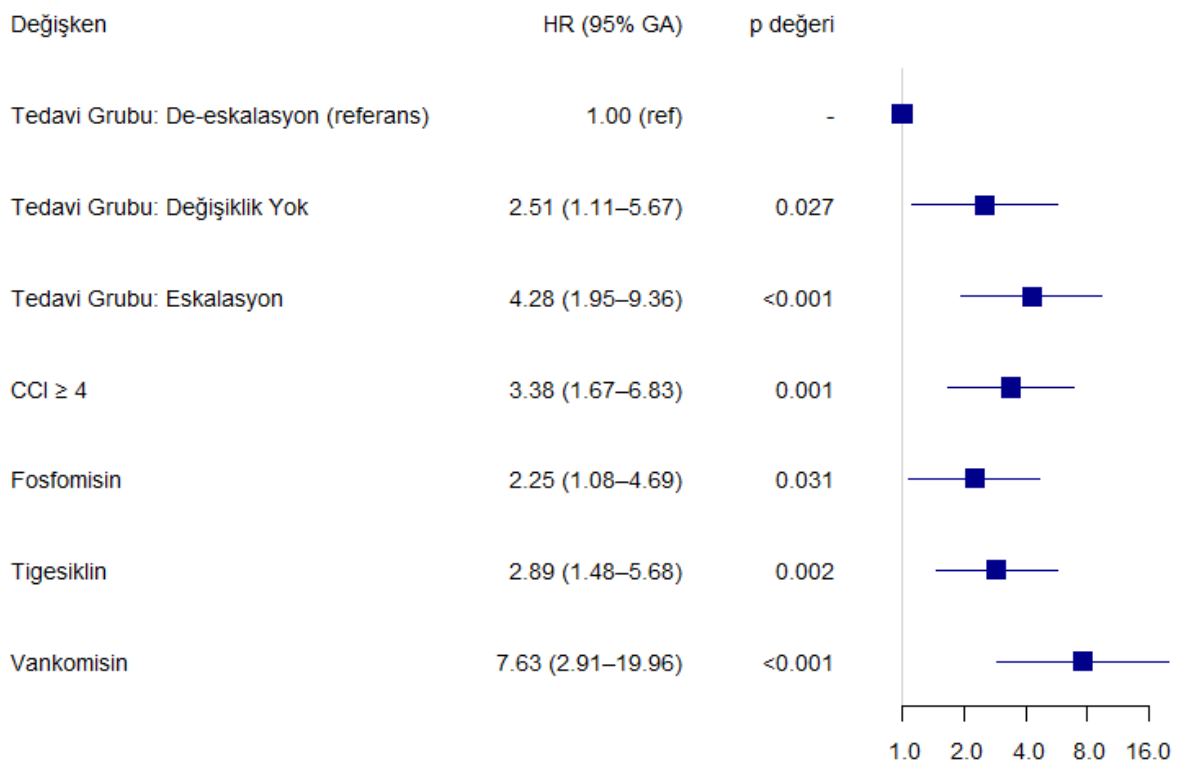
Tablo 6.1.8. Servis Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Analizi

Değişken	HR (%95 GA)	p değeri
Erkek cinsiyet	1,07 (0,68-1,70)	0,77
Yaş ≥70	2,23 (1,38-3,59)	<0,001
Antibiyotik Alerjisi	0,68 (0,17-2,73)	0,59
DM	1,32 (0,82-2,11)	0,25
HT	1,33 (0,84-2,12)	0,23
KBH	1,37 (0,77-2,46)	0,29
Kronik Akciğer Hastalığı	1,49 (0,87-2,55)	0,15
Kronik Karaciğer Hastalığı	1,60 (0,65-3,97)	0,31
ASKH	1,82 (1,15-2,89)	0,01
SVH	1,67 (0,83-3,34)	0,15
Solid Organ Malignitesi	1,24 (0,77-1,99)	0,37
Romatolojik Hastalık	1,58 (0,83-3,02)	0,17
SOT	0,38 (0,06-2,48)	0,31
CCI ≥4	3,41 (1,70-6,84)	<0,001
Enfeksiyon Bölgesinde Yabancı Cisim	0,81 (0,41-1,57)	0,53
Enfeksiyon Bölgesinde Geçirilmiş Cerrahi	1,00 (0,60-1,66)	1,00
Kaynak Kontrol İhtiyacı	0,474 (0,202-1,11)	0,086
Kaynak Kontrolü Yapılması	0,886 (0,105-7,5)	0,91
İntraabdominal Enfeksiyon	0,76 (0,39-1,47)	0,41
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	1,23 (0,56-2,69)	0,60
Pulmoner Enfeksiyon	1,27 (0,79-2,03)	0,32
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,38 (0,86-2,21)	0,18
Deri Ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0,81 (0,42-1,58)	0,54
Çoklu Enfeksiyon Odağı	1,8 (0,97-3,34)	0,062
Kültür Alınması	1,13 (0,67-1,9)	0,65
Kültür Alınma Günü	1,25 (1,06-1,49)	0,009
Polimikrobiyal Üreme	1,19 (0,31-4,61)	0,80
ÇİD Mikroorganizma	2,17 (1,26-3,74)	0,005

Değişken	HR (%95 GA)	p değeri
Septik Şok	3,69 (2,13-6,41)	<0,001
Toplam Hastane Yatış Günü	1,06 (1,02-1,10)	0,005
Toplam Hastane Yatış Günü ≥10	2,01 (1,18-3,43)	0,010
Total ASI	1,01 (1,01-1,01)	<0,001
DOT	1,07 (1,04-1,09)	<0,001
LOT	1,08 (0,96-1,21)	0,18
Total ASI /DOT	1,13 (1,03-1,22)	0,006
Total ASI /LOT	1,17 (1,12-1,23)	<0,001
Total ASI /LOT≥10	2,73 (1,67-4,47)	<0,001
Tedavi Grupları		
De-Eskalasyon	1	
Değişiklik Yok	2,19 (0,98-4,89)	0,056
Eskalasyon	5,02 (2,34-10,76)	<0,001
De-Eskalasyon Günü	1,02 (0,76-1,35)	0,91
Antibiyotikler		
Amikasin	0,93 (0,13-6,7)	0,94
Amoksisilin-Klavulanat	0,38 (0,12-1,23)	0,11
Ampisilin-Sulbaktam	0,78 (0,34-1,76)	0,54
Siprofloksasin	1,19 (0,52-2,72)	0,68
Daptomisin	1,02 (0,15-6,92)	0,99
Doksisiklin	2,32 (1,06-5,11)	0,036
Fosfomisin	4,38 (2,35-8,17)	<0,001
Gentamisin	3,08 (0,61-15,7)	0,17
Klaritromisin	0,67 (0,17-2,62)	0,56
Kolistin	3,39 (1,79-6,43)	<0,001
Levofloksasin	0,66 (0,27-1,58)	0,35
Linezolid	2,87 (1,04-7,95)	0,042
Meropenem	1,76 (1,11-2,8)	0,016
Metronidazol	0,42 (0,10-1,77)	0,24
Moksifloksasin	0,48 (0,12-1,95)	0,30
Piperasilin-Tazobaktam	1,64 (1,03-2,63)	0,038
Sefiksim	0,25 (0,06-1,00)	0,05
Seftazidim-Avibaktam	5,00 (1,57-16,0)	0,006
Seftriakson	0,40 (0,18-0,92)	0,03
Teikoplanin	1,51 (0,89-2,57)	0,13
Tigesiklin	12,6 (9,09-17,4)	<0,001
TMP-SMX	1,85 (0,71-4,84)	0,21
Vankomisin	5,07 (1,39-18,5)	0,014

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, ÇİD: Çoklu İlaç Dirençli, YBU: Yoğun Bakım Ünitesi, ASI: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT:Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam Tedavi Günü, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol, HR :Tehlike Oranı GA: Güven Aralığı

Tedavi sürecinde gelişen yan etkilerin belirleyicilerini değerlendirmek amacıyla; hastaların demografik özellikleri, uygulanan tedavi stratejileri ve kullanılan antibiyotik ajanlara göre yan etki gelişme riski Fine & Gray regresyon analizi ile incelenmiştir. Tek değişkenli analiz sonucunda; yaş ≥ 70 olması, ASKH varlığı, ÇİD mikroorganizma üremesi, septik şok varlığı ve yoğun bakıma devir yan etki gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı bulunmuştur. Hastane yatışındaki her bir günlük uzama yan etki riskini %6 oranında artırmakta olup; kültür alınmadaki her bir günlük gecikmenin riski %25 oranında arttığı görülmüştür (Tablo 6.1.8). Ancak bu değişkenler, çok değişkenli Fine & Gray regresyon analizinde bağımsız olarak anlamlı bulunmamış ve nihai modele dâhil edilmemiştir.

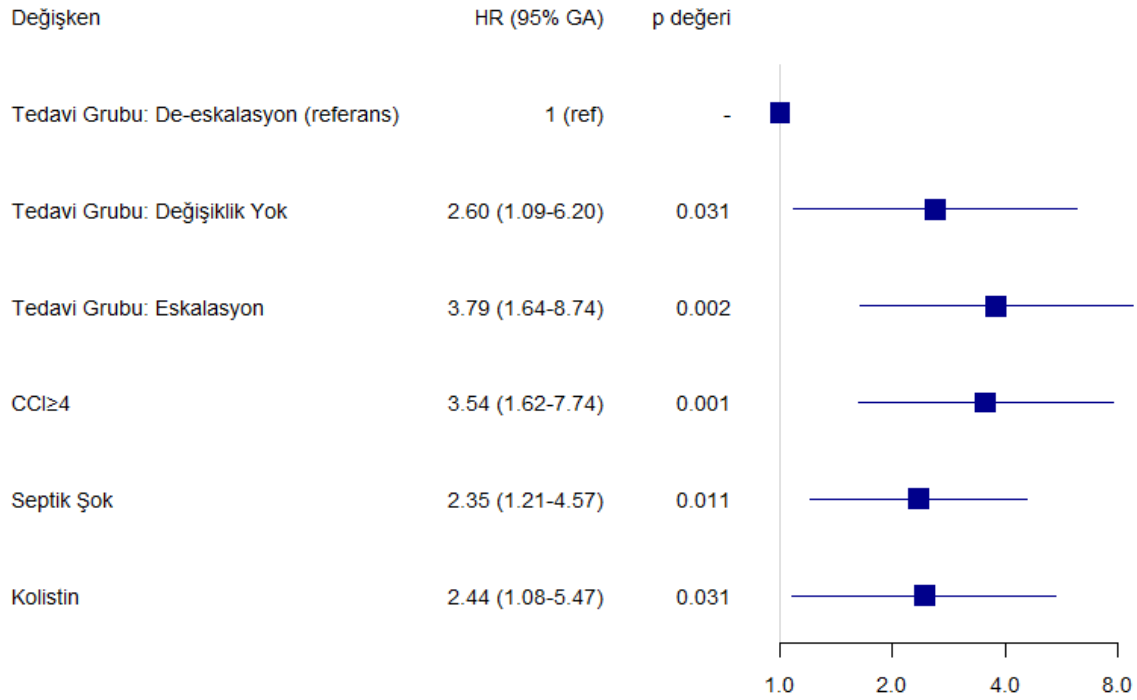


CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, HR :Tehlike Oranı GA: Güven Aralığı

Şekil 6.1.5. Servis Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi

Yan etki gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirildiği tek değişkenli analizlerde de-eskalasyonun koruyucu yöndeki etkisi anlamlı bulunmuş olup (Tablo 6.1.8), çok değişkenli Fine & Gray regresyon analizinde de anlamlı etkisi devam etmiştir (Şekil 6.1.5). Değişiklik yapılmayan grupta, de-eskalasyon grubuna kıyasla yan etki gelişme riski 2,5 kat (HR: 2,51; GA %95: 1,11–5,67; p=0,026), eskalasyon grubunda ise 4,3 kat (HR: 4,28; GA %95: 1,95–9,36; p<0,001) yüksek bulunmuştur. Ayrıca CCI ≥ 4 olması (HR: 3,38; GA %95: 1,67–6,83; p<0,001) yan etki gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüydü. Fosfomisin, tigesiklin ve vankomisin

kullanımı, antibiyoterapi kaynaklı yan etki riskinde bağımsız artış ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 6.1.5).



CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, HR: Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı

Şekil 6.1.6. Servis Hastalarında Akut Böbrek Hasarı Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyonu Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi

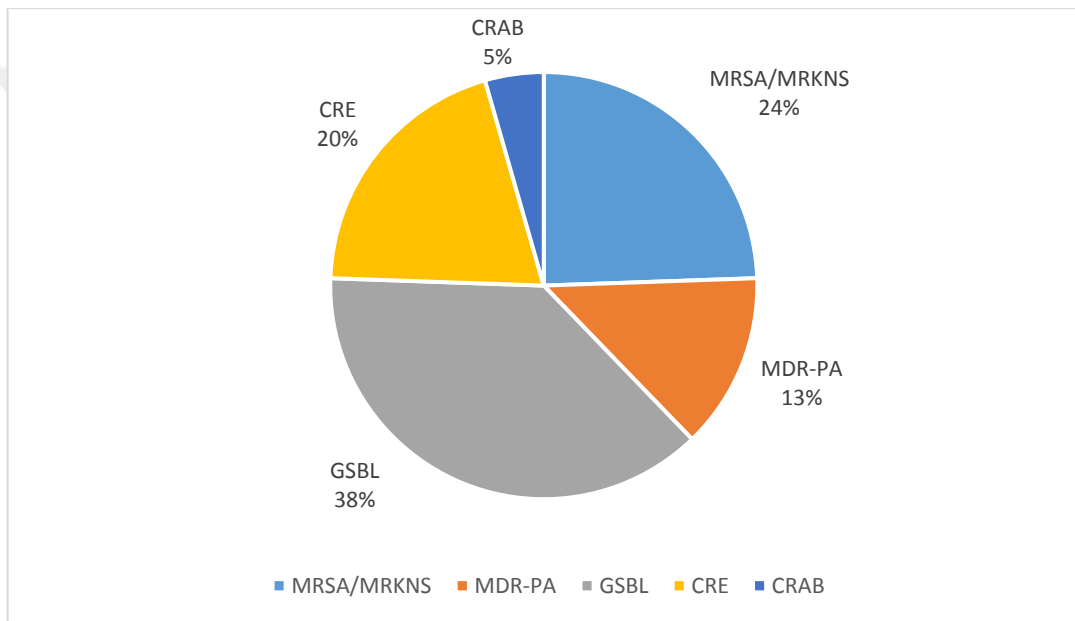
ABH gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli Fine & Gray regresyon analizinde, de-eskalasyon grubuna kıyasla ABH gelişme riski antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmayan hastalarda 2,6 kat (HR: 2,60; %95 GA: 1,09–6,20; p=0,031) ve eskalasyon grubunda ise yaklaşık 3,8 kat yüksek bulunmuştur (HR: 3,79; %95 GA: 1,64–8,74; p=0,002). ABH gelişme riski CCI $\geq$ 4 olan hastalarda yaklaşık 3,5 kat (HR: 3,54; %95 GA: 1,62–7,74; p=0,0015) ve klinik tablonun ciddiyetini yansıtan septik şok varlığında 2,35 kat (HR: 2,35; %95 GA: 1,21–4,57; p=0,012) yüksekti. Ayrıca, kolistin kullanımı da ABH gelişimi açısından anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (HR: 2,44; %95 GA: 1,08–5,47; p=0,031) (Şekil 6.1.6).

6.1.6. Servis Hastalarında Antimikrobiyal Direnç Gelişimi

Direnç gelişimi oranları, takip süresine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İlk 30 gün içinde toplam direnç gelişimi %6,3 (n=23) olup; bu oran de-

eskalasyon grubunda %7,4 (n=8), değişiklik yapılmayan grupta %7,4 (n=12) ve eskalasyon grubunda %3,2 (n=3) olarak izlendi (p=0,351). Takip süresi 60 güne uzatıldığında, direnç gelişim oranı toplamda %9,7'ye (n=34) yükseldi. Bu süre zarfında, de-eskalasyon grubunda %9,4 (n=10), değişiklik yapılmayan grupta %11,2 (n=18) ve eskalasyon grubunda %7,1 (n=6) oranında direnç gelişimi izlendi (p=0,585). Benzer şekilde, 90 günlük takipte direnç gelişim oranı %12,9 (n=45) olup, de-eskalasyon grubunda %11,3 (n=12), değişiklik yapılmayan grupta %14,4 (n=23) ve eskalasyon grubunda %11,9 (n=10) olarak kaydedildi (Tablo 6.1.6).

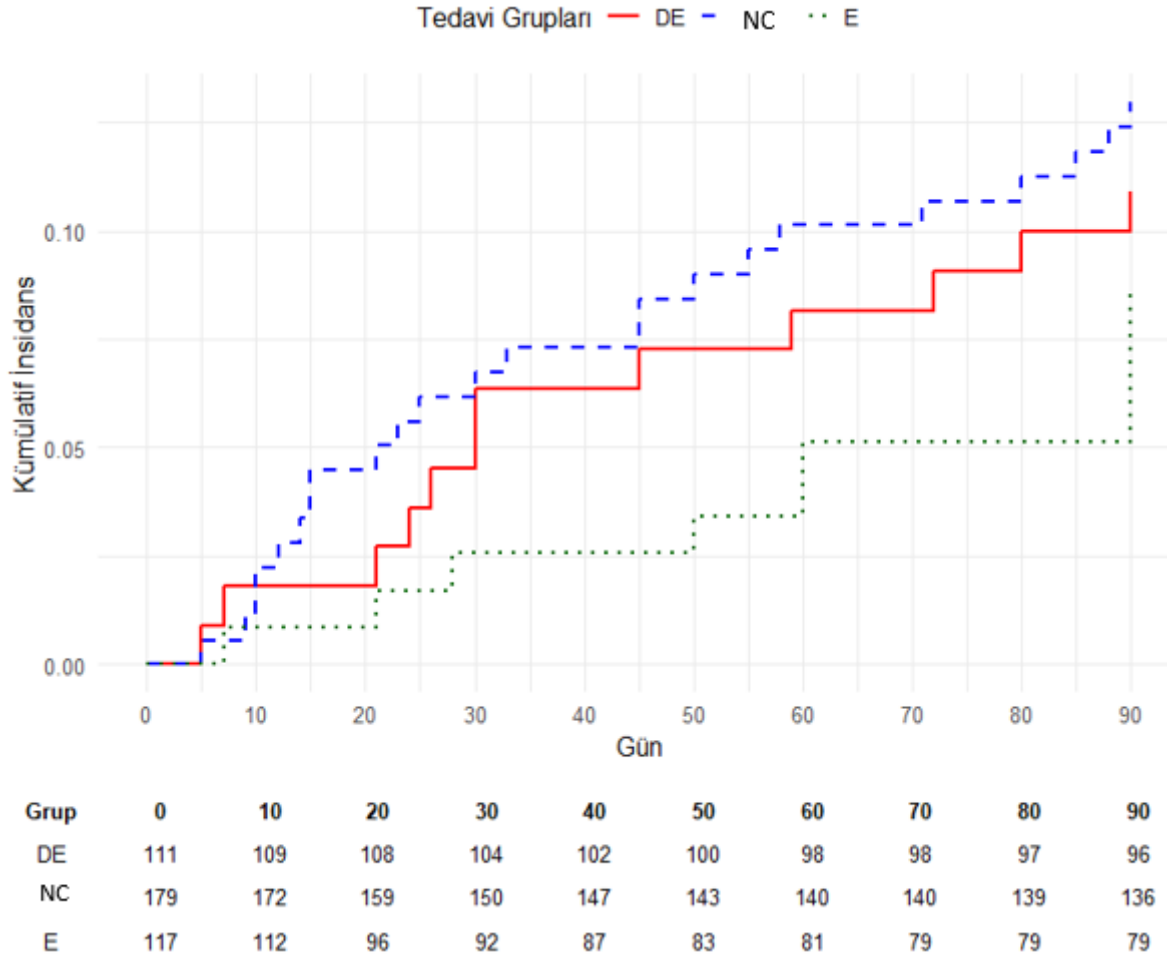
Tedavi sonrası 90 günlük takip sürecinde, en sık karşılaşılan yeni gelişimli direnç mekanizması %38 oranında GSBL üretimi idi.



MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* ,MRKNS: Metisiline Dirençli Koagülaz-Negatif *Staphylococcus* ,MDR-PA: Çok İlaça Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ,GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz ,CRE: Karbapenem Dirençli *Enterobacterales*, CRAB: Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii*

Şekil 6.1.7. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Sonrası 90 Günde Gelişen Yeni Direnç Oranları

De-eskalasyon grubu referans alınarak yapılan analizde, tedavi değişikliği yapılmayan grupta direnç gelişme riski artmış olsa da (HR: 1,35; %95 GA: 0,66–2,77; p=0,41), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde, eskalasyon grubunda direnç gelişimi riski düşük bulunmuş (HR: 0,83; %95 GA: 0,36–1,94; p=0,67), ancak anlamlılık eşiğine ulaşmamıştır. Kümülatif insidans fonksiyonu grafiğinde, direnç gelişimi en fazla değişiklik yapılmayan grupta gözlenmiş, en az ise eskalasyon uygulanan grupta izlenmiştir ancak gruplar arası farklılık istatistiksel anlamlı değildi (Şekil 6.1.8 ve Tablo 6.1.9).



DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon

Şekil 6.1.8. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre 90 Gün İçinde Antibiyotik Direnci Gelişiminin Kümülatif İnsidansı

Servis hastalarında antimikrobiyal tedavi sonrası yeni direnç gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirildiği tek değişkenli Fine & Gray regresyon analizinde solid organ malignitesi, enfeksiyon yerinde yabancı cisim varlığı, üriner sistem enfeksiyonu ve hastanede kalış süresinin uzamasının antimikrobiyal tedavi sonrası yeni direnç gelişimini artırdığı; piperasilin-tazobaktam kullanımının direnç gelişim riskini azalttığı görülmüştür (Tablo 6.1.9).

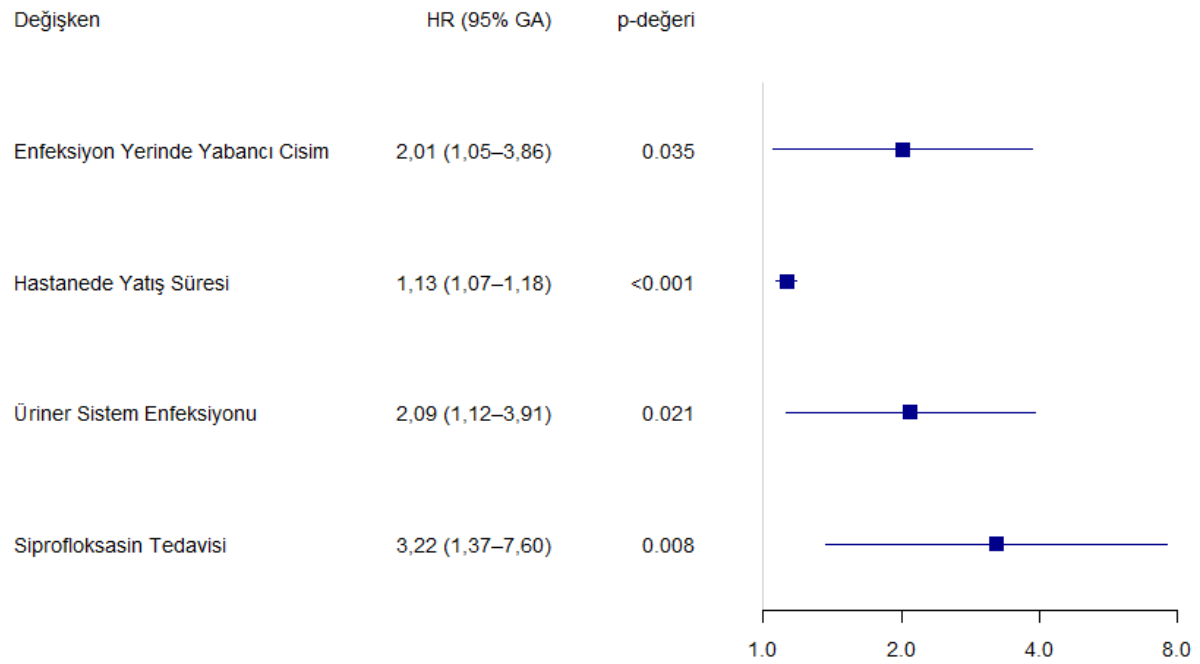
Tablo 6.1.9. Servis Hastalarında Tedavi Sonrası 90 Gün İçinde Yeni Antimikrobiyal Direnç Gelişimi İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi

	HR (95%GA)	p-değeri
Erkek Cinsiyet	1,20 (0,67 - 2,16)	0,55
Yaş	1,00 (0,98 - 1,01)	0,74
Antibiyotik Alerjisi	0,53 (0,079–3,64)	0,52
DM	0,50 (0,24 - 1,02)	0,058
HT	1,23 (0,69 - 2,22)	0,480
KBH	1,27 (0,62 - 2,61)	0,510
Kronik Akciğer Hastalığı	0,82 (0,37 - 1,84)	0,630
ASKH	0,56 (0,29 - 1,11)	0,095
Solid Organ Malignitesi	2,05 (1,15 - 3,67)	0,016
Romatolojik Hastalık	0,94 (0,37 - 2,40)	0,900
SOT	1,18 (0,298–4,69)	0,81
CCI	1,04 (0,93 - 1,15)	0,50
Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim	2,21 (1,16 - 4,19)	0,016
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi	1,28 (0,69 - 2,37)	0,430
Kaynak Kontrolü İhtiyacı	1,55 (0,75 - 3,20)	0,230
YBÜ'ne devir	1,43 (0,50 - 4,07)	0,504
Sepsis/ Septik Şok	0,97 (0,30 - 3,16)	0,960
İntraabdominal Enfeksiyon	0,61 (0,24 - 1,53)	0,290
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	0,84 (0,27 - 2,64)	0,760
Pulmoner Enfeksiyon	0,62 (0,32 - 1,21)	0,160
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,96 (1,09 - 3,51)	0,024
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0,95 (0,43 - 2,11)	0,900
Çoklu Enfeksiyon Odağı	0,65 (0,21 - 2,09)	0,475
Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1	-
Değişiklik yok	1,35 (0,66 - 2,78)	0,41
Eskalasyon	0,83 (0,36 - 1,94)	0,67
Toplam Hastane Yatış Günü	1,09 (1,04 - 1,15)	0,001
Total ASİ	1,00 (1,00 - 1,01)	0,45
Total ASİ/DOT	1,09 (0,95 – 1,25)	0,21
Total ASİ/LOT	1,00 (0,92 - 1,08)	0,96
DOT	0,99 (0,95 - 1,04)	0,81
LOT	1,12 (0,99 - 1,27)	0,082
Amikasin	0,65 (0,20 - 2,09)	0,470
Amoksisilin-Klavulanat	2,00 (0,94 - 4,25)	0,073
Ampisilin-Sulbaktam	1,99 (0,93 - 4,24)	0,075

	HR (95%GA)	p-değeri
Siprofloksasin	2,06 (0,92 - 4,62)	0,078
Doksisiklin	0,69 (0,17 - 2,80)	0,600
Daptomisin	1,85 (0,27 - 12,70)	0,530
Fosfomisin (iv)	0,90 (0,23 - 3,51)	0,880
İmipenem	1,68 (0,63 - 4,50)	0,300
Klaritromisin	0,51 (0,07 - 3,87)	0,520
Kolistin	1,76 (0,56 - 5,52)	0,330
Levofloksasin	0,88 (0,32 - 2,46)	0,810
Linezolid	2,27 (0,52 - 9,83)	0,270
Meropenem	1,26 (0,70 - 2,28)	0,440
Piperasilin-tazobaktam	0,47 (0,25 - 0,89)	0,020
Sefiksim	0,38 (0,09 - 1,55)	0,170
Seftazidim	1,70 (0,29 - 10,10)	0,560
Seftriakson	0,53 (0,21 - 1,32)	0,170
Teikoplanin	0,49 (0,18 - 1,34)	0,160
TMP-SMX	0,80 (0,11 - 5,83)	0,830

HR:Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon , KBH: Kronik Böbrek Hastalığı , ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant , CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT:Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam tedavi Günü, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Çok değişkenli analizde ise enfeksiyon bölgesinde yabancı cisim varlığı, hastanede yatış süresi, üriner sistem enfeksiyonu varlığı ve siprofloksasin tedavisi anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Enfeksiyon yerinde yabancı cisim bulunması, direnç gelişme riskini yaklaşık 2 kat artırmıştır (HR: 2.01; GA %95: 1.05–3.86; p=0.035). Hastanede yatış süresi uzadıkça direnç gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta olup, her bir günlük artışla birlikte risk %13 oranında yükselmektedir (HR: 1.13; GA %95: 1.07–1.18; p<0.001). Üriner sistem kaynaklı enfeksiyonlar da yeni direnç gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiş (HR: 2.09; GA %95: 1.12–3.91; p=0.021), özellikle bu hasta grubunda daha dikkatli izlem gerekliliğine işaret etmiştir. Ayrıca, siprofloksasin tedavisi alan hastalarda direnç gelişme riski diğerlerine göre yaklaşık 3 kat yüksek bulunmuştur (HR: 3.22; GA %95: 1.37–7.60; p=0.008) (Şekil 6.1.9).



Şekil 6.1.9. Servis Hastalarında Antimikrobiyal Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Fine & Gray Regresyonu Analizi ile Değerlendirilmesi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi

6.1.7. Servis Hastalarında Mortalite

Tedavi stratejilerine göre 30, 60 ve 90 günlük mortalite oranları anlamlı şekilde farklılık göstermiştir (her üç zaman noktası için $p < 0,001$). En yüksek mortalite oranı eskalasyon grubunda izlenirken bunu sırasıyla tedavi değişikliği yapılmayan grup ve de-eskalasyon grubu takip etmiştir (Tablo 6.1.6).

Yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizine göre tedavi grupları arasında yapılan karşılaştırmada 90 günlük mortalite riski de-eskalasyon grubuna kıyasla eskalasyon grubunda yaklaşık 10 kat artmış bulunmuştur (HR: 9,70; %95 GA: 3,48–27,40; $p < 0,001$). Değişiklik yapılmayan grupta ise mortalite riski, de-eskalasyon grubuna göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksek saptanmıştır (HR: 3,54; %95 GA: 1,22–10,28; $p = 0,020$). Ayrıca 70 yaş ve üzeri olmak, solid organ malignitesi varlığı, CCI ≥ 4 olması, son 3 ayda hastane yatışı öyküsü, pulmoner enfeksiyon odağı, çoklu enfeksiyon odağı bulunması, polimikrobiyal üreme ve septik şok varlığı 90 günlük mortalite riskini anlamlı şekilde artıran diğer faktörler olarak bulunmuştur. . Ek olarak 1.güne kıyasla, 1. günden sonra kültür alınmasının mortaliteyi neredeyse 3 kat artırdığı görülmüştür Antibiyotik kullanımına ilişkin değişkenlerden ise Total ASİ, DOT, Total ASİ/LOT ve toplam hastane yatış süresi arttıkça mortalite riski de anlamlı olarak artmıştır (Tablo 6.1.10).

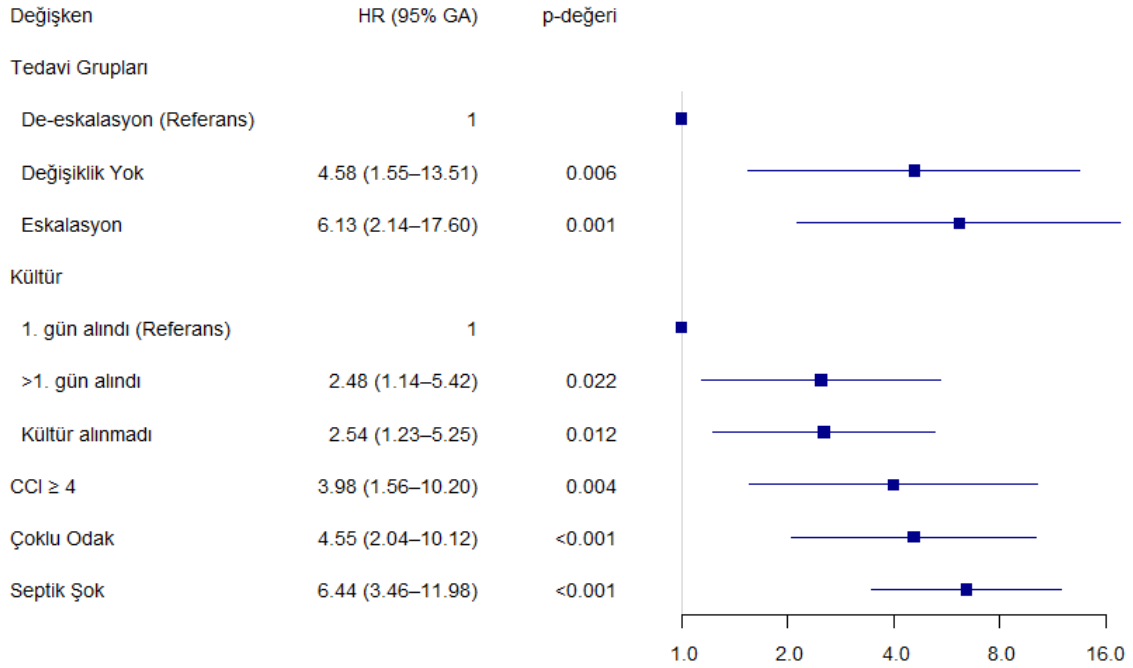
Tablo 6.1.10. Servis Hastalarında 90 günlük Mortalite ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	HR (95% GA)	p-değeri
Yaş ≥ 70	3,42 (1,95–6,02)	<0,001
Son 3 Ayda Hastane Yatışı	1,92 (1,51–3,21)	0,012
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi	1,77 (0,92–3,41)	0,087
ASKH	1,64 (0,98–2,74)	0,059
Romatolojik Hastalık	0,26 (0,06–1,08)	0,064
Solid Organ Malignitesi	2,52 (1,51–4,20)	<0,001
CCI ≥ 4	5,61 (2,24–14,01)	<0,001
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi	0,45 (0,22–0,91)	0,026
Kaynak Kontrolü İhtiyacı	0,24 (0,22–1,34)	0,183
İntraabdominal Enfeksiyon	0,53 (0,23–1,23)	0,137
Pulmoner Enfeksiyon	2,12 (1,33–3,69)	0,002
Çoklu Enfeksiyon Odağı	3,45 (1,89–6,29)	<0,001
Kültür Alınma Günü >1. Gün	2,89 (1,44–5,81)	0,003
Anlamlı Kültür Üremesi	1,76 (0,84–3,69)	0,136
Polimikrobiyal Enfeksiyon	3,75 (1,16–12,16)	0,028
ÇİD Üreme	1,75 (0,94–3,26)	0,077
Septik Şok	11,15 (6,42–19,37)	<0,001
Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1,00	—
Değişiklik yok	3,54 (1,22–10,28)	0,020
Eskalasyon	9,70 (3,48–27,40)	<0,001
De-eskalasyon Günü	0,39 (0,13–1,13)	0,084
Total ASİ	1,01 (1,01–1,01)	<0,001
DOT	1,06 (1,03–1,10)	<0,001
LOT	1,02 (0,92–1,13)	0,753
Total ASİ / LOT	1,17 (1,10–1,23)	<0,001
Toplam Hastane Yatışı	1,08 (1,04–1,12)	<0,001

HR:Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT:Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam tedavi Günü

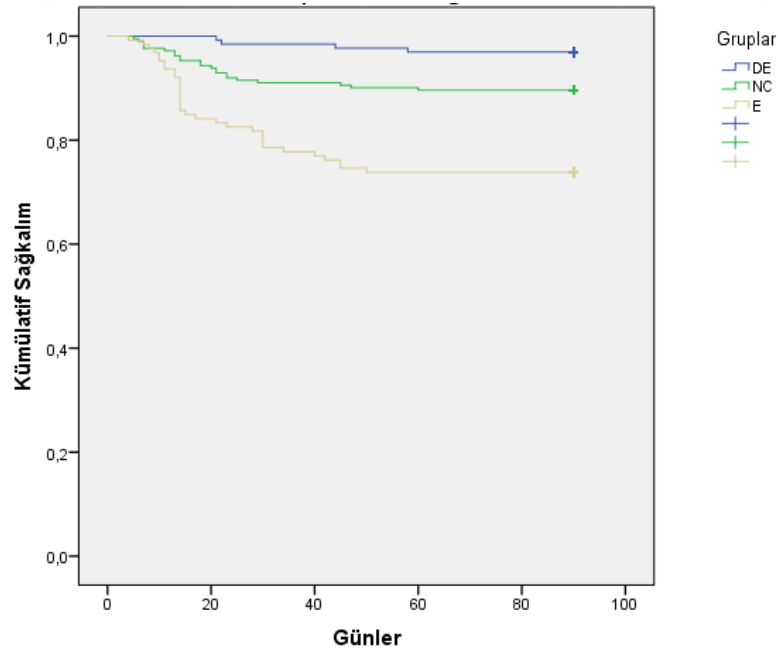
Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, tedavi grupları, kültür alınma zamanı, komorbidite yükü, enfeksiyon odağının yaygınlığı ve septik şok varlığı mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir. Değişiklik yapılmayan ve eskalasyon uygulanan hastalarda, de-eskalasyon grubuna kıyasla mortalite riski sırasıyla 4,58 kat ($p=0,006$) ve 6,13 kat ($p=0,001$) daha yüksekti. Bu bulgular, de-eskalasyonun mortaliteyi azaltıcı bağımsız bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Kültürün 1.gün alınması mortalite açısından en az riskli bulunurken; kültürün 1. günden sonra alınması ($p=0,022$) veya hiç alınmaması ($p=0,012$) da artmış mortalite riski ile

ilişkiliydi. CCI ≥ 4 olan hastalarda mortalite riski yaklaşık 4 kat artarken; çoklu enfeksiyon odağı ve septik şok en güçlü risk belirleyicileri arasında yer aldı (Şekil 6.1.10).



HR: Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

Şekil 6.1.10. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile 90 günlük Kümülatif Sağkalım Grafiği



DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon

Şekil 6.1.11. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile Kümülatif Sağkalım Grafiği

Kaplan-Meier analizine göre, de-eskalasyon grubunda ortalama sağkalım süresi 88,3 gün ile en uzunken, eskalasyon grubunda bu süre 71,9 gün olarak saptandı. Log-rank testi ile yapılan genel karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($\chi^2 = 33,95$, $df = 2$, $p < 0.001$). İkili karşılaştırmalarda, de-eskalasyon grubunun hem eskalasyon ($\chi^2 = 28,22$, $df = 1$, $p < 0.001$) hem de değişiklik yapılmayan gruba göre ($\chi^2 = 6,18$, $df = 1$, $p = 0.013$) anlamlı şekilde daha uzun sağkalım süresine sahip olduğu görüldü (Şekil 6.1.11 ve Tablo 6.1.11).

Tablo 6.1.11. Servis Hastalarında Tedavi Gruplarında 90 Gün İçinde Ortalama Sağkalım Süreleri

Grup	Ortalama Sağkalım (gün)	95% Güven Aralığı
De-eskalasyon	88,3	86,7 – 90,0
Değişiklik Yok	82,8	79,8 – 85,7
Eskalasyon	71,9	66,5 – 77,3
Total	81,4	79,3 – 83,5

6.1.8. Antimikrobiyal De-eskalasyon İlişkili Faktörler

Çalışmamızın ikincil sonlanım noktalarından biri, antimikrobiyal de-eskalasyon uygulamasıyla ilişkili faktörlerin belirlenmesiydi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre, servis hastalarında antibiyotik de-eskalasyonu ile bazı klinik özellikler anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Erkek cinsiyet, kadınlara göre de-eskalasyonla daha düşük oranda ilişkilendirilmiş olup yaş ≥ 70 olan hastalarda de-eskalasyon uygulanma olasılığı daha düşüktü. Ayrıca, antimikrobiyal tedavi sırasında antibiyotiğe dirençli kültür üremesi saptanan hastalarda de-eskalasyon oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 6.1.12).

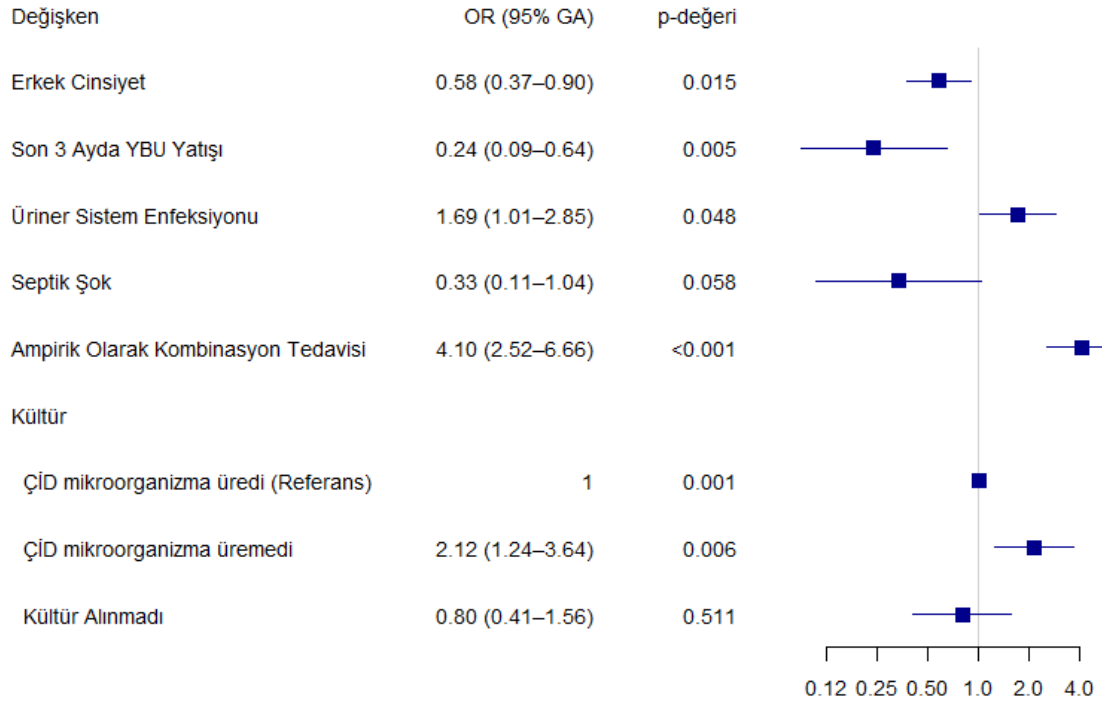
Tablo 6.1.12. Servis Hastalarında De-eskalasyon ile İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (95%GA)	p-değeri
Erkek Cinsiyet	0,51 (0,38-0,86)	0,007
Yaş >70	0,488 (0,77-1,73)	<0,001
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı	1,17 (0,78-1,75)	0,462
Son 3 Ayda Hastane Yatışı	0,88 (0,58-1,34)	0,549
Son 3 Ayda YBÜ Yatışı	0,25 (0,10-0,65)	0,005
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi	0,97 (0,52-1,83)	0,929
Antibiyotik Alerjisi	0,68 (0,22-2,10)	0,506
Antibiyoterapi Başlangıç Yeri		
Acil Servis	1	
Dahili Servis	0,99 (0,58-1,70)	0,982

Cerrahi Servis	0,98 (0,55-1,76)	0,950
DM	1,50 (0,99-2,28)	0,055
HT	0,97 (0,65-1,45)	0,881
KBH	1,15 (0,66-1,98)	0,624
Kronik Akciğer Hastalığı	0,67 (0,38-1,16)	0,152
Kronik Karaciğer Hastalığı	1,52 (0,62-3,71)	0,360
ASKH	1,44 (0,95-2,20)	0,083
SVH	1,09 (0,51-2,35)	0,825
Romatolojik Hastalık	0,83 (0,43-1,60)	0,575
SOT	2,34 (0,83-6,61)	0,106
Solid Organ Malignitesi	0,81 (0,52-1,27)	0,362
CCI ≥ 4	1,38 (0,89-2,16)	0,154
Yabancı Cisim	0,98 (0,94-0,56)	0,937
Kaynak Kontrol İhtiyacı	1,55 (0,89-2,68)	0,114
Ampirik Kombinasyon Tedavisi	2,84 (1,83-4,33)	<0,001
İntraabdominal Enfeksiyon	0,64 (0,26-1,14)	0,136
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	0,93 (0,42-2,05)	0,860
Pulmoner Enfeksiyon	0,93 (0,61-1,41)	0,720
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,38 (0,90-2,10)	0,136
Kemik ve Eklem Enfeksiyonu	0,51 (0,06-4,46)	0,548
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyon	1,06 (0,61-1,84)	0,837
Çoklu Enfeksiyon Odağı	0,94 (0,47-1,88)	0,861
Kültür Alınması	1,80 (1,12-2,90)	0,015
Kültürde Anlamlı Üreme	0,97 (0,59-1,60)	0,916
Polimikrobiyal Üreme	0,63 (0,13-3,07)	0,563
ÇİD Mikroorganizma	0,48 (0,29-0,80)	0,005
Septik Şok	0,97 (0,13-1,11)	0,078

OR: Olasılık Oranı, GA: Güven Aralığı, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli

Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre, de-eskalasyon yapılmasını artıran faktörler arasında ampirik antibiyoterapide kombinasyon rejimi, üriner sistem enfeksiyonu ve kültürde ÇİD patojen ürememesi yer almaktadır. Buna karşılık, erkek cinsiyet, son 3 ayda yoğun bakım yatışının olması ve septik şok varlığı de-eskalasyon ihtimalini azaltan faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kültür alınmaması ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR: 0,80; GA: 0,41–1,56; $p=0,511$) (Şekil 6.1.12).



OR: Olasılık Oranı, GA: Güven Aralığı, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli

Şekil 6.1.12. De-Eskalasyon ile İlişkili Faktörlerin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ve Forest-Plot Grafiği ile Gösterimi

6.1.9. Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Servis Hastalarının Alt Grup Analizi

Servis hastalarında kültür sonucuna göre de-eskalasyon yapılma imkânı bulunan olgular arasında, de-eskalasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalar klinik özellikleri ve tedavi sonuçları açısından alt grup analiziyle karşılaştırılmıştır. Bu analizle, de-eskalasyonun hasta sonuçlarına etkisi değerlendirilmiş ve uygulanabilir olmasına rağmen bazı hastalarda neden tercih edilmediğine dair veriler elde edilmesi amaçlanmıştır. Böylece, klinik karar sürecini etkileyen faktörler ve de-eskalasyonun potansiyel yararları daha ayrıntılı şekilde incelenmiştir.

Alt grup analizine dâhil edilen 153 hastada (%32,7) kültür sonuçlarına göre de-eskalasyon uygulanabilirdi. Bu alt grubun %46,4'ünde (n=71) de-eskalasyon gerçekleştirilmiş, %53,6'sında ise yapılmamıştır.

Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet ve komorbiditeler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta kültür alınma günü benzer olup medyan 1. Gündür (p=0,470).

Tablo 6.1.13. Servis Hastalarında Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Hastalarda De-Eskalasyon Yapılan ile Yapılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	De-eskalasyon İmkânı Olanlar n=153 (%32,7)	De-Eskalasyon Yapılanlar n= 82 (%53,6)	De-eskalasyon Yapılmayanlar n=71 (%46,4)	P-değeri
Erkek Cinsiyet	71 (%46,4)	35 (%42,7)	36 (%50,7)	0,321
Yaş Medyan (IQR)	68 (53-80)	67 (53-81)	69 (53-80)	0,862
CCI Medyan (IQR)	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	0,821
Son 3 ayda YBÜ yatışı (%)	11 (%7,2)	2 (%2,4)	9 (%12,7)	0,014
Antibiyotik Alerjisi (%)	8 (%5,2)	4 (%4,9)	4 (%5,6)	1
Kültür Alınma Günü Medyan (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,470
Kaynak Kontrolü İhtiyacı Olanlar (%)	30 (%19,6)	21 (%25,6)	9 (%12,7)	0,044
Kaynak Kontrolü Yapılanlar (%)	24 (%80)	18 (%85,7)	6 (%66,7)	0,329
Kaynak Kontrolü Günü (%)	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-1)	0,156
Pulmoner Enfeksiyon (%)	40 (%26,1)	15 (%18,3)	25 (%35,2)	0,018
<i>A.baumannii</i> Üremesi (%)	4 (%2,6)	0	4 (%5,6)	0,044
Tedavi Sonuçları (%)				
Klinik yanıt	144 (%94,1)	81 (%98,8)	63 (%88,7)	0,012
Laboratuvar yanıt	143 (%93,5)	81 (%98,8)	62 (%87,3)	0,006
Mikrobiyolojik yanıt	64 (%91,4)	33 (%100)	31 (%83,8)	0,026
YBÜ'ye devir	7 (%4,6)	1 (%1,2)	6 (%8,5)	0,050
CDI Gelişimi	3 (%2)	1 (%1,2)	2 (%2,8)	0,597
Alerji Gelişimi	1 (%0,7)	1 (%1,2)	0	1
Yan Etki Gelişimi	23 (%15)	6 (%7,3)	17 (%23,9)	0,004
ABH Gelişimi	18 (%12,4)	6 (%7,3)	12 (%16,9)	0,067
Mortalite (%)				
30 gün	12 (%7,9)	1 (%1,2)	11 (%15,9)	0,001
60 gün	16 (%10,6)	2 (%2,4)	14 (%20,3)	<0,001
90 gün	16 (%10,6)	2 (%2,4)	14 (%20,3)	<0,001
90 günde direnç gelişimi	20 (%27)	9 (%22)	11 (%33,3)	0,273
Toplam Tedavi Günü Medyan (IQR)	12 (10-14)	12 (10-14)	13 (10-14)	0,950
Toplam Hastane Yatış Günü Medyan (IQR)	11 (7-14)	9 (6-12)	13 (10-14)	<0,001

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, CDI: *Clostridioides Difficile* İnfeksiyonu, ABH: Akut Böbrek Hasarı, ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı , LOT: Toplam Tedavi Günü, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

^a = Mikrobiyolojik yanıt, tedavi sırasında veya bitiminde kontrol kültür alınan 66 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^b = 90.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 90 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 116 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Son 3 ayda yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olan hastaların oranı, de-eskalasyon

yapılmayan grupta anlamlı şekilde daha fazlaydı (%12,7 vs. %2,4; $p=0,014$). Kaynak kontrol ihtiyacı de-eskalasyon yapılan grupta daha yüksek olup (%25,6 vs. %12,7; $p=0,044$), kaynak kontrol yapılma durumu ve yapılma zamanı ile ilgili gruplar arası istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 6.1.13).

Enfeksiyon odakları içinde pulmoner enfeksiyon oranı, de-eskalasyon yapılmayan grupta daha yüksek saptanmıştır (%35,2 vs. %18,3; $p=0,018$). Etken mikroorganizma olarak ise *A. baumannii* üremesi yalnızca de-eskalasyon yapılmayan grupta izlenmiştir ($p=0,044$) (Tablo 6.1.13).

Tedavi yanıtı açısından değerlendirildiğinde, kültür sonucuna göre de-eskalasyon imkanı olup de-eskalasyon yapılan hastalarda klinik (%98,8 vs. %88,7; $p=0,012$), laboratuvar (%98,8 vs. %87,3; $p=0,006$) ve mikrobiyolojik yanıt (%100 vs. %83,8; $p=0,026$) oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yoğun bakım devri ise, de-eskalasyon yapılmayan grupta daha sık gerçekleşmiştir (%8,5 vs. %1,2; $p=0,050$) (Tablo 6.1.13).

CDİ insidansı ve alerjik reaksiyon gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Antibiyotik ilişkili yan etkiler de-eskalasyon yapılan grupta anlamlı olarak daha az saptanmıştır (% 7,3 vs %23,9 ; $p=0,004$) ve ABH gelişimi de-eskalasyon yapılanlarda daha az görülmüş (%7,3 vs %16,9 ; $p=0,067$) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. 90 gün içinde direnç gelişimi 20 (%27) hastada görülmüştür. De-eskalasyon yapılmayan grupta oransal olarak daha yüksek olsa da (%33,3 vs %22) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,273$) (Tablo 6.1.13).

Mortalite analizlerinde, 30,60 ve 90 günlük mortalite oranları de-eskalasyon yapılmayan grupta belirgin şekilde daha yüksektir (Tablo 6.1.13).

Toplam antibiyoterapi günü açısından iki grup açısından benzer (ortalama 12 vs. 13 gün; $p=0,950$) olsa da, yatış süresi de-eskalasyon yapılan grupta daha kısa saptanmıştır (medyan 9 gün vs. 13 gün; $p<0,001$) (Tablo 6.1.13).

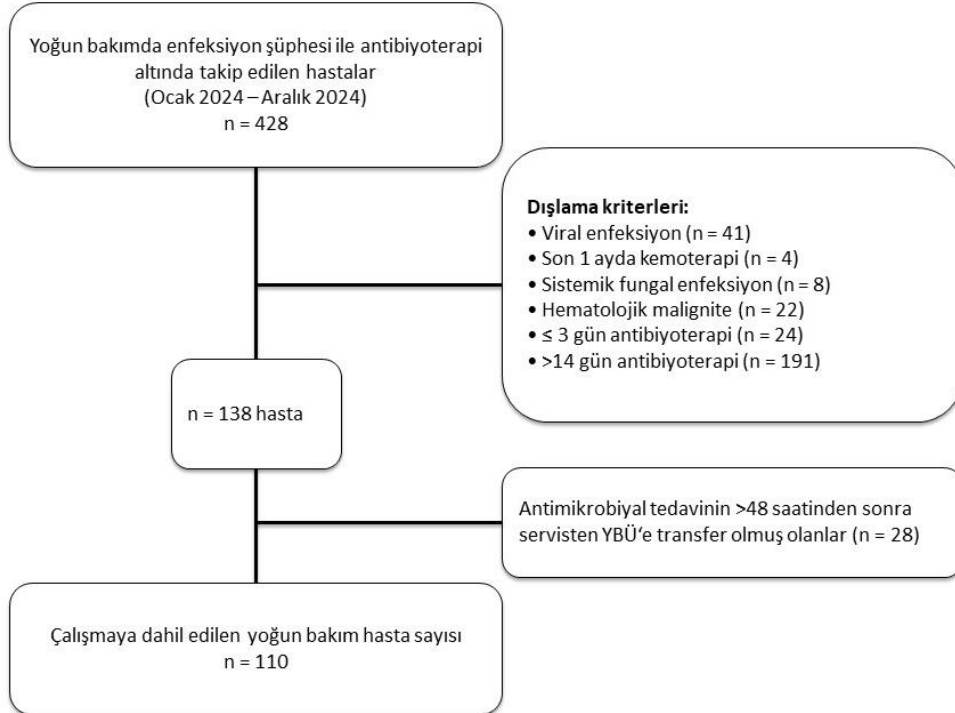
De-eskalasyon yapılamama nedenleri, tedavi kararlarını etkilememek adına tedavi bitiminde tedavi kararını veren enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimlerine anket halinde sorulmuştur. Anketlerden çıkan sonuçlar sıklıklarına göre şu şekildeydi:

- Klinik yanıt yeterince alınmamıştı. ($n=29$)

- Akut veya kronik böbrek hastalığı olan hastada de-eskale edilebilecek antibiyotik ile renal yan etki olasılığı vardı. (n= 12)
- Hastada kültür alınan bölge dışı ek enfeksiyon odağı mevcuttu (n=10)
- Kültür antibiyoterapi altında alındığı için kültür sonucuna güvenilemedi (n=6)
- Hastayı takip eden primer kat hekimi de-eskalasyonu kabul etmedi. (n=6)
- Taburculuk planlanan hastada de-eskale edilebilecek oral antibiyotik seçeneği yoktu (n=3)
- Kaynak kontrolü yapılmamıştı. (n=3)
- Akut faz yanıtı yeterince alınamamıştı (n=3)
- De-eskale edilecek antibiyotikler ile alerji geçmişi mevcuttu (n=2)
- De-eskale edilecek antibiyotik hastane eczanesinde mevcut değildi. (n=1)

6.2. Yoğun Bakım Hastaları

Çalışmaya dâhil edilen toplam 110 yoğun bakım hastası dahil edilmiştir (Şekil 6.2.1). Hastaların %18,2'sine (n=20) antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon uygulanmış, %53,6'sında (n=59) antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmamış, %28,2'sinde (n=31) ise tedavi eskalasyonu gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.2.1. Yoğun Bakım Kohortuna Hasta Dâhil Etme/Dışlama Süreci

Tablo 6.2.1. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Demografik Bilgiler ve Klinik Özgeçmiş

	Total n=110	De-eskalasyon (DE) n=20 (%18,2)	Değişiklik yok (NC) n=59 (%53,6)	Eskalasyon (E) n=31 (%28,2)	P- değeri	Yorum
Yaş Medyan (IQR)	74 (64-82)	81 (64-85)	69 (63-81)	74 (66-80)	0,205	
Erkek Cinsiyet (%)	67 (%60,9)	15 (%75)	37 (%62,7)	15 (%48,4)	0,150	
Kohort Başlangıcında YBÜ Dışında Olanlar (%)	34 (%30,9)	7(%35)	15 (%25,4)	12 (%38,7)	0,392	
YBÜ'ye devir günü Medyan (IQR)	1(1-2)	1(1-2)	2 (1-2)	1 (1-1)	0,011	N>E
Komorbiditeler (%)						
DM	41 (%37,3)	4 (%9,8)	23 (%39)	14 (%45,2)	0,178	
HT	69 (%62,7)	12 (%60)	37 (%62,7)	20 (%64,5)	0,948	
KBH	15 (%13,6)	4 (%20)	5 (%8,5)	6 (%19,4)	0,237	
Kronik Akciğer Hastalığı	35 (%31,8)	5 (%25)	16 (%27,1)	14 (%45,2)	0,168	
Kronik Karaciğer Hastalığı	8 (%7,3)	3 (%15)	4 (%6,8)	1 (%3,2)	0,280	
ASKH	55 (%50)	11 (%55)	31 (%52,5)	13 (%41,9)	0,560	
SVH	19 (%17,3)	2 (%10)	11 (%18,6)	6 (%19,4)	0,634	
Romatolojik Hastalık	9 (%8,2)	2 (%10)	5 (%8,5)	2 (%6,5)	0,897	
Solid Organ Malignitesi	39 (%35,5)	6 (%30)	23 (%39)	10 (%32,5)	0,698	
SOT	1 (%0,9)	0	1 (%1,7)	0	0,647	
CCI Ortalama(±SS)	5,74(±2,50)	6 (±2,51)	5,63 (±2,53)	5,77 (±2,49)	0,845	
Antibiyotik Alerjisi (%)	2 (%1,8)	0	0	2 (%6,5)	0,075	
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı (%)	52 (%47,3)	7 (%35)	30 (%50,8)	15 (%48,4)	0,466	
Son 3 Ayda Hastane Yatışı(%)	60 (%54,5)	12 (%60)	32 (%54,2)	16 (%51,6)	0,840	
Son 3 Ayda YBU Yatışı(%)	39 (%35,5)	8 (%40)	17 (%28,8)	14 (%45,2)	0,273	
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi (%)	12 (%10,9)	3 (%15)	6 (%10,2)	3 (%9,7)	0,808	

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, SS: Standart sapma ,YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların medyan yaşı 74 (64–82) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların %39,1(n=43) kadın cinsiyet olup, eskalasyon grubunda daha yüksek bulunmuştur (%51,6), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,150).Kohort

başlangıcında hastaların çoğu (%69,1, n=76) yoğun bakımda idi. 34 (%30,9) hastanın ampirik antibiyoterapisi yoğun bakım dışında başlanmıştı (acil servis: 19, dahili servis: 5, cerrahi servis:10). Servislerden YBÜ'ye medyan devir günü değişiklik yapılmayan grupta 2. gün iken, tedavi değişikliği yapılan gruplarda 1. gündür (p=0,011) (Tablo 6.2.1).

Hastaların %62,7'sinde hipertansiyon, %50'sinde koroner arter hastalığı, %37,3'ünde diyabet, %35,5'inde solid organ malignitesi ve %31,8'inde kronik akciğer hastalığı mevcuttu. Ortalama CCI skoru tüm gruplarda benzer bulunmuştur ($5,74 \pm 2,50$; p=0,845). Komorbid durumlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Sadece 2 (%1,8) hastanın antibiyoterapi ile alerji geçmişi mevcuttu ve bunların her ikisi de eskalasyon grubundaydı (p=0,075) ve ikisinde penisilin alerjisi idi (Tablo 6.2.1).

Son 3 ayda antibiyotik kullanımı tüm yoğun bakım hastalarında %47,3 oranında gözlenmiş olup, en sık kullanılan ajanlar sırasıyla karbapenemler (%28,9), florokinolonlar (%22,2), sefalosporinler (%20) ve piperasilin-tazobaktam (%17,8) idi. Hastaların %54,5'inin son 3 ayda hastane yatışı, %35,5'inin ise YBÜ yatışı mevcuttu. Bu parametrelerde gruplar arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Dirençli patojen üremesi 12 hastada (%10,9) saptanmış; en sık izole edilen dirençli mikroorganizmalar arasında GSBL üreten (%50) ve karbapenem dirençli *Enterobacterales* (%33,3) yer almıştır. Gruplar arasında hastaların antibiyoterapi kullanımı, hastane/YBÜ yatışı, dirençli kültür geçmişi açısından belirgin fark saptanmamıştır (Tablo 6.2.1).

Tablo 6.2.2. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Klinik Özellikler

	TOTAL n=110	De-eskalasyon (DE) n=20 (%18,2)	Değişiklik yok (NC) n=59 (%53,6)	Eskalasyon (E) n=31 (%28,2)	P-değeri	Yorum
Enfeksiyon Odağı (%)						
İntraabdominal	19 (%17,3)	3 (%15)	8 (%13,6)	8 (%25,8)	0,329	E=DE>NC
Kan Dolaşım	8 (%7,3)	2 (%10)	3 (%5,1)	3 (%9,7)	0,636	
Pulmoner	69 (%62,7)	10 (%50)	41 (%69,5)	18 (%58,1)	0,243	
Üriner Sistem	22 (%20)	7 (%35)	6 (%10,2)	9 (%29)	0,019	
Deri ve Yumuşak Doku	5 (%4,5)	1 (%5)	3 (%5,1)	1 (%3,2)	0,917	
Çoklu odak (%)	13 (%11,8)	3 (%15)	2 (%3,4)	8 (%25,8)	0,007	E>NC
Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim (%)	12 (%10,9)	2 (%10)	5 (%8,5)	5 (%16,1)	0,536	
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi (%)	19 (%17,3)	4 (%20)	6 (%10,2)	9 (%29)	0,075	

Kaynak Kontrolü İhtiyacı Olanlar (%)	17 (%15,5)	4 (%20)	7 (%11,9)	6 (%19,4)	0,533	
Kaynak Kontrolü Yapılanlar (%)	8 (%47,1)	2 (%50)	3 (%42,9)	3 (%50)	0,959	
Kaynak Kontrol Zamanı, gün Medyan (IQR)	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	2(1-12)	0,323	
Septik şok (%)	56 (%50,9)	11 (%55)	27 (%45,8)	18 (%58,1)	0,498	
APACHE 11 Ortalama (±SS)	8,39 (±0,81)	21,9 (±5,63)	19,83 (±8,26)	25,36 (±9,29)	0,015	E>NC
SOFA Medyan (IQR)	6 (5-9)	7 (5-9)	6 (4-9)	7 (5-10)	0,358	
Oksijen İhtiyacı (%)	91 (%82,7)	16 (%80)	51 (%86,4)	24 (%77,4)	0,526	
MV İhtiyacı (%)	78 (%70,9)	11 (%55)	44 (%74,6)	23 (%74,2)	0,223	
MV Süresi, gün Medyan (IQR)	6 (4-7)	6 (3-12)	5 (3-6)	7 (5-12)	0,005	E>NC
Vazopressor ihtiyacı (%)	56 (%50,9)	11 (%55)	27 (%45,8)	18 (%58,1)	0,498	
Vazopressor süresi, gün Medyan (IQR)	5 (2-8)	5 (2-10)	5 (2-8)	5 (3-8)	0,888	
ECMO (%)	1 (%0,9)	1 (%5)	0	0	0,103	

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, MV: Mekanik Ventilasyon, ,ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu, APACHE II : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru ,SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

Yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında en sık saptanan enfeksiyon akciğer kaynaklı olup tüm olguların %62,7'sini (n=69) oluşturmuştur. Bunu üriner sistem enfeksiyonları %20 (n=22) ile takip ederken, intraabdominal enfeksiyonlar %17,3 (n=19), kan dolaşımı enfeksiyonları %7,3 (n=8) ve deri-yumuşak doku enfeksiyonları %4,5 (n=5) oranında gözlenmiştir. Enfeksiyon odağı dağılımı gruplar arasında benzer seyretmiş; yalnızca üriner sistem enfeksiyonlarının oranı, değişiklik yapılamayan grupta diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır (p=0,019). Ayrıca, çoklu enfeksiyon odağına sahip hasta oranı eskalasyon grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,007) (Tablo 6.2.2).

Enfeksiyon bölgesinde yabancı cisim varlığı ve geçirilmiş cerrahi öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. 17 hastanın (%15,5) kaynak kontrolü ihtiyacı varken, bu hastaların %47,1'ine (n=8) gerekli müdahaleler ilk 1-2 gün içinde gerçekleştirilmiştir (medyan 1. gün(IQR: 1-2)). Ancak bu parametreler bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 6.2.2).

Klinik parametreler değerlendirildiğinde, tüm hastaların %70,9'u (n=78) mekanik ventilasyon ve %50,9'u vazopressör desteği olmuştur. Bu parametreler açısından gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak eskalasyon grubunda APACHE II skorunun, değişiklik yapılmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (ort: 25,36 vs. 19,83; p=0,015). Benzer şekilde, mekanik ventilasyon süresi eskalasyon grubunda değişiklik yapılmayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (medyan 7 gün vs. 5 gün; p=0,005). Yoğun bakım hastalarının medyan SOFA skoru 6 (IQR: 5-9) olup, oksijen ihtiyacı, ECMO kullanımı ve vazopressör süresi açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (Tablo 6.2.2).

Tablo 6.2.3. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Enfeksiyona İlişkin Mikrobiyolojik Özellikler

	TOTAL n=110	De-eskalasyon (DE) n=20 (%18,2)	Değişiklik yok (NC) n=59 (%53,6)	Eskalasyon (E) n=31 (%28,2)	P- değeri	Yorum
Kültür Alınanlar (%)	90 (%81,8)	19 (%95)	46 (%78,0)	25 (%80,6)	0,228	
Kültür Alınma Günü Medyan (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,797	
Kültürde Anlamlı Üreme Olanlar^a (%)	46 (%51,1)	14 (%73,7)	16 (%34,8)	16 (%64)	0,005	DE=E>NC
Polimikrobiyal Üreme ^a (%)	7 (%7,8)	2 (%10,5)	2 (%4,3)	3 (%12)	0,455	
ÇİD Mikroorganizma ^a (%)	34 (%37,8)	10 (%52,6)	12 (%26,1)	12 (%48)	0,062	
Mikroorganizmalar^a (%)						
Enterobacterales	28 (%31,1)	10 (%52,6)	8 (%14,4)	10 (%40)	0,011	DE>NC
GSBL	18 (%64,3)	6 (%60)	6 (%75)	6 (%60)	0,748	
CRE	11 (%39,3)	3 (%30)	3 (%37,5)	5 (%50)	0,653	
E.coli	10 (%11,1)	4 (%21,1)	3 (%6,5)	3 (%12)	0,234	
GSBL	8 (%80)	3 (%75)	2 (%66,7)	3 (%100)	0,564	
K. pneumonia	16 (%17,8)	4 (%21,1)	5 (%10,9)	7 (%28)	0,180	
GSBL	9 (%56,2)	2 (%50)	4 (%80)	3 (%42,9)	0,423	
CRE	11 (%68,8)	3 (%75)	3 (%60)	5 (%71,4)	0,872	
Kolistin R	8 (%50)	2 (%50)	3 (%60)	3 (%42,9)	0,842	
A.Baumannii	5 (%5,6)	2 (%10,5)	1 (%2,2)	2 (%8)	0,336	
Sulbaktam R	5 (%100)	2 (%100)	1 (%100)	2 (%100)		
CRAB	5 (%100)	2 (%100)	1 (%100)	2 (%100)		
Kolistin R	1 (%20)	0	0	1 (%50)	0,392	
P. aeruginosa	7 (%7,8)	1 (%5,3)	4 (%8,7)	2 (%8)	0,894	
Karbapenem R	1 (%14,3)	0	1 (%25)	0	0,646	

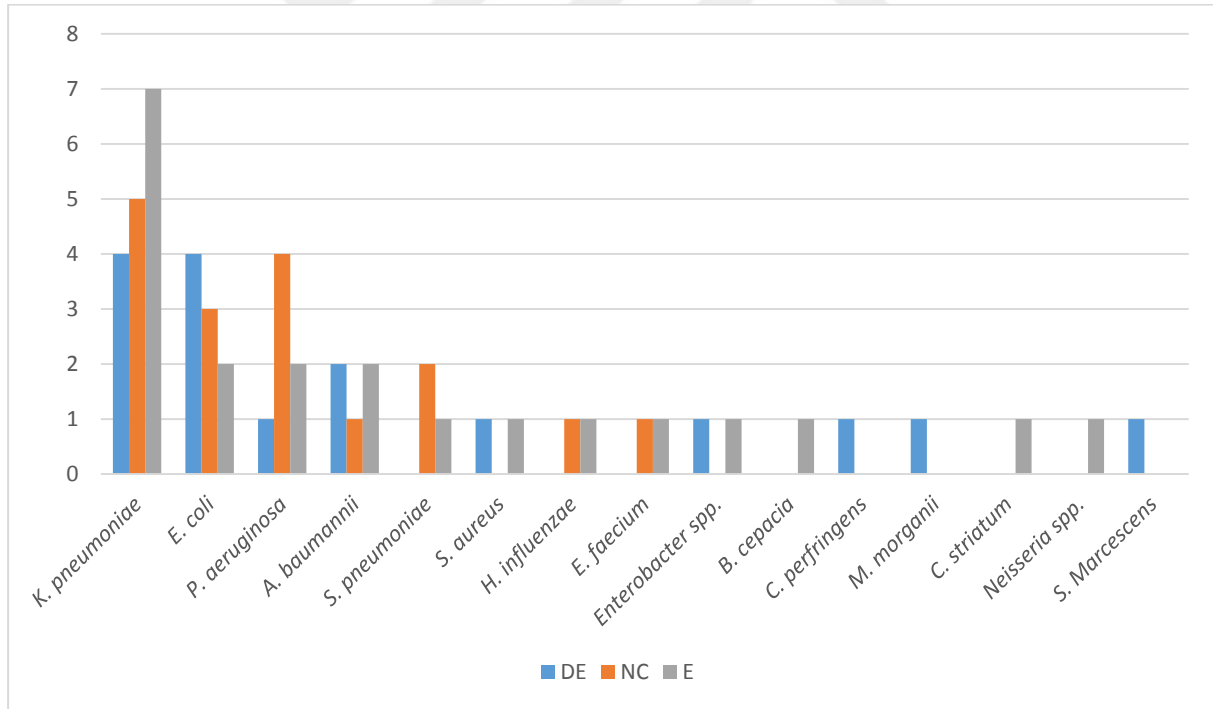
^a Kültür alınan 90 hasta içinde

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli, GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz, CRE: Karbapenem Dirençli *Enterobacterales*, IQR: Çeyrekler Arası Aralık, R:Dirençli

Hastaların %81,8'inden (n=90) kültür alınmış olup, de-eskalasyon grubunda bu oran %95 ile en yüksek seviyede bulunmuştur. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,228). Kültür alınma günü, medyan olarak 1. Gündür (Tablo 6.2.3).

Kültür alınan hastaların %51,1'inde anlamlı üreme olmuştur. Tedavi değişikliğine gidilen de-eskalasyon ve eskalasyon grubunda bu oran değişiklik yapılmayan gruba göre anlamlı şekilde yüksekti (%73,7 ve %64 vs. %34,8; p=0,005). ÇİD mikroorganizma izolasyonu kültür alınan hastaların %37,8'inde (n=34) saptanmıştır. Bu oran değişiklik yapılmayan (%26,1; n=12) grupta, eskalasyon (%48; n=12) ve de-eskalasyon (%52,6; n=10) grubuna göre oransal olarak daha düşük saptanmış olup olsa da istatistiksel anlamlı değildi (p=0,062) (Tablo 6.2.3).

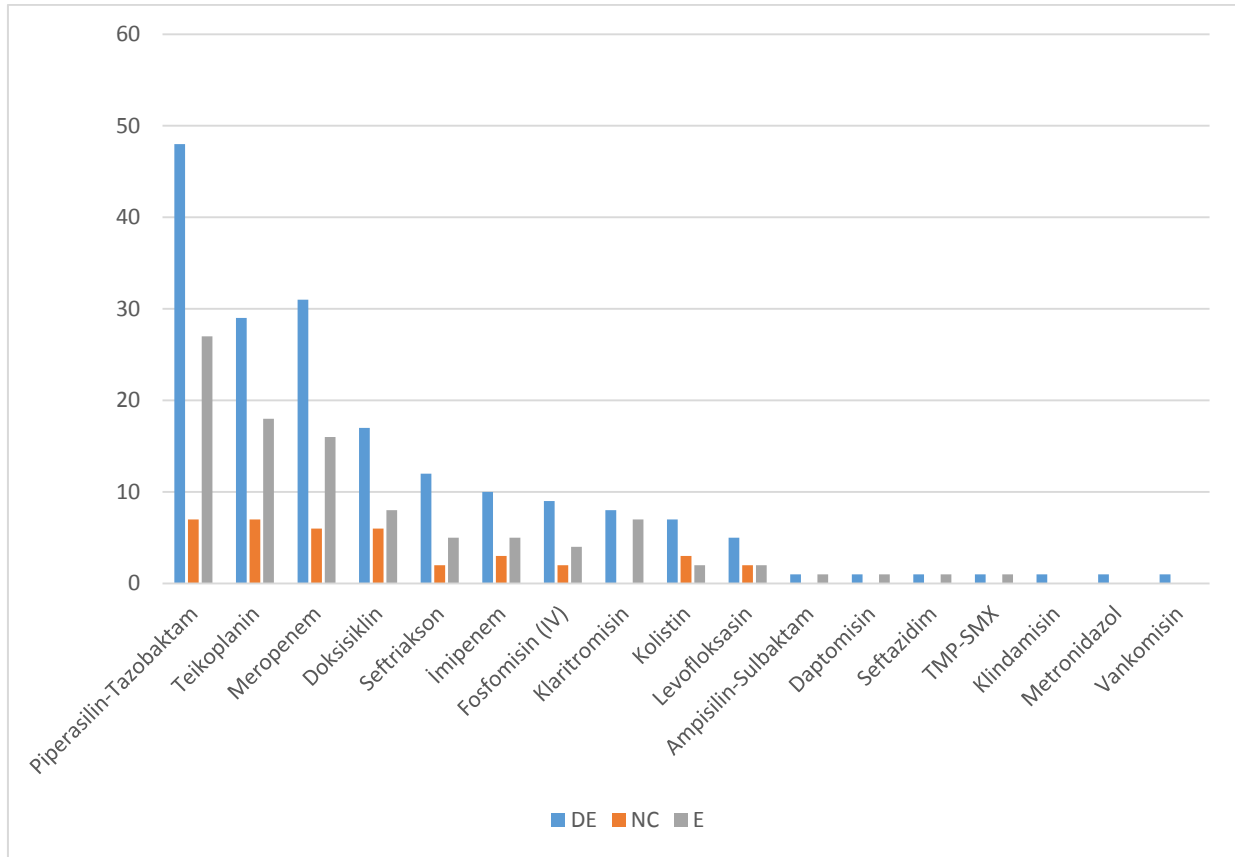
Yoğun bakım hastalarında en sık saptanan etkenin *Enterobacterales* ailesi üyeleri olduğu görülmektedir. *Enterobacterales* içinde ise en sık izole edilen patojen *Klebsiella pneumoniae* (n=16; %17,8), bunu sırasıyla *Escherichia coli* (n=10; %11,1) izlemektedir. Yoğun bakımda tedavi gruplarına göre izole edilen mikroorganizmaların dağılımı gösterilmiştir (Şekil 6.2.2).



DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon

Şekil 6.2.2. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Etken Mikroorganizmaların Dağılımı Tedavi Gruplarına Göre İzole Mikroorganizmaların Dağılımı

Enterobacterales ailesi üyelerinin %64,3'ü GSBL üretmekteydi. De-eskalasyon grubunda bu oran değişiklik yapılmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı (%52,6 vs %14,4; $p=0,011$). GSBL üreten suşlar *E. coli* izolatlarının %80'i GSBL pozitiflikti. Hiçbir izolatta karbapenem ve kolistin direnci saptanmadı. *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL pozitifliği %56,2 (n=9), karbapenem direnci %68,8 (n=11) ve kolistin direnci %50 (n=8) oranındaydı. *A. baumannii* izolatlarının tamamı sulbaktam ve karbapenem dirençliydi. Sadece tek izolatta (%20) kolistin direnci görüldü, o da eskalasyon grubundaydı. *P. aeruginosa* izolatlarının hepsinde kinolon direnci gözlenmiş, %14,3 oranında karbapenem direnci saptanmıştır. Mikroorganizmalar duyarlılık paternleri ile birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6.2.3).



DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Şekil 6.2.3. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Ampirik Tedavinin 1. Gününde Kullanılan Antibiyotikler

Yoğun bakım hastasında uygulanan ampirik tedavi rejimlerinin incelendiğinde olguların %65,5'ine (n=72) kombine antibiyotik tedavisi, %34,5'ine (n=38) ise monoterapi başlandığı saptanmıştır. De-eskalasyon grubunda ampirik tedavide kombinasyon tedavisi diğer gruplara göre belirgin şekilde daha sık tercih edilmiştir ($p=0,018$).

Antibiyotik tercihleri değerlendirildiğinde, en sık kullanılan ajanlar piperasilin-tazobaktam (%43,6; n=48), meropenem (%28,2; n=31) ve teikoplanin (%26,4; n=29) olmuştur. Antibiyotiklerin grup dağılımlarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 6.2.3).

Tablo 6.2.4. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Hastane Yatış ve Antibiyotik Kullanım Süreleri

	TOTAL n=110	De-eskalasyon (DE) n=20 (%18,2)	Değişiklik yok (NC) n=59 (%53,6)	Eskalasyon (E) n=31 (%28,2)	P-değeri
Toplam Tedavi Günü (LOT) Medyan (IQR)	11 (9-13)	12 (10-13)	10 (8-12)	12 (9-14)	0,102
Toplam Hastane Yatış Günü Medyan (IQR)	14 (9-16)	14 (10-15)	12 (9-16)	14 (10-17)	0,662
Toplam YBÜ Yatışı Medyan (IQR)	8 (6-12)	10 (5-14)	7 (5-11)	10 (6-14)	0,123

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, , LOT:Toplam tedavi Günü, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

Yoğun bakım hastalarında medyan toplam tedavi süresi 11 gün (9–13) , hastane yatış süresi 14 gün (9–16) ve yoğun bakım yatış süresi 8 gün (6-12) olarak bulunmuştur. Değişiklik yapılmayan grupta tedavi süresi, hastane yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi yatış süresi diğer gruplara göre daha kısa görünmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 6.2.4).

Tablo 6.2.5. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarına Göre Tedavi Sırası/Sonrasında, Klinik ve Laboratuvar Yanıt, Toksik ve Alerjik Yan Etkiler, Direnç Gelişimi Ve Mortalitenin Değerlendirilmesi

	TOTAL n=110	De-eskalasyon (DE) n=20 (%18,2)	Değişiklik yok (NC) n=59 (%53,6)	Eskalasyon (E) n=31 (%28,2)	P-değeri
Klinik Yanıt (%)	77 (%70)	15 (%75)	43 (%72,9)	19 (%61,3)	0,451
Laboratuvar Yanıt (%)	81 (%73,6)	17 (%85)	45 (%76,3)	19 (%61,3)	0,137
Mikrobiyolojik Yanıt (%) ^a	26 (%68,4)	10 (%76,9)	6 (%60)	10 (%66,7)	0,676
CDİ (%)	2 (%1,8)	0	1 (%1,7)	1 (%3,2)	0,698
Alerji Gelişimi (%)	1 (%0,9)	0	0	1 (%3,2)	0,276
Yan Etki Gelişimi(%)	40 (%36,4)	8 (%40)	17 (%28,8)	15 (%48,4)	0,173
ABH Gelişimi(%)	33 (%30)	4 (%20)	15 (%25,4)	14 (%45,2)	0,085

Direnç Gelişimi (%)					
30 Günde ^b	11 (%15,7)	1 (%7,7)	6 (%15)	4 (%23,5)	0,489
60 Günde ^c	18 (%18,1)	4 (%33,3)	9 (%25)	5 (%31,2)	0,814
90 Günde ^d	21 (%32,8)	4 (%33,3)	12 (%33,3)	5 (%31,2)	0,988
Mortalite (%)					
30 Günlük	37 (%33,6)	5 (%25)	17 (%28,8)	15 (%48,4)	0,116
60 Günlük	42 (%38,2)	7 (%35)	19 (%32,2)	16 (%51,6)	0,187
90 günlük	42 (%38,2)	7 (%35)	19 (%32,2)	16 (%51,6)	0,187

DE: De-eskalasyon, NC: Değişiklik Yok, E: Eskalasyon, YBU: Yoğun Bakım Ünitesi, CDI: *Clostridioides Difficile* Enfeksiyonu, ABH: Akut Böbrek Hasarı

^a: Mikrobiyolojik yanıt, tedavi sırasında veya bitiminde kontrol kültür alınan 38 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^b = 30.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 30 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 70 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^c = 60.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 60 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 64 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^d = 90.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 90 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 64 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

6.2.1. Yoğun Bakım Hastalarında Klinik, Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Yanıt

Çalışmaya dâhil edilen 110 yoğun bakım hastasında klinik yanıt genel olarak %70 (n=77) oranında alınmıştır. De-eskalasyon grubunda bu oran %75 (n=15), değişiklik yapılmayan grupta %72,9 (n=43) ve eskalasyon grubunda %61,3 (n=19) olarak kaydedilmiştir; gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,451) (Tablo 6.2.5).

Laboratuvar yanıt oranı genel kohortta %73,6 (n=81) olup, de-eskalasyon grubunda diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (%85 vs 76,3 ve 61,3), ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,137) (Tablo 6.2.5).

Mikrobiyolojik yanıt, tedavi sırasında kontrol kültür alınan 38 hasta üzerinden değerlendirildiğinde genel başarı oranı %68,4 (n=26) olarak bulunmuştur. De-eskalasyon grubunda bu oran %76,9 (n=10), değişiklik yapılmayan hastalarda %60 (n=6) ve eskalasyon grubunda %66,7 (n=10) düzeyindedir (Tablo 6.2.5).

Clostridioides difficile enfeksiyonu (CDİ) yalnızca iki hastada, değişiklik yapılmayan ve eskalasyon grupta izlenmiştir. Alerjik reaksiyon yalnızca eskalasyon grubunda bir hastada meropenem ile anafilaksi şeklinde izlenmiştir (Tablo 6.2.5).

6.2.2. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyoterapi İlişkili Yan Etki ve Akut Böbrek Hasarı Gelişimi

Antibiyotik ilişkili yan etki oranı toplamda %36,4 (n=40) oranında izlenmiş olup en sık görülen yan etki akut böbrek hasarı (n=33) olmuştur (Tablo 6.2.5.). Onu elektrolit bozukluğu (n=3) ,sitopeni (n=2), EKG değişikliği (n=1) ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu (n=1) izlemiştir.

Tablo 6.2.6. Yoğun Bakım Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi

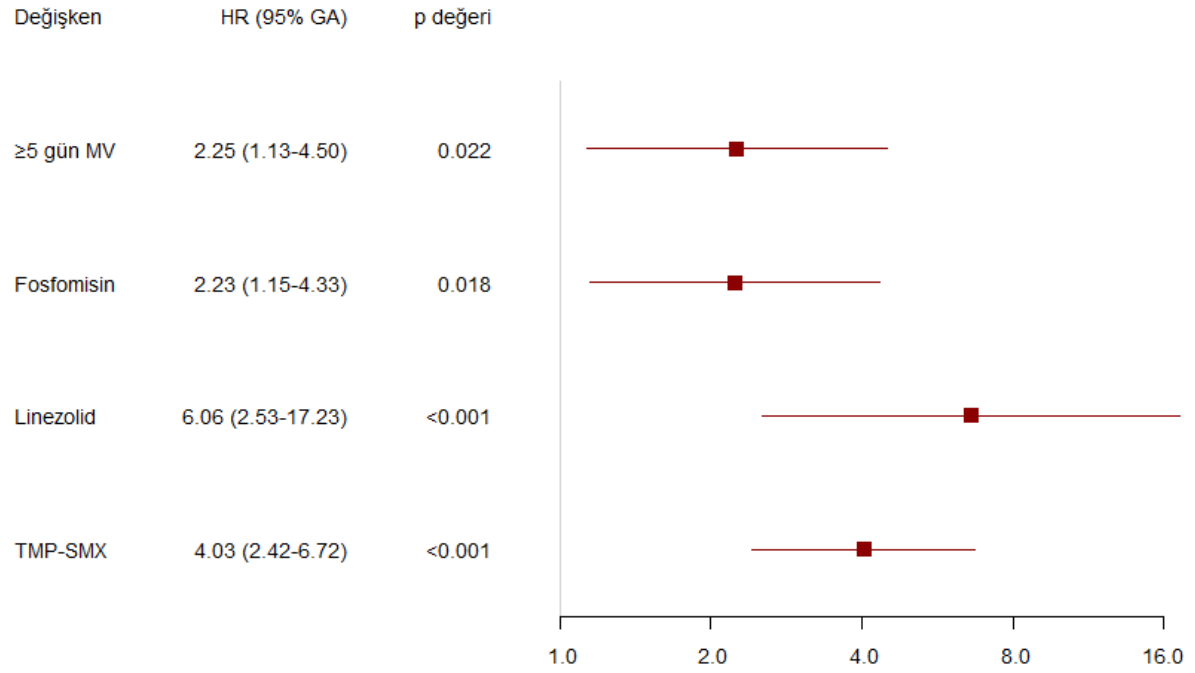
Değişken	HR (95% GA)	p-değeri
Erkek Cinsiyet	0,95 (0,52 – 1,74)	0,87
Yaş ≥70	1,66 (0,88–3,16)	0,12
Antibiyotik Alerjisi	0,59 (0,17–2,08)	0,410
Komorbiditeler		
DM	1,43 (0,73–2,83)	0,300
HT	0,75 (0,25–2,26)	0,610
KBH	1,25 (0,46–3,41)	0,670
Kronik Akciğer Hastalığı	1,13 (0,56–2,28)	0,730
Kronik Karaciğer Hastalığı	0,52 (0,11–2,56)	0,420
ASKH	0,93 (0,37–2,35)	0,880
SVH	0,59 (0,25–1,39)	0,230
Romatolojik Hastalık	0,19 (0,04–1,05)	0,057
Solid Organ Malignitesi	0,58 (0,26–1,32)	0,200
CCI	1,00 (0,90–1,12)	0,940
Enfeksiyon Bölgesinde Yabancı Cisim	1,48 (0,40–5,44)	0,560
Enfeksiyon Bölgesinde Geçirilmiş Cerrahi	0,68 (0,26–1,79)	0,440
Kaynak Kontrol İhtiyacı	1,14 (0,29–4,44)	0,850
Kaynak Kontrolü Yapılması	0,75 (0,19–2,9)	0,680
APACHE II	1,06 (1,02–1,10)	0,001
SOFA	1,13 (1,05–1,21)	0,001
Septik Şok	1,85 (0,99–3,46)	0,055
≥3 gün Vazopressor	2,87 (1,56–5,28)	<0,001
Mekanik Ventilasyon	1,54 (0,74–3,19)	0,25
≥5 gün Mekanik Ventilasyon	2,48 (1,31–4,70)	0,006
İntraabdominal Enfeksiyon	0,98 (0,44–2,22)	0,970
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	1,31 (0,50–3,43)	0,590
Pulmoner Enfeksiyon	0,91 (0,50–1,67)	0,760
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,25 (0,61–2,57)	0,540
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0,87 (0,27–2,79)	0,810
Çoklu Enfeksiyon Odağı	1,25 (0,54–2,90)	0,600

Kültür Alınması	1,29 (0,532–3,15)	0,570
Kültür Alınma Günü	1,15 (1,05–1,25)	0,002
Polimikrobiyal Üreme	2,28 (1,02–5,10)	0,045
ÇİD Mikroorganizma Üremesi	2,62 (1,36–5,04)	0,004
Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1	-
Değişiklik Yok	0,74 (0,34–1,61)	0,440
Eskalasyon	1,31 (0,59–2,88)	0,510
De-eskalasyon Günü	1,06 (0,89–1,27)	0,52
Antibiyotikler		
Ampisilin-Sulbaktam	0,72 (0,15–3,54)	0,690
Doksisiklin	1,28 (0,64–2,58)	0,480
Ertapenem	1,09 (0,33–3,61)	0,880
Fosfomisin (iv)	2,72 (1,49–4,96)	0,001
Klaritromisin	0,96 (0,29–3,19)	0,94
Klindamisin	0,95 (0,25–3,64)	0,94
Kolistin	2,84 (1,58–5,11)	0,001
Levofloksasin	1,16 (0,34–3,95)	0,81
Linezolid	7,06 (4,36–11,5)	<0,001
Meropenem	1,59 (0,87–2,91)	0,13
Piperasilin-Tazobaktam	0,42 (0,21–0,82)	0,011
Seftriakson	1,56 (0,74–3,29)	0,24
Teikoplanin	1,15 (0,62–2,14)	0,66
Tigesiklin	0,77 (0,14–4,28)	0,76
TMP-SMX	4,40 (2,98–6,51)	<0,001

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, APACHE II :Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru ,SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru, ÇİD: Çoklu İlaça Dirençli, MV : Mekanik Ventilasyon ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT:Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam tedavi Günü, HR :Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Yoğun bakım hastalarında uygulanan tedavi stratejilerinin antibiyotik ilişkili yan etki gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Tek değişkenli Fine & Gray regresyon analizine göre yoğun bakım hastalarında antibiyoterapi kaynaklı yan etki gelişimi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunan faktörler arasında daha yüksek APACHE II (HR: 1.06; p = 0.001) ve SOFA skorları (HR: 1.13; p = 0.001), ≥ 3 gün vazopressör kullanımı (HR: 2.87; p < 0.001), ≥ 5 gün mekanik ventilasyon (HR: 2.48; p = 0.006), kültür alınma günündeki gecikme (HR: 1.15; p = 0.002), polimikrobiyal üreme (HR: 2.28; p = 0.045), ÇİD mikroorganizma varlığı (HR: 2.62; p = 0.004) yer almıştır. Antibiyotikler arasında ise fosfomisin (HR: 2.72; p = 0.001), imipenem (HR: 2.29; p = 0.028), kolistin (HR: 2.84; p = 0.001), linezolid (HR: 7.06; p < 0.001), TMP-SMX (HR: 4.40; p < 0.001) kullanımı yan etki

gelişimi riskini anlamlı olarak artırırken, piperasilin-tazobaktam (HR: 0.42; p = 0.011) kullanımı ise riski anlamlı şekilde azaltmıştır (Tablo 6.2.6).



HR: Tehlike Oranı , GA: Güven Aralığı, MV : Mekanik Ventilasyon, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Şekil 6.2.4. Yoğun Bakım Hastalarında Total Yan Etki Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi

Yapılan çok değişkenli analizde, yoğun bakım hastalarında yan etki gelişimi ile anlamlı ilişkili bulunan faktörlerde ön planda TMP-SMX, linezolid ve fosfomisin kullanımı yer alırken mekanik ventilasyon süresinin 5 gün ve daha uzun olmasının riski yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (Şekil 6.2.4.).

Antibiyoterapi ilişkili ABH yoğun bakım hastalarında %30 (n=33) oranında gözlenmiş; bu komplikasyon de-eskalasyon grubunda %20 (n=4), değişiklik yapılmayan grupta %25,4 (n=15), eskalasyon grubunda ise %45,2 (n=14) oranında tespit edilmiştir. Fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0,085), eskalasyon grubunda ABH oranı belirgin olarak daha yüksektir (Tablo 6.2.5).

Tablo 6.2.7. Yoğun Bakım Hastalarında ABH Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Tek değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi

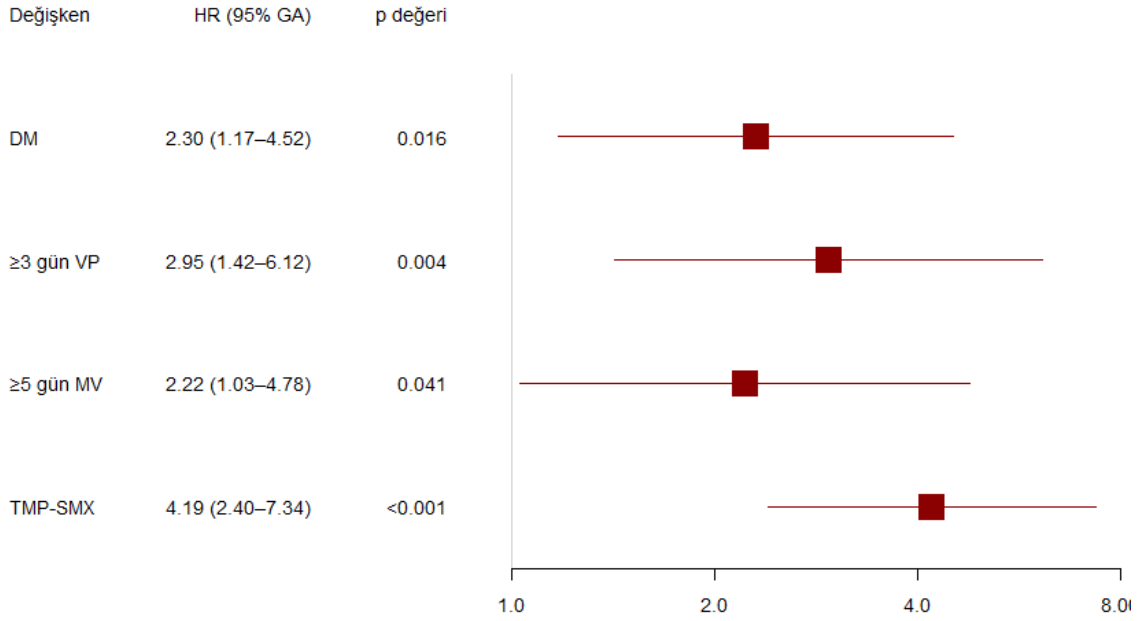
Değişken	HR (95% GA)	p-değeri
Erkek cinsiyet	0,79 (0,40–1,56)	0,500
Yaş ≥ 70	1,78 (0,86 - 3,70)	0,120
DM	1,71 (0,89 - 3,30)	0,110
HT	1,12 (0,57 - 2,20)	0,730
KBH	0,64 (0,20 - 2,09)	0,460
Kronik Akciğer Hastalığı	1,24 (0,63 - 2,45)	0,540
Kronik Karaciğer Hastalığı	0,81 (0,20 - 3,28)	0,770
ASKH	1,06 (0,55 - 2,07)	0,860
SVH	1,35 (0,61 - 2,99)	0,470
Romatolojik Hastalık	0,32 (0,05 - 2,20)	0,250
Solid Organ Malignitesi	0,78 (0,37 - 1,64)	0,510
CCI	1,05 (0,928–1,18)	0,460
İntraabdominal Enfeksiyon	0,76 (0,39 - 1,47)	0,410
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	1,23 (0,56 - 2,69)	0,600
Pulmoner Enfeksiyon	1,27 (0,79 - 2,03)	0,320
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1,38 (0,86 - 2,21)	0,180
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	0,81 (0,42 - 1,58)	0,540
Çoklu Enfeksiyon Odağı	1,8 (0,97 - 3,34)	0,062
Kültür alınması	1,04 (0,432 - 2,49)	0,930
Kültür Alınma Günü	1,23 (1,11–1,36)	<0,001
Polimikrobiyal Üreme	1,19 (0,31 - 4,61)	0,800
ÇİD Mikroorganizma Üremesi	2,17 (1,26 - 3,74)	0,005
APACHE II	1,09 (1,04–1,14)	<0,001
SOFA	1,19 (1,1–1,27)	<0,001
Septik Şok	2,15 (1,07–4,31)	0,032
≥ 3 gün Vazopressor	3,58 (1,8 - 7,14)	<0,001
Mekanik Ventilasyon	2,16 (0,907–5,15)	0,082
≥ 5 gün Mekanik Ventilasyon	2,76 (1,35 - 5,62)	0,005
Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1	-
Değişiklik yok	1,44 (0,51 - 4,09)	0,490
Eskalasyon	2,55 (0,90 - 7,24)	0,078
Antibiyotikler		
Ampisilin-Sulbaktam	0,70 (0,14 - 3,45)	0,660
Doksisisiklin	1,29 (0,64 - 2,59)	0,470
Ertapenem	1,06 (0,34 - 3,38)	0,920
Fosfomisin	1,91 (0,95–3,83)	0,070
İmipenem	1,98 (0,87–4,54)	0,110
Klaritromisin	1,15 (0,39–3,43)	0,800

Klindamisin	0,91 (0,24 - 3,41)	0,890
Kolistin	2,79 (1,54 - 5,05)	0,007
Levofloksasin	1,15 (0,34 - 3,9)	0,820
Meropenem	1,32 (0,67–2,6)	0,420
Piperasilin-Tazobaktam	0,39 (0,19–0,82)	0,013
Teikoplanin	1,22 (0,61–2,43)	0,570
Tigesiklin	0,94 (0,16–5,5)	0,950
TMP-SMX	4,4 (2,98 - 6,51)	<0,001

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, ÇİD: Çoklu İlaç Dirençli, MV: Mekanik Ventilasyon ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam tedavi Günü, HR :Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Yoğun bakım hastalarında ABH gelişimi ile ilişkili faktörler, tek değişkenli Fine & Gray regresyon analizi ile değerlendirildi. Kültür alınma günü daha geç olan hastalarda da ABH gelişimi açısından risk artışı gözlenmiştir (HR: 1.23; %95 GA: 1.11–1.36; $p<0.001$). Ayrıca, ÇİD mikroorganizma varlığı, yüksek APACHE II ve SOFA skorları, septik şok varlığı, ≥ 3 gün vazopressör kullanımı ve ≥ 5 gün uzun mekanik ventilasyon süresi de anlamlı bulunmuştur. Antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde, özellikle TMP-SMX ve Kolistin kullanımı ABH riskini artırırken; piperasilin-tazobaktam kullanımı koruyucu etki göstermiştir (Tablo 6.2.7.).

Yoğun bakım hastalarında uygulanan tedavi stratejilerinin (DE/NC/E), antibiyotik ilişkili ABH gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamadı. De-eskalasyon grubu referans alınarak değerlendirildiğinde, değişiklik yapılmayan grupta ABH gelişme riski 1,44 kat ve eskalasyon grubunda 2,55 kat artmış gözükse de bu fark da istatistiksel sınırdan olup anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6.2.7.).



HR: Tehlike Oranı, GA: Güven Aralığı, DM: Diyabetes Mellitus, MV: Mekanik Ventilasyon, VP: Vazopressör, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Şekil 6.2.5. Yoğun Bakım Hastalarında ABH Gelişimi ile İlişkili Faktörlerin Çok değişkenli Fine& Gray Regresyon Testi ile Analizi ve Forest Plot Grafiği ile Gösterimi

Yapılan çok değişkenli regresyon analizine göre diyabetes mellitus varlığı, ABH gelişme riskini yaklaşık 2 kat , ≥3 gün vazopressör kullanımı 3 kat ve ≥5 gün mekanik ventilasyon 2 kat artırmıştır. En belirgin ilişki ise TMP-SMX kullanan hastalarda gözlenmiş; bu grupta ABH gelişme riski anlamlı düzeyde yüksek bulunarak yaklaşık 4 kat artış göstermiştir (HR: 4,19; %95 GA: 2,40–7,34; $p < 0,001$) (Şekil 6.2.5.).

6.2.3. Yoğun Bakım Hastalarında Antimikrobiyal Direnç Gelişimi

Taburculuk sonrası kültür hastaların %86,5'inde (n=64) alınmıştır ve bu oran gruplar arasında benzerdi (DE: %85,7; N: %83,3; E: %94,4; $p=0,512$). Kültür alınan hastalar içinde takipte 90 gün içinde direnç gelişimi 21 hastada (%32,8) görülmüş olup, bu oran de-eskalasyon grubunda %33,3 (n=4), değişiklik yapılmayan grupta %34,3 (n=12) ve eskalasyon grubunda %29,4 (n=5) düzeyindedir (Tablo 6.2.5.).

Tablo 6.2.8. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Sonrası 90 Gün İçinde Yeni Antimikrobiyal Direnç Gelişimi İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Fine & Gray Regresyon Testi ile Analizi

Değişken	HR (95% GA)	p-değeri
Erkek Cinsiyet	0,66 (0,284-1,54)	0,340
Yaş	1,02 (0,99–1,05)	0,210
DM	1,14 (0,48–2,67)	0,770
HT	1,24 (0,48–3,20)	0,660
KBH	0,30 (0,04–2,29)	0,240
Kronik Akciğer Hastalığı	2,17 (0,94–5,06)	0,071
Kronik Karaciğer Hastalığı	1,74 (0,44–6,84)	0,430
ASKH	1,85 (0,75–4,56)	0,180
SVH	1,01 (0,35–2,94)	0,980
Solid Organ Malignitesi	1,42 (0,61–3,33)	0,420
Romatolojik Hastalık	1,33 (0,30–5,85)	0,710
CCI	1,10 (0,93–1,31)	0,260
Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim	0,35 (0,05–2,62)	0,310
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi	0,77 (0,23–2,63)	0,680
Kaynak Kontrolü İhtiyacı	0,55 (0,13–2,42)	0,430
Mekanik Ventilasyon	0,76 (0,31–1,86)	0,540
Septik Şok	1,24 (0,53–2,90)	0,610
SOFA	0,95 (0,87-1,04)	0,280
APACHE II	1,01 (0,95-1,07)	0,850
Enfeksiyon Odağı		
İntraabdominal Enfeksiyon	1,38 (0,45–4,18)	0,570
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	0,67 (0,09–5,17)	0,700
Pulmoner Enfeksiyon	0,94 (0,39–2,26)	0,900
Üriner Sistem Enfeksiyonu	0,83 (0,29–2,43)	0,740
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	1,01 (0,13–7,81)	1,000
Çoklu Enfeksiyon Odağı	0,81 (0,18-3,59)	0,780
Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1	
Değişiklik yok	0,98 (0,33-2.94)	0.970
Eskalasyon	0,80 (0,22-2.95)	0.730
Antibiyotikler		
Ampisilin-Sulbaktam	2,25 (0,53–9.53)	0.270
Doksisiklin	1,58 (0,63–3.94)	0.330
Ertapenem	2,52 (0,51–12.50)	0.260
Fosfomisin	0,17 (0,02–1.27)	0.0840
İmipenem	1,71 (0,59–4.97)	0.320
Klaritromisin	0,47 (0,07–3.21)	0.440
Klindamisin	3,35 (0,42–27.10)	0.260

Meropenem	0,40 (0,14–1.19)	0.099
Piperasilin-Tazobaktam	2,85 (1,16–6.96)	0.022
Seftriakson	0,61 (0,15–2.50)	0.500
Teikoplanin	1,09 (0,43–2.74)	0.860
Toplam Hastane Yatış Günü	0,99 (0,95–1.030)	0.670
Toplam YBÜ Yatış Günü	1,03 (0,96–1.110)	0.440
Total ASİ	0,99 (0,99–1.000)	0.250
DOT	0,98 (0,93–1.030)	0.350
LOT	0,99 (0,83–1.180)	0.890

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MV: Mekanik Ventilasyon ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT:Tedavi Gün Sayısı , LOT:Toplam tedavi Günü, HR :Tehlike Oranı ,GA: Güven Aralığı, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Yoğun bakım hastalarında tedavi bitiminden sonraki 90 gün içinde direnç gelişimi ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli Fine & Gray regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı tek bulgu Piperasilin-tazobaktam kullanımına ilişkin olmuştur (HR: 2.85; %95 GA: 1.16–6.96; $p = 0.022$)

De-eskalasyon grubu referans alındığında, diğer tedavi gruplarında direnç gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Değişiklik yapılmayan grupta risk neredeyse eşit (HR: 0,981; %95 GA: 0,328–2,94; $p=0,97$), eskalasyon grubunda ise risk biraz daha düşük (HR: 0,797; %95 GA: 0,215–2,95; $p=0,73$) olarak bulundu ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6.2.8).

Diğer değişkenlerde, özellikle fosfomisin, meropenem ve kronik akciğer hastalığı için istatistiksel anlamlılık sınırına yakın sonuçlar elde edilmiştir, ancak bunlar anlamlılık eşiği olan $p < 0.05$ 'in üzerinde kaldıkları için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Direnç gelişimi riskini belirlemede anlamlı bir çok değişkenli model oluşturulamamıştır (Tablo 6.2.8).

6.2.4. Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite

Çalışmaya dâhil edilen 110 yoğun bakım hastasında hastane içi mortalite oranı %30,9 ($n=34$) olarak saptanmıştır. Mortalite oranları 30,60 ve 90 gün için eskalasyon grubunda daha yüksek seyretmiş olsa da, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6.2.5.).

Tablo 6.2.9. Yoğun Bakım Hastalarında 90 günlük Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Tek Değişkenli Cox Regresyon Testi İle Analizi

Değişken	HR (95% GA)	p-değeri
Erkek cinsiyet	1.21 (0.65–2.27)	0.547
Yaş	1.01 (0.99–1.03)	0.433
Son 3 Ayda Antibiyotik Kullanımı	1.76 (0.96–3.23)	0.067
Son 3 Ayda Hastane Yatışı	1.21 (0.66–2.22)	0.534
Son 3 Ayda YBU Yatışı	1.17 (0.63–2.18)	0.615
Son 3 Ayda Dirençli Kültür Üremesi	0.90 (0.32–2.51)	0.834
Antibiyotik Alerjisi	1.60 (0.22–11.63)	0.643
DM	1.24 (0.68–2.27)	0.489
HT	0.84 (0.46–1.55)	0.584
KBH	1.00 (0.42–2.37)	0.999
Kronik Akciğer Hastalığı	0.97 (0.51–1.84)	0.929
Kronik Karaciğer Hastalığı	0.57 (0.14–2.34)	0.432
ASKH	0.92 (0.51–1.67)	0.781
SVH	0.72 (0.31–1.71)	0.460
Romatolojik Hastalık	0.49 (0.12–2.01)	0.320
Solid Organ Malignitesi	1.24 (0.67–2.28)	0.497
CCI>4	1.41 (0.54–2.03)	0.901
Enfeksiyon Yerinde Yabancı Cisim	1.51 (0.64–3.59)	0.347
Bölgede Geçirilmiş Cerrahi	0.93 (0.41–2.08)	0.856
Kaynak Kontrolü İhtiyacı	1.45 (0.67–3.14)	0.340
Kaynak Kontrolü Yapılması	0.27 (0.05–1.34)	0.109
İntraabdominal Enfeksiyon	0.74 (0.31–1.75)	0.490
Kan ve Dolaşım Enfeksiyonu	2.24 (0.88–5.72)	0.091
Pulmoner Enfeksiyon	0.98 (0.53–1.82)	0.950
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1.19 (0.55–2.27)	0.757
Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu	3.07 (1.09–8.66)	0.034
Çoklu odak	2.06 (0.99–4.31)	0.054
Kültür Alınma Günü	1.12 (1.01–1.24)	0.028
Polimikrobiyal Üreme	2.23 (0.87–5.72)	0.095
ÇİD mikroorganizma	1.51 (0.81–2.81)	0.197
Septik Şok	6.09 (2.81–13.19)	<0.001
APACHE II	1.11 (1.07–1.15)	<0.001
APACHE II >22	7.11 (3.37–15.03)	<0.001
SOFA	1.30 (1.20–1.41)	<0.001
SOFA >6	5.67 (2.70–11.90)	<0.001
MV	1.86 (0.89–3.88)	0.098

Tedavi Grupları		
De-eskalasyon	1	
Değişiklik Yok	1,03 (0,44-2,45)	0,940
Eskalasyon	1,73 (0,71-4,20)	0,229
De-eskalasyon Günü	1.51 (1.08–2.12)	0.016
Toplam Hastane Yatış Günü	0.92 (0.87–0.99)	0.019
Toplam YBÜ Yatış Günü	1.05 (1.01–1.09)	0.026

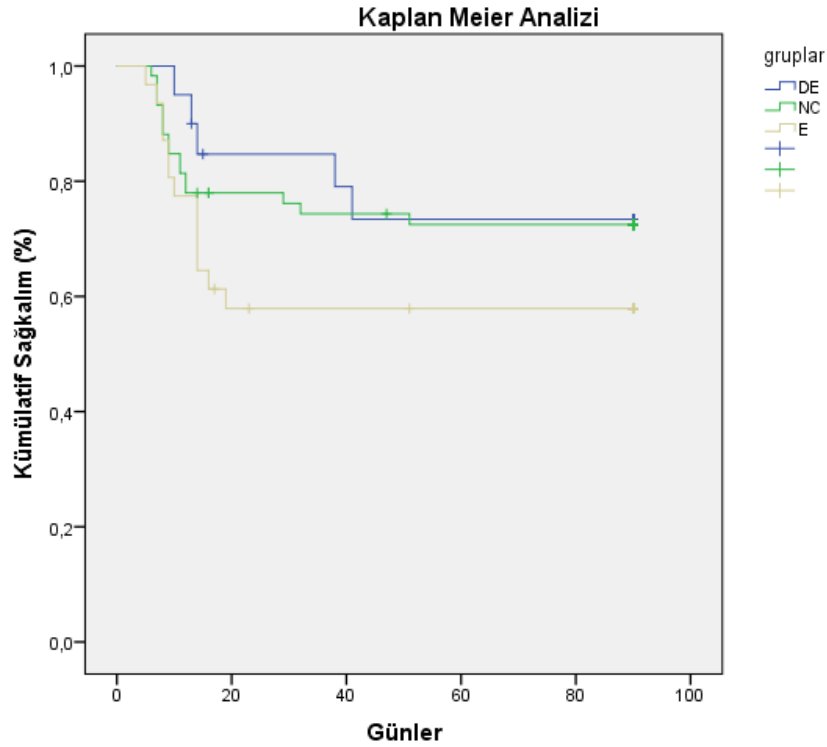
DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, SVH: Serebrovasküler Hastalık, SOT: Solid Organ Transplant, CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MV: Mekanik Ventilasyon ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı, LOT: Toplam tedavi Günü, HR: Tehlike Oranı, GA: Güven Aralığı, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

Yoğun bakım hastalarında 90 günlük mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu varlığı, septik şok varlığı, yüksek APACHE II ve SOFA skorunun artan mortalite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tedavi gruplarına ilişkin analizde, de-eskalasyon grubuna kıyasla tedavi değişikliği yapılmayan grupta mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (HR: 1,03; %95 GA: 0,44–2,45; p=0,940). Eskalasyon grubunda ise mortalite riski artış eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR: 1,73; %95 GA: 0,71–4,20; p=0,229). De-eskalasyonun mortalite üzerine artırıcı ya da azaltıcı bir etkisi yokken ,de-eskalasyon yapılan hastalarda de-eskalasyon günündeki her bir günlük gecikmenin mortaliteyi %50 artırdığı görülmüştür (HR: 1,51; %95 GA: 1,08–2,12; p=0,016). Aynı zamanda kültür alınma gününün gecikmesi (HR: 1,12; %95 GA: 1,01–1,24; p=0,028) ve YBÜ yatış gününün uzaması (HR: 1,05; %95 GA: 1,01–1,09; p=0,026) da mortalite riskinde istatistiksel olarak anlamlı artışa yol açmıştır (Tablo 6.2.10)

Ancak bu değişkenler çok değişkenli analize alındığında sadece APACHE II $\geq$ 22 (HR: 5,15; %95 GA: 2,39–11,07; p < 0,001) ve septik şok varlığının (HR: 4,63; %95 GA: 2,01–10,71; p < 0,001) yoğun bakım hastalarında bağımsız olarak 90 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığını göstermektedir.

Çalışmada üç farklı antibiyotik yönetim stratejisine göre (de-eskalasyon, değişiklik yok ve eskalasyon) ortalama sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık değerlendirilmiştir. De-eskalasyon grubunda ortalama sağkalım 72,4 gün (95% GA: 58,9–85,9), değişiklik yok grubunda 69,2 gün (95% GA: 60,4–78,0) ve eskalasyon grubunda 56,8 gün (95% GA: 43,1–70,6) olarak bulunmuştur. De-eskalasyon grubunda sağkalım süresi daha uzun olsa da Log Rank (Mantel-Cox) testi ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasındaki sağkalım dağılımları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (ki-kare: 2,595; df: 2; p=0,273).

Bu sonuç, üç strateji arasında sağkalım üzerinde istatistiksel olarak belirgin bir farklılık olmadığını göstermektedir (Şekil 6.2.6 ve Tablo 6.2.10).



Şekil 6.2.6. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarında Kaplan-Meier Analizi ile 90 günlük Kümülatif Sağkalım Grafiği

Tablo 6.2.10. Yoğun Bakım Hastalarında Tedavi Gruplarında 90 Günlük içinde Ortalama Sağkalım Süreleri

Grup	Ortalama Sağkalım (gün)	95% Güven Aralığı
De-eskalasyon	72,4	58,9-85,9
Değişiklik Yok	69,2	60,4-78,0
Eskalasyon	56,8	43,13-70,6
Total	66,9	59,6-72,98

6.2.5. Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Yoğun Bakım Hastalarının Alt Grup Analizi

Yoğun bakım hastalarında 33 (%30) hastada kültür sonuçlarına göre ampirik tedavinin de-eskalasyonu mümkündü ve bu hastaların %45,5'ine (n=15) de-eskalasyon uygulanmış, %54,5'inde (n=18) ise uygulanmamıştır.

Tablo 6.2.11. Yoğun Bakım Hastalarında Kültür Sonucuna Göre De-Eskalasyon İmkânı Olan Hastalarda De-Eskalasyon Yapılan ile Yapılmayan Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	De-eskalasyon İmkânı Olanlar n=33 (%30)	De-eskalasyon Yapılanlar n=15 (%13,6)	De-eskalasyon Yapılmayanlar n=18 (%16,4)	P-değeri
Yaş Ortalama (±SS)	72 (±14)	71,73 (±16,79)	71,44 (±11,6)	0,954
CCI Ortalama (±SS)	6 (±3)	6,13 (±2,85)	6,50 (±2,61)	0,703
APACHE II Ortalama (±SS)	23 (±7)	20,13 (±5,96)	24,65 (±6,73)	0,055
SOFA Ortalama (±SS)	8 (±4)	6,67 (±3,01)	9,18 (±4,51)	0,078
MV süresi,gün Medyan (IQR)	6 (5-8)	6 (3-12)	7 (5-8)	0,669
Vazopressor süresi,gün Medyan (IQR)	5 (3-8)	4 (2-6)	6 (5-10)	0,104
Klinik yanıt (%)	18 (%54,5)	12 (%80)	6 (%33,3)	0,007
Laboratuvar yanıt (%)	22 (%66,7)	13 (%86,7)	9 (%50)	0,026
Mikrobiyolojik yanıt ^a (%)	17 (%77,3)	11 (%84,6)	6 (%66,7)	0,609
Yan Etki (%)	7 (%21,1)	5 (%33,3)	2 (%11,1)	0,203
Direnç Gelişimi (%)				
30 günde ^b	3 (%17,6)	1 (%9,1)	2 (%33,3)	0,515
60 günde ^c	6 (%40)	4(%40)	2(%40)	1
90 günde ^d	7 (%46,7)	5 (%50)	2 (%40)	1
ABH (%)	10 (%30,3)	2 (%13,3)	8 (%44,4)	0,070
Mortalite (%)				
30 günlük	15 (%45,5)	3 (%20)	12 (%66,7)	0,007
60 günlük	18 (%54,5)	5 (%33,3)	13 (%72,7)	0,025
90 günlük	18 (%54,5)	5 (%33,3)	13 (%72,7)	0,025
Toplam Hastane yatışı Medyan (IQR)	14 (9-15)	14 (10-15)	12 (9-14)	0,244
Toplam YBU yatışı Medyan (IQR)	9 (7-11)	8 (5-12)	9 (7-11)	0,605
Toplam Tedavi Süresi Ortalama (±SS)	11 (±2)	11,13 (±2,10)	10,56 (±2,47)	0,542

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, MV: Mekanik Ventilasyon ABH : Akut Böbrek Hasar, ASİ: Antibiyotik Spektrum İndeksi, DOT: Tedavi Gün Sayısı , LOT: Toplam tedavi Günü, HR : Tehlike Oranı , GA: Güven Aralığı, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol, SS: Standart Sapma, IQR: Çeyrekler Arası Aralık

^a: Mikrobiyolojik yanıt , tedavi sırasında veya bitiminde kontrol kültür alınan 22 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^b = 30.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 30 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 17 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^c = 60.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 60 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 15 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

^d=90.günde direnç gelişimi, tedavi bitiminden 90 gün sonrasına kadar yaşayan ve kültür bilgilerine ulaşılabilen 15 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Yaş ortalaması de-eskalasyon uygulanan grupta 71,73 ($\pm 16,79$), yapılmayan grupta 71,44 ($\pm 11,6$) olarak bulunmuştur ($p=0,954$). Komorbiditeler açısından gruplar arası dağılım benzerdi , CCI ortalama 6 (± 3) olup gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 6.2.11.).

De-eskalasyon uygulanmayan gruptaki hastaların ortalama APACHE II skoru 24,65 ($\pm 6,73$) olarak saptanmıştır. Buna karşılık, de-eskalasyon yapılan hastalarda bu skor daha düşük olup 20,13 ($\pm 5,96$) olarak hesaplanmıştır ($p=0,055$). Benzer şekilde, ortalama SOFA skoru, de-eskalasyon yapılmayan grupta 9,18 ($\pm 4,51$) iken, de-eskalasyon yapılan grupta 6,67 ($\pm 3,01$) olarak saptanmıştır ($p=0,078$). Her iki skorlamada da de-eskalasyon yapılan gruptaki hastaların daha düşük şiddette hastalık skorlarına sahip olması, bu hastaların daha stabil klinik durumda olduklarını ve de-eskalasyon stratejisinin daha güvenli şekilde uygulanabildiğini düşündürmektedir (Tablo 6.2.11.).

Klinik yanıt de-eskalasyon yapılan hastalarda %80 ($n=12$) gibi yüksek bir oranda sağlanırken, de-eskalasyon yapılmayan grupta bu oran %33,3 ($n=6$) idi ($p=0,007$). Laboratuvar yanıt da benzer şekilde anlamlıydı (DE: %86,7 vs. DE yapılmayan: %50; $p=0,026$). Mikrobiyolojik yanıt oranları sırasıyla %84,6 ($n=11$) ve %66,7 ($n=6$) olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6.2.11.).

Ortalama tedavi süresi 11 gün, yoğun bakım yatış süresi medyan 9 gün ve hastane yatış süresi medyan 14 gün olup, tüm bu parametrelerde gruplar benzerdi ($p>0,05$). Her iki grup arasında toplam antibiyotik spektrum skorları, mekanik ventilasyon ve vazopressör kullanım süreleri açısından anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 6.2.11.).

Tedavi esnasında CDİ, alerji, yan etki ve akut böbrek hasarı (ABH) ile 90 gün içinde dirençli patojen gelişimi gibi istenmeyen olaylar açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6.2.11.).

Yapılan alt grup analizinde mortalite açısından iki grup hastanede, 30, 60 ve 90 günlük zaman dilimlerinde değerlendirilmiş. De-eskalasyon yapılmayan grupta bu oranlar sırasıyla %61,1, %66,7 ve %72,7 iken, de-eskalasyon yapılan grupta daha düşük oranlar gözlenmiştir (%20, %20 ve %33,3). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$; $p=0,007$; $p=0,025$) (Tablo 6.2.11.).

7. TARTIŞMA

7.1. ASİ Skorunun Değerlendirilmesi

Antibiyotik spektrumlarının öznel şekilde değerlendirilmesi, uzmanlar arasında görüş ayrılıklarına ve ölçüm hatalarına neden olabilmektedir. Bu belirsizlikleri azaltmak ve ölçümlerin daha tutarlı olmasını sağlamak için, araştırmacılar nesnel ve kantitatif spektrum puanları geliştirmeye çalışmıştır (3,6–8). Bu amaçla geliştirilen ve geçerliliği kanıtlanmış skora sistemlerinden biri de ASİ'dir (7).

Araştırmacılar antibiyotik kullanımını ölçmede yaygın olarak kullanılan DOT metriğinin, antibiyotikler arasındaki spektrum farklarını göz ardı ettiğini belirtmişlerdir ve ASİ kullanımının antibiyotik kullanımını spektrum bilgisi de vererek daha doğru şekilde yansıttığını tartışmışlardır (61). Carro ve arkadaşları tarafından pediatrik popülasyonda yapılan çalışmada, ASİ'nin antibiyotik reçeteleme üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve ASİ'nin daha ayrıntılı veri sağladığı gösterilmiştir (87).

ASİ'nin (7) avantajları kolay hesaplanabilir olması, güncel direnç verilerine göre güncellenebilir olması, antibiyotik kullanımındaki zamana bağlı değişikliklerin incelenmesine izin vermesi ve farklı enfeksiyon tipleri için uygulanabilir olması şeklinde sıralanabilir

Unutulmamalıdır ki, antibiyotiklerin spektrumunun derecelendirilmesi karmaşık bir süreçtir ve kullanılan yöntem, epidemiyolojik verilere, dikkate alınan önceliklere ve merkezlerin antimikrobiyal yönetim programlarına bağlı olarak sonuçlar büyük ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir (92). Çalışmamızda da belirtildiği üzere, farklı skora sistemlerinde aynı antimikrobiyal ajanlara verilen spektrum puanları arasında farklılıklar görülebilmektedir. Ancak antibiyotik skorası yapılırken, dar, orta ve geniş spektrumlu ajanların sınıflandırmalarının skora sistemleri arasında mümkün olduğunca tutarlı ve örtüşür olmasına özen gösterilmelidir.

ASİ skorasının bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Örneğin, klinik uygulamada oldukça farklı değerlendirilen iki antibiyotik (seftriakson (ASİ 5) ve vankomisin (ASİ 5)) aynı puanı alabilmektedir. Oysa bu ajanlar, hem kullanım endikasyonları hem de antimikrobiyal direnç açısından önemli farklılık göstermektedir. Bu nedenle, ASİ kullanılan çalışmaların,

klirik bağlamı dikkate alan ve tedavi etkinliğini ölçebilen ek sonuç ölçütleriyle desteklenmesi önem taşımaktadır (87).

Ancak skrlama sistemleri antibiyotik imkanları ve direnç paternleri göz önüne alınarak merkezlerin ihtiyaçları doğrusunda şekillendirilebilmektedir (79). Örneğin; ASİ, 2021 yılında İlges ve ark. tarafından, güncel direnç verileri, yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve CRE gibi ortaya çıkan patojenlerin artan önemi dikkate alınarak güncellenmiştir (70) .

Antibiyotik skrlama sistemleriniz standardize olmadığı konusu bazı araştırmacılar tarafından eleştirilse de; de-eskalasyon/eskalasyon tanımlarının daha objektif yapılmasına imkan vermesi, kullanılan antibiyotiklerin spektrum bilgisini içermesi ve ülkeler/üniteler arasında değişen direnç paternlerine göre minör modifikasyonlara izin vermesi nedeniyle kullanışlı olduğunu düşünmekteyiz. Yine çalışmamızda, servis hastalarında DOT ile ASİ arasındaki kuvvetli korelasyon ASİ'nin antibiyotik yönetim programlarının içerisine dahil edilmesinin uygun olduğunu düşündürmüştür. Oluşturduğumuz ASİ spektrum kategorilerine göre; dahili servis, cerrahi servis ve yoğun bakım ünitelerimizde gün başına medyan ASİ skoru ≥ 9 ile 'geniş spektrum' kategorisinde yer almıştır (Dahili servis: 9,45; Cerrahi servis:9,07; Yoğun Bakım:13,13). Dahili ve cerrahi servislere geniş spektrumun alt sınırında yer alan bu spektrum skorlarının, ağırlıklı olarak kombinasyon tedavilerinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Yoğun bakım ünitesinde spektrum skoru, servislere göre belirgin yüksek olmakla birlikte, hepsi geniş spektrum kategorisinde yer almıştır ($p < 0,001$). Bu durumun antimikrobiyal yönetim programları açısından önemli bir veri oluşturduğu düşüncesindeyiz. Antibiyotik yönetim programlarına DOT'un yanı sıra ASİ verisinin de ilave edilmesi, daha sağlıklı izlem ve müdahalelerin yapılmasına olanak sağlayacaktır.

7.2. De-eskalasyon Zamanı ve De-eskalasyonun Belirleyicileri

Antibiyoterapinin optimizasyonu, yalnızca ampirik tedavi seçimiyle sınırlı kalmayan; çok boyutlu değerlendirme gerektiren dinamik bir süreçtir. Bu bağlamda, tedavinin başlangıcından itibaren 24–72 saatlik dönem, klinik yanıtın ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirildiği, tedavi etkinliğinin gözden geçirilmesi için en uygun zaman aralığıdır. Özellikle üçüncü günde klinik yanıtın yetersizliği, ampirik tedavinin başarısızlığına işaret edebilir ve rejimin yeniden yapılandırılmasını için uygun fırsat sunmaktadır. Bu süreçte alınan kültürler ve ÇİD mikroorganizma kolonizasyonu taramaları etken patojenin belirlenmesini ve

de-eskalasyonu kolaylaştırmaktadır. Ancak kültür negatif hastalarda da, ampirik geniş spektrumlu tedavinin de-eskalasyonu önerilebilmektedir (50).

Bu nedenle, antibiyotik yönetim programı ekipleri, için özellikle ciddi enfeksiyon kliniği ile takip edilen tüm hastalarda tedavi başladıktan sonra ilk 24–72 saat içinde klinik ve mikrobiyolojik veriler ışığında antibiyotik tedavisinin yeniden değerlendirilmesi temel öncelik olmalıdır. Kültüre ek olarak hızlı mikrobiyolojik tanı testleri ve kolonizasyon taramaları gereksiz geniş spektrumlu tedavi kullanımını azaltarak, 24–72 saat içinde de-eskalasyon kararlarının güvenli biçimde alınmasına olanak sağlayabilmektedir (93).

Çalışmamızda servis hastalarının % 27,8’inde, yoğun bakım hastalarının ise %18,2 sinde antibiyotik de-eskalasyonu yapılmıştır ve medyan de-eskalasyon günü her iki grup içinde 5.gündür. Servis hastaları antibiyoterapi başlangıcından sonra medyan 5.günde (IQR 3-6,25) konsulte edilmiş ve tedavi revizyonu için değerlendirilmiştir. Servis hastalarının %70,1’inden ve yoğun bakım hastalarının %81,8 ‘inden kültür alınmış olup medyan kültür alınma süresi 24 saattir. Servis hastalarında yapılan tek değişkenli analizlerde kültür alınmasının de-eskalasyon olasılığını %80 artırdığı saptanmıştır (OR: 1,80; %95 GA: 1,12–2,90; p=0,015). Bu sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumludur.

Hastanemizde kültür alınması ile antibiyotik duyarlılık sonuçlarının raporlanması arasında geçen süre ise ortalama olarak 3 gün olup; zor üreyen mikroorganizmalar ve MİK tayini için brot mikrodilüsyon test, E-test gibi özel yöntemler gerekmesi halinde bu süre uzamaktadır. Fenotipik duyarlılık testlerine ek olarak otomatize sistemler ile hızlı antibiyotik duyarlılık testlerinin entegrasyonu ya da moleküler yöntemler ile genetik direnç belirteçlerinin tespiti laboratuardan daha hızlı sonuç alınarak ampirik tedavinin güncellenmesi konusunda erken rehberlik sağlayabilir. Ancak bu testlerin sonuçlarının standardize edilmiş yöntemler ile doğrulanması gerektiği unutulmalıdır.

Tracey Young-Sharma ve arkadaşlarının Fiji’de gerçekleştirdiği prospektif çalışmada, 474 hastanın yalnızca %29’unda ilk 72 saatte, %42’sinde ise 72 saat sonrasında de-eskalasyon uygulanabildiği saptanmıştır. Pozitif kültür varlığında ilk 72 saate de-eskalasyon ihtimali yarıya düşmüştür (OR = 0.5, 95% CI 0.3–0.89; p < 0.016). Araştırmacılar bunun sebebinin kültür sonuçlarının genellikle ampirik antibiyotik başladıktan sonra 72 saatten geç elde edilmesi veya dikkate alınmasıyla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (94).

Braykov ve ark tarafından 730 hasta üzerinden gerçekleştiren çok merkezli gözlemsel kohort çalışmada ampirik tedavinin beşinci gününde hastaların %12.5'inde eskalasyon, %21.5'inde de-eskalasyon ya da tedavinin sonlandırılması yapılmıştır. Hastaların yalnızca %59'unda uygun kültür örneği alındığı ve bunların %58'inin negatif sonuçlandığı bildirilmiştir. De-eskalasyon veya tedavi kesilmesi, başlangıçta kültür alınmış olması ile (aOR: 1.68; %95 GA: 1.05–2.70) ve ilk radyolojik incelemede enfeksiyon bulgusunun olmamasıyla (aOR: 1.76; %95 GA: 1.11–2.79) anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Öte yandan, tedavi eskalasyonu birden fazla enfeksiyon odağı varlığı (aOR: 2.54; %95 GA: 1.34–4.83) ve pozitif kültür sonucu (aOR: 1.99; %95 GA: 1.20–3.29) ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, ampirik antibiyotik yönetiminde kültür alınmasının ve erken görüntüleme bulgularının tedavi optimizasyonunda kritik rol oynadığını göstermektedir (95).

İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise pozitif kültür sonuçları de-eskalasyonu anlamlı şekilde artırırken, negatif kültür varlığında de-eskalasyonun yetersiz kaldığı vurgulanmıştır ($p = 0,001$) (96).

IDSA kılavuzları, kültür negatif hastalarda antibiyotik de-eskalasyonuna ilişkin spesifik bir öneri sunmamaktadır. Bununla birlikte, kılavuzlarda, kültür sonuçları negatif olan olgularda de-eskalasyon uygulamalarının hasta sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren yüksek kaliteli çalışmalara duyulan gereksinim açıkça vurgulanmaktadır. Kültür negatifliğinin tedavi belirsizliğini artırdığı durumlarda, de-eskalasyon kararlarının klinik değerlendirme ve risk-fayda analizi temelinde alınması gerekmekte olup, bu alandaki kanıt eksikliği uygulamada önemli bir boşluk yaratmaktadır (10). Çalışmamızda alınan kültürlerde servis hastalarında % 32,9 ve yoğun bakım hastalarında %48,9 oranında üreme saptanmamıştır. Kültür negatif hastaların oranı, antibiyotik değişikliği yapılmayan grupta (NC), en yüksektir. Kültür negatifliğinin, de-eskalasyon olasılığı üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (OR: 1,027; %95 GA: 0,62–1,68; $p=0,916$).

Antibiyotik de-eskalasyon oranları, enfeksiyonun kaynağına ve tipine bağlı olarak anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir. Yunanistanda yapılan çok merkezli bir çalışmada, dahili servis hastalarında de-eskalasyon medyan 4. günde (IQR: 3–5) gerçekleştirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonu (OR: 10,04; %95 GA: 2,91–34,57; $p < 0,001$), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (OR: 16,28; %95 GA: 1,68–158,08; $p = 0,016$) ve kan dolaşımı enfeksiyonu (OR: 2,52; %95 GA: 1–6,36; $p = 0,05$) olan hastalarda de-eskalasyon olasılığı daha yüksek bulunmuştur (97).

2025 yılında David W. Eyre ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada kıdemli hekimler tarafından yürütülen vizitlerde de-eskalasyon önerilme olasılığının, klinik eczacılar (aOR: 0,36; %95 GA: 0,26–0,50) ve uzmanlık eğitimi alan hekimler (aOR: 0,78; %95 GA: 0,61–0,99) tarafından yürütülen vizitlere göre daha yüksek olduğu belirtilirken aynı zamanda idrar yolu enfeksiyonlarında, solunum yolu enfeksiyonlarına kıyasla antibiyotik tedavisinin de-eskalasyonu daha olası bulunmuştur. Diğer enfeksiyon tiplerinde ise de-eskalasyon önerilme oranı genel olarak daha düşüktü (98).

Roper ve ark. tarafından, kültür sonuçları negatif olan yoğun bakım ünitesindeki erişkin hastalarda üriner sistem enfeksiyonu varlığında ve ampirik tedavi meropenem kullanımda de-eskalasyonun daha sık uygulandığı görülmüş (99). Moehring ve ark. ise intra-abdominal enfeksiyonlar ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında de-eskalasyon oranı görece daha düşük bulmuşlardır (86).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da üriner sistem enfeksiyonları servis hastalarında de-eskalasyonu olasılığını artıran bağımsız değişkenlerden biri olarak öne çıkmaktadır (aOR: 1,69; %95 GA: 1,01-2,85; $p = 0,048$). Bunun sebebi üriner sistem enfeksiyonlarında kültür alınma ve üreme oranlarının diğer enfeksiyonlara göre daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çok değişkenli analizde çalışmamızda servis hastalarında erkeklerde, kadınlara göre de-eskalasyon olasılığı daha az bulunmuştur (OR: 0,548; %95 GA: 0,351-0,856 ; $p = 0.008$) . Bu sonuç, kadın hastalarda de-eskalasyon olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar (97,100) ile tutarlıdır. Ancak söz konusu iki çalışmada bu sonucun nedenlerine ilişkin bir açıklama sunulmamıştır. Çalışmamızda, servis hastaları arasında kadın ve erkekler arasında medyan yaş, komorbidite yükü ve enfeksiyon tiplerinin dağılımı benzerdi. Bununla birlikte, erkek hastalarda polimikrobiyal enfeksiyon oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%3,3 vs %0,4 $p=0,085$). Yine de bu farklılık, gözlenen cinsiyet temelli de-eskalasyon farkını açıklamaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda ÇİD mikroorganizma üremesi olmayanlarda üreme olanlara kıyasla de-eskalasyon uygulanma olasılığını yaklaşık 2 kat artırmaktadır (HR: 2,124; %95 GA: 1,242–3,635; $p=0,006$). Bu sonuç; hastada ÇİD enfeksiyon olmasını, de-eskalasyon yapılmamasını öngören, bağımsız risk faktörleri arasında gösteren çalışmalar ile de uyumludur.

Tabah ve Ark. tarafından 2016 da yayımlanan derlemede, yoğun bakım hastalarında de-eskalasyonun daha çok geniş spektrumlu tedavi ve ya birden fazla antimikrobiyal ajan kullanıldığı, ÇİD patojenlerin bulunmadığı ve hastalık şiddet skorunun düşük olduğu durumlarda uygulandığı görülmüştür (92). Bir başka çalışma üriner sistem enfeksiyonlarda de-eskalasyon önündeki temel engelin ÇİD patojen varlığının olduğunu ortaya koymaktadır (101).

Yaklaşık 125 bin toplum kaynaklı sepsis şüpheli hasta üzerinden yapılan çok merkezli çalışmada; de-eskalasyon oranı yatak sayısı fazla ve eğitim araştırma hastanelerinde daha yüksek olmak üzere tüm kohortta %29,4 olarak hesaplanmış. De-eskalasyonu öngören faktörler arasında 3.-4. günde hastalığın daha hafif seyretmesi, dirençli olmayan mikroorganizmalarla pozitif kültürlerin saptanması ve negatif MRSA nazal sürüntü kültürü varlığı yer almıştır (100).

Çalışmamızda, servis hastalarında yapılan çok değişkenli analiz sonucunda, septik şokun de-eskalasyon uygulanma olasılığı üzerindeki etkisi istatistiksel anlamlılık sınırında bulunmasa da (HR: 0,334; %95 GA: 0,108–1,037; p = 0,058), elde edilen yön ve etki büyüklüğü, septik şok varlığının de-eskalasyon kararını sınırlayabileceğine işaret etmektedir. Bu bulgu klinik pratikte gözlemlenen eğilimlerle uyumlu olabilir ve daha geniş örneklemelerle doğrulanmalıdır.

Çalışmamızda servis hastalarının son 3 ay içinde yoğun bakım ünitesine yatış öyküsünün bulunması, de-eskalasyon uygulanma olasılığını yaklaşık %75 oranında azaltan bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 0,24; %95 GA: 0,09–0,65; p = 0,005). Mevcut literatürde hastaların antibiyoterapi kararlarını etkileyebilecek klinik öyküsüne dair bu düzeyde ayrıntılı analizlere yer verilmemiş olup, çalışmamız bu yönüyle özgün bir katkı sunmaktadır.

7.3. De-eskalasyonun Antibiyotik ilişkili Yan Etki Gelişimi Üzerine Etkisi

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, CDİ, ABH, hematolojik veya nörolojik toksisiteler ve mikrobiyaya hasarı gibi ciddi advers etkilere yol açabilmektedir. Yapılan geniş çaplı bir kohort çalışmada, hastanede antibiyotik tedavisi alan hastaların %20'sinde en az bir advers ilaç reaksiyonu geliştiği ve her ilave 10 günlük antibiyotik tedavisinin advers ilaç reaksiyonu riskini %3 oranında artırdığı saptanmıştır (102). Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizde ise servis hastalarında hastane yatışındaki her bir gün artışla antibiyotik ilişkili yan etki riski %6 oranında artarken, yatışın ≥ 10 gün olması halinde yan etki gelişim riskinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (p<0,05). Literatürdeki veriler antibiyotik de-eskalasyonunun klinik olarak güvenli bir yaklaşım olduğunu ve ek toksisite riski taşımadığını ortaya koymaktadır.

Karbapenem de-eskalasyonun etkilerini inceleyen prospektif kohort çalışmada, de-eskalasyon yapılan hastalarda antibiyotiklere bağlı yan etki oranı anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (%5,4 vs. %12,5; $p = 0,037$) (103). SIMPLIFY çalışmasında, de-eskalasyon grubunda toplam advers olay sayısı daha yüksek olsa da ciddi advers olay oranı daha düşük bulunmuştur (104).

Geniş spektrumlu rejimler ve özellikle kombine antibiyotik kullanımı, böbrekler üzerindeki yükü artırabilir (105). Bunun en dikkat çekici örneklerinden biri, vankomisin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonuna ilişkin çalışmalardır. Ampirik olarak vankomisin ile piperasilin-tazobaktam kombinasyonunu alan hastalar üzerinden antibiyotik de-eskalasyon zamanının ABH gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (106). İlk üç günde de-eskalasyon uygulanan hastalarda ABH insidansı %13,9 iken, 4-7 gün arası de-eskalasyonda %24,2 ve 7. günden sonra de-eskalasyon uygulananlarda %42,7 olarak saptanmıştır ($p < 0,0001$). Geç de-eskalasyon yapılan hastalarda ABH gelişme olasılığı erken gruba kıyasla yaklaşık 3 kat artmıştı (OR = 3,30; %95 GA: 2,84–3,83) (106).

Yoğun bakım ünitesinde kültür sonuçları negatif olan hastalarda yapılan de-eskalasyon yapılan hastalarda ABH insidansı anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. (% 10.5 vs % 27.4) ; $p = 0.031$) (99). Qian Kam ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli retrospektif çalışmada, antibiyotik de-eskalasyonu yapılan sepsis şüphesi ile takip edilen hastalarda ABH gelişme riski %20 oranında daha düşük (OR: 0,80; %95 GA: 0,76–0,84) bulunmuştur (100).

Çalışmamızda çok değişkenli analizler sonucunda, servis hastalarında de-eskalasyonunun hem antibiyotiğe bağlı yan etki gelişimini hem de ABH riskini azaltmada koruyucu bir etkisi olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım hastalarında ise de-eskalasyonun yan etki ve ABH gelişimi üzerinde ne koruyucu ne de risk artırıcı bir etkiye sahip değildi. Sonuç olarak, bu bulgular servis hastalarında gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik maruziyetinin azaltılmasının yalnızca enfeksiyon yönetimi açısından değil, aynı zamanda hasta güvenliği ve organ fonksiyonlarının korunması açısından da önemli olduğunu desteklemektedir. Öte yandan, yoğun bakım hastalarında de-eskalasyonun advers etkiler ve ABH gelişimi üzerine risk artırıcı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durum, yoğun bakım hastalarında enfeksiyon yönetiminin daha karmaşık ve çok faktörlü olduğu, tek başına antibiyotik stratejilerinin bu sonuçlar üzerinde sınırlı etkiye sahip olabileceğini ancak de-eskalasyon stratejisi servis hastalarında olduğu gibi yoğun bakım hastalarında da güvenle uygulanabileceğini göstermektedir.

7.4. De-eskalasyonun Antimikrobiyal Direnç Gelişimine Etkisi

Antimikrobiyal direnç, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en önemli küresel sağlık tehditlerinden biri olup, bu sorunun yönetiminde antimikrobiyal ajanların akılcı kullanımı büyük önem taşımaktadır (1). De-eskalasyonun temel amacı, geniş spektrumlu ajanlara maruziyet süresini en aza indirerek antimikrobiyal direnç gelişimini önlemektir (9). Geniş spektrumlu ajanların direnç gelişimine yol açma potansiyeli dar spektrumlu ajanlara kıyasla daha yüksek olarak kabul edilmekle birlikte, bu ilişki doğrusal değildir; zira bazı dar spektrumlu antibiyotiklerin de geniş spektrumlulara göre daha direnç gelişimi açısından olumsuz sonuçlara yol açabildiği bildirilmektedir (5,107).

Antimikrobiyal spektrum ile direnç gelişimi arasındaki ilişkinin karmaşık yapısı, de-eskalasyon stratejilerinin dikkatli ve kanıta dayalı biçimde uygulanmasını gerektirmektedir. Antimikrobiyal de-eskalasyonun, antimikrobiyal direnç üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde yeterli kanıtın bulunmaması nedeniyle sistemik derlemelerde yazarlar bu konunun üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunun altını çizmişlerdir (46,108,109).

Yaklaşık 9 milyon hasta-günü verisini içeren 32 çalışmanın meta-analizinde antibiyotik yönetim programları, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların azaltılmasında anlamlı düzeyde etkili bulunmuştur (110). Bu programların uygulanması ile ÇİD gram negatif bakterilerle enfeksiyon ve kolonizasyon oranlarında %51’lik bir azalma sağlanmıştır. Benzer şekilde, GSBL üreten gram-negatif bakterilerde %48’lik azalma ve MRSA insidansında %37’lik bir düşüş gözlemlenmiştir. Antimikrobiyal yönetim programlarının, özellikle el hijyeni müdahaleleri başta olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemleriyle birlikte uygulandığında tek başına uygulamaya kıyasla daha etkili olduğu ortaya konmuştur (IR = 0,69; %95 GA: 0,54–0,88; $p = 0,0030$; el hijyeni ile birlikte: IR = 0,34; %95 GA: 0,21–0,54; $p < 0,0001$). Öte yandan, bu programlar VRE ve kinolon/aminoglikozid dirençli gram-negatif bakterilerin insidansında anlamlı bir değişiklik yaratmamıştır (110).

Teshome ve ark tarafından yapılan çalışmada ciddi sepsis/septik şok nedeniyle beta-laktam antibiyotik başlanan 7742 hastanın %8,3’ünde yeni gram-negatif direnç gelişmiştir. Ortalama direnç gelişme süresi 23,7 gün olup direnç gelişme insidans hızı 1000 hasta-gün başına 1,85 olarak hesaplanmıştır. En düşük insidans hızı ise de-eskalasyon grubunda (1000 hasta-gün başına 1,42) gözlenmiştir. Beta-laktam de-eskalasyonunun, tedavide değişiklik yapılmamasına kıyasla yeni gram-negatif direnç gelişimini anlamlı şekilde azalttığı (HR=0,59;

95% GA: 0,48–0,73) saptanmıştır. De-eskalasyon ve eskalasyon grupları arasında direnç gelişim riski ile ilgili anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda, her ek beta-laktam tedavi gününün antibiyotik direnci gelişme riskini %8 oranında artırdığı gösterilmiştir (aHR=1.04; %95 GA: 1.04–1.05). İlaç bazında ise sefepim ve piperasilin-tazobaktam bu riski %8 ve meropenem ise %2 artırmaktadır (88).

Weiss ve ark tarafından yapılan çalışmada 182 ventilatörle ilişkili pnömoni olgusu arasında, pivotal beta-laktam antibiyotiklerin de-eskalasyonu %72 olguda (n=131) mümkün bulunmuş ve yalnızca %38'inde (n=70) gerçekleştirilmiştir. Kültür sonucuna göre de-eskalasyon uygun olup de-eskalasyon yapılan ve yapılmayan arasındaki karşılaştırmada Genel ÇİD oranları arasında fark saptanmamış iken GSBL üreten *Enterobacterales* de-eskalasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (1.4% vs 8.2%, p=0.07) (111).

Lew ve ark. tarafından GSBL insidansının yüksek olduğu bir bölgede yapılan bir çalışmada ise karbapenem de-eskalasyonu yapılan grupta karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* kazanımı daha düşük saptanmıştır (%2,0 vs. %7,3; p = 0,042), bu da de-eskalasyonun direnç gelişimini azaltmada etkili olabileceğini düşündürmüştür (103).

De bus ve ark tarafından yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan çalışmada anti-psödomonal beta-laktam de-eskalasyonunun tedavinin 14.günde direnç gelişiminde ve ÇİD patojen seçilimi açısından anlamlı bir farklılığa yol açmadığını gösterilmiştir (p>0,1) (112) .

Bu konuda klinik çalışmalar sınırlı olması nedeniyle araştırmacılar de-eskalasyonun ekolojik etkilerini matematiksel bir model aracılığıyla değerlendirmeyi denemişler ve bireysel hasta-sağlık çalışanı etkileşimleri simüle edilerek antibiyotik stratejilerinin *Pseudomonas aeruginosa* direnci özelinde etkilerine analiz etmişlerdir. Bulgular, de-eskalasyonun piperasilin-tazobaktam direnci başta olmak üzere bazı dirençli suşların görülme sıklığını azalttığını ve uygunsuz ampirik tedavi oranlarını düşürdüğünü göstermiştir. Ancak buna karşılık, siprofloksasin dirençli suşlarda artış gözlenmiş; bu durum, de-eskalasyonun etkisinin mikroorganizma ve antibiyotik türüne göre değişebileceğini düşündürmüştür (113).

Çalışmamız de-eskalasyon uygulamasının direnç gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyen sınırlı sayıda çalışmaya katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda, tedavi bitiminden sonraki 90 gün içinde yeni direnç gelişim oranı servis hastalarında %12,9 (n=45) ve direnç gelişme süresi ortalama 42 gün; yoğun bakım hastalarında ise yeni direnç gelişim oranı %32,8 (n=21) ve

direnç gelişme süresi ortalama 37 gün olarak bulunmuştur. Servis hastalarında direnç gelişimi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekle birlikte tek değişkenli regresyon analizinde en düşük risk eskalasyon grubunda gibi gözükmetedir. Bu durum, şu şekilde açıklanabilir; bu grupta, tedavi sırasında ÇİD patojenlerin daha sık izole edilmesi nedeniyle antibiyotik tedavisi daha sık eskale edilmiştir. Aynı zamanda, tedavi sırasında saptanan dirençlerin, tedavi bitiminden sonra yeniden izole edilmesi halinde 'yeni gelişen direnç' olarak değerlendirilmemesi, bu grupta direnç oranlarının daha düşük raporlanmasına neden olmuş olabilir. Nitekim çok değişkenli analizlerinde hem servis hem de yoğun bakım hastalarında tedavi değişikliğinin direnç gelişimi üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Ancak çok değişkenli analizde direnç gelişimine katkıda bulunan bazı bağımsız risk faktörleri belirlendi. Bunlardan biri enfeksiyon bölgesinde yabancı cisim varlığının direnç gelişim riskini 2 kat arttırmasıdır. Bilindiği üzere bakterilerin antimikrobiyal direnç kapasitesini artmasında biyofilm oluşumu önemli bir mekanizmadır (114,115). Çalışmamız biyofilm oluşumuna elverişli ortamın, direnç gelişimindeki önemini klinik olarak desteklemektedir. Önemli bir bulgu olarak servis hastalarında yatış süresinde her bir günlük artış durumunda direnç gelişimi riskinin %13 oranında arttığı gösterilmiştir (aHR=1.13, %95 GA: 1.07–1.18, $p<0.001$). İlaç bazında ise siprofloksasin kullanımı, yeni direnç gelişimi riskini 3 katına çıkarmaktadır (aHR=3.22, %95 GA: 1.37–7.60, $p=0.008$). Fluorokinolonların mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu seçici baskı sonucunda ÇİD mikroorganizmaların ortaya çıkışı, literatürde güçlü kanıtlarla desteklenmektedir (116–118). Bu bulgu, fluorokinolon kullanımının antibiyotik direnci gelişimi ve yayılımı ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda diğer enfeksiyonlara göre üriner sistem enfeksiyonlarında direnç gelişim riskinin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (aHR=2.09, %95 GA: 1.12–3.91, $p=0.021$). Üriner sistem enfeksiyonları, küresel olarak en sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve en sık etkenler ise Gram-negatif bakteriler, özellikle de *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir. Bu bakteriler, birçok antibiyotik sınıfına karşı yüksek ve giderek artan direnç oranları göstermektedir (119). Çalışmamızda servis hastalarında en sık gelişen direnç türünün %38 oranında GSBL üreten *Enterobacterales* olması, hem literatürde tanımlanan hem de klinik pratiği zorlaştıran bu küresel sorunu yansıtmakta ve üriner sistem enfeksiyonlarında direnç gelişme riskinin yüksek bulunmasını desteklemektedir.

Yoğun bakım hastalarında tedavi grupları arasında 90 gün içerisinde direnç gelişimi benzer oranlardadır ve yapılan regresyon analizinde de-eskalasyonun direnç gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmemiştir. Bu grupta örneklem büyüklüğünün yetersiz olması nedeniyle çok değişkenli modellerde direnç gelişimi ile ilişkili bağımsız faktörü de belirlenememiştir.

7.5. De-Eskalasyonun Tedavi Süresi ve Yatış Süresi Üzerine Etkisi

De-eskalasyon uygulamasının antibiyotik tedavi süresi ve hastane yatış süresi üzerindeki etkisi, literatürde sıkça tartışılan bir konudur. Bu konuda yapılan birçok çalışmalarda yatış süresi ve tedavi süresine etkisi üzerine farklı sonuçlar bildirmiştir.

Genel olarak antimikrobiyal yönetim önerilerine uyum gösteren hastaların hastanede kalış süresinin ortalama 0,58 gün daha kısa olduğu saptanmıştır (%95 GA: 0,22–0,94). Bu bulgular, multidisipliner antimikrobiyal yönetim vizitlerinin antibiyotik kullanımını azaltmada ve hasta bakım sürelerini kısaltmada etkili bir strateji olduğunu göstermektedir (98).

Bizim çalışmamızda da servis hastalarında hastane yatış süresi en kısa de-eskalasyon grubunda bulunmuştur (de-eskalasyon: 8 gün, değişiklik yapılmayan: 10 gün, eskalasyon: 13 gün; $p < 0,001$). Bu durum klinik olarak en stabil hastaların bu grupta yer alması ile açıklanabileceği gibi, de-eskalasyon nedeniyle yan etki, akut böbrek hasarı gibi olumsuzlukların bu gruptaki azlığı ile de açıklanabilir. De-eskalasyonun antibiyotik kullanım süresini kısaltmadığı görülmüştür. Literatürde de bu konu ile ilgili veriler çelişkilidir. Çalışmamızda; toplam antibiyotik kullanım süresinin en kısa olduğu grup değişiklik yapılmayan (NC) gruptur. (medyan 10 gün [7–13]). De-eskalasyon ve eskalasyon gruplarında ise antibiyoterapi süresi benzer olup, daha uzun bulunmuştur (medyan 12 ve 13 gün). Yoğun bakım hastalarında; toplam antibiyoterapi süresi, hastane/YBÜ yatış süresi her üç tedavi grubunda da benzerdi.

Yunanistanda yapılan bir çalışmada servis hastalarında de-eskalasyon uygulanan hastalar hastanede kalış süresi medyan 11 gün (IQR: 7–15) iken, de-eskalasyon uygulanmayan grupta bu süre medyan 14 gün (IQR: 8–19) olarak saptanmıştır ($p = 0,047$) (97).

İlges ve ark. tarafından nozokomiyal pnömonili hastalarda gerçekleştirilen retrospektif kohort çalışmada, antibiyotik de-eskalasyonu uygulanan hastalarda antibiyotik kullanım süresi (medyan 9 gün vs 11 gün; $P < 0,0001$) ve hastanede kalış süresi (medyan 20 gün vs 22 gün; P

= 0,006) anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur (70). Aynı şekilde toplum kökenli pnmoni sebebiyle hospitalize edilen hastalarda da ilk 72 saat içinde yapılan de-eskalasyon uygulamasının hastalarda mortalite riski artırmadan hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (120). Kültür negatif pnmoni ile takipli ilk 4 günde de-eskalasyon uygulanan hastalarda yoğun bakıma transfer olasılığı (aOR: 0.38; %95 GA: 0.18–0.79), hastanede kalış süresi (aOR: 0.76; %95 GA: 0.75–0.78) ve maliyetler (aOR: 0.74; %95 GA: 0.72–0.76) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (121). Kültür negatif pnmonisi olan yoğun bakım hastalarında ADE'nin gereksiz antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeliyle birlikte, antibiyotik tedavi süresi (MD = -3.88 days, 95% GA= -6.21 to -1.54, $p < 0.01$, $I^2 = 98\%$) ve hastanede kalış süresinin (MD = -3.85 days, 95% GA = -7.52 to -0.18, $p = 0.05$, $I^2 = 66\%$) anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir ancak yoğun bakım kalış süresinde anlamlı değişiklik yaratmamıştır (122).

Komplike üriner sistem enfeksiyonu olan de-eskalasyon yapılan hastalarda hastanede kalış süresi anlamlı düzeyde daha kısa (medyan 3 vs 10 gün; $p < 0.001$) bulunmuştur. Üriner sistem enfeksiyonlarında kültür sonuçlarına dayalı olarak yapılan antibiyotik de-eskalasyonu, kalış süresinde anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur ($\beta = -0.567$, $p = 0.029$) (123).Ancak yine üriner sistem enfeksiyonu ile takip edilen servis hastalarında yapılan bir çalışmada medyan hastane yatış süresi 4 gün olup karbapenem de-eskalasyonu, hastanede kalış süresini anlamlı şekilde değiştirmemiştir (96).

Öte yandan, Gardner ve ark. tarafından yapılan sistemik derlemede, farklı enfeksiyon tiplerinde karbapenem de-eskalasyonunun çeşitli enfeksiyon türlerinde tedavi süresini 2ila 5 gün kısalttığı klinik başarısızlık veya mortaliteyi artırmadan uygulanabileceği gösterilmiş, ancak hasta özelliklerindeki heterojenite nedeniyle sonuçların dikkatli bir şekilde yorumlanmasında gerektiği vurgulanmıştır (124).

2013 yılında Knaak ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada hastane kaynaklı pnmoni ile yoğun bakımda takip edilen hastalarda antibiyotik de-eskalasyonunu yapılan grubun antibiyotik tedavi süresi değişmez iken YBÜ'de daha kısa süre kaldığı saptanmış, ancak bu farkın istatistiksel anlamlılığı sınırlı düzeyde bulunmuştur. Araştırmacılar de-eskalasyonun yoğun bakımda kalış süresini potansiyel olarak azaltabileceğini, ancak bu etkinin daha güçlü biçimde ortaya konabilmesi için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamıştır. Ayrıca etken patojenin belirlenip belirlenmediğine göre sonuçlar stratifiye edildiğinde, kültür-negatif hastaların kültür-pozitif hastalara kıyasla yoğun bakım ünitesinde (ortalama 6.8 vs. 11.9

gün) ve hastanede (ortalama 10.3 vs. 15.4 gün) daha kısa kaldığı ; dolayısıyla hastanede yatış maliyetlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir ($p < 0.05$) (47).Paskovaty ve ark tarafından yapılan çalışmada YBU'da sepsis ile takip edilen kanser hastalarında de-eskalasyon durumunda hastane (17.1 vs 23.4 gün, $P = 0.04$) ve yoğun bakım yatış süresi (8.1 vs 11.2 gün, $P = 0.006$) daha kısa olduğu gözlemlenmiştir (125). Yoğun bakım ünitesinde kültür sonuçları negatif olan hastalarda de-eskalasyon uygulamasının antibiyotik tedavi süresi ($p = 0.003$) ve hastanede kalış süresi ($p < 0.001$) anlamlı şekilde daha düşük bulunurken, mortalite açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (99).

2014 yılında Fransa'da dokuz YBÜ'de Leone ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, açık etiketli, randomize ve noninferiority tasarımlı çalışmada, ağır sepsis ile takip edilen hastalarda YBÜ'nde kalış süresi, de-eskalasyon grubunda medyan 9 gün [IQR 5–22], devam grubunda ise 8 gün [IQR 4–15] olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.71$). Ancak, de-eskalasyon grubunda süperenfeksiyon insidansı %27 iken, devam grubunda %11 olarak saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p = 0.03$). Ayrıca, antibiyotik kullanım süresi de-eskalasyon grubunda medyan 9 gün [IQR 7–15], devam grubunda ise 7.5 gün [IQR 6–13] olarak belirlenmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.03$). Her iki grupta da 90 günlük mortalite oranları benzer bulunmuştur. Araştırmacılar ağır sepsis hastalarında antibiyotik de-eskalasyonunun tedavi ve YBÜ kalış süresini uzatabileceğini ve süperenfeksiyon riskini artırabileceğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, antibiyotik de-eskalasyon stratejisinin dikkatli bir şekilde uygulanması gerektiğini ve potansiyel risklerin göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır (126). Yoğun bakım hastalarında yapılan bir başka çalışmada de-eskalasyon grubunda antibiyoterapi süresi (ortalama 7.2 vs 10.3 gün) daha kısa bulunurken; hastane kalış süresi (medyan 26 vs. 21) ve YBÜ'de kalış süresi (medyan 14 vs. 8 gün) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ayrıca de-eskalasyon grubunda süperenfeksiyon insidansı daha yüksek olmamasına rağmen enfeksiyon nüksü daha erken gerçekleştiği görülmüştür ($p < 0.05$) (84).

Bazı araştırmacılar, ampirik antibiyotik tedavisinin de-eskalasyon stratejisine karşın, özellikle kültür sonuçları negatif olan hastalarda antibiyotiğin tamamen kesilmesinin daha uygun bir yaklaşım olabileceğini ileri sürmektedir. Antibiyotik tedavisinin yalnızca enfeksiyona dair mikrobiyolojik ya da klinik bulgularla doğrulanan durumlarda sürdürülmesi gerektiğini belirten bu görüşe göre, gereksiz antibiyotik kullanımının uzatılması; antimikrobiyal direnç gelişimi, advers ilaç reaksiyonları ve sağlık hizmeti maliyetlerinde artış gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (127). Kısa süreli tedaviler ile ilk basamak antibiyotiğin

tedavi sonuna kadar sürdürülmesi, farklı bir antibotik sınıfına geçişin önlenmesini sağlayabilir. Bu yaklaşım da özellikle bağırsak mikrobiyotası üzerindeki kümülatif bozulmaları ve birden fazla antibiyotik sınıfına maruziyetle ilişkili diğer advers etkileri azaltma potansiyeline sahiptir (128,129).

Yirmi bir çalışmayı içeren sistematik bir derlemede, uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektiren hastalarda de-eskalasyonun faydaları vurgulanırken, kısa süreli tedavi gerektiren hasta gruplarında de-eskalasyonun gerekliliğinin tartışılması gerektiğini vurgulamışlardır (108).

7.6. De-eskalasyonun Mortalite Üzerine Etkisi

Literatürde de-eskalasyonun mortalite üzerine etkisini inceleyen çoğu çalışma yoğun bakım hastaları üzerinden yapılmıştır. Çalışmamız yoğun bakım dışı hastalarında de-eskalasyonun mortalite üzerindeki etkilerini inceleyen literatürdeki sayılı çalışmalardan biridir. Çalışmamızda düzeltilmiş analizlerde servis hastalarında de-eskalasyonun mortaliteyi azaltıcı bağımsız bir etkisi olduğunu gösterilmiştir. Tıbbi serviste yürütülen diğer birçok çalışmada da, de-eskalasyon artan mortalite riski ile ilişkili bulunmamıştır (97,100,121,130,131).

İspanya’da yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada komplike üriner sistem enfeksiyonu ile tedavi başlanılan 169 hastanın yaklaşık yarısına ilk 5 gün içinde karbapenem de-eskalasyonu uygulanmış. De-eskalasyonun hastane içi mortaliteye karşı koruyucu bir faktör olarak saptanmıştır (%7,4 vs %29,3; $p < 0.001$). Hastane içi mortalite ile ilişkili faktörler ise yaş, önceki hastane yatışı ve hastanede yatış süresi olmuştur. Tek koruyucu faktör ise karbapenem de-eskalasyonu olarak belirlenmiştir (OR 0,13, %95 GA 0,04–0,41; $p < 0,001$) (130).

Toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalarda, etken patojenin belirlendiği olgularda de-eskalasyon uygulaması 15 günlük ve hastane içi mortalite açısından değişiklik yapılmayan tedaviye göre non-inferior bulunurken; kültür negatif vakalarda de-eskalasyon 15 günlük mortalite açısından non-inferior olmakla birlikte hastane içi mortalite açısından aynı sonucu gösterememiştir (131).

Yunanistanda farklı enfeksiyon tipleri ile antibiyoterapi başlanılan servis hastalarında yapılan çok merkezli bir çalışmada otuz günlük mortalite oranı de-eskalasyon grubunda daha

az olsa (%18,4 vs %30,3), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR: 1.49; %95 GA: 0.55–4.01; p=0.432)(97).

Kam ve arkadaşları tarafından 2017-2021 yılları arasında 236 ABD hastanesinde toplum kökenli sepsis şüphesiyle hastaneye yatırılan hastalar üzerinde yapılan retrospektif çalışmada, antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon uygulanan hastalarda, 4. günden sonra YBÜ yatış riski (OR: 0,59; %95 GA: 0,52–0,66) ve hastane içi ölüm riski (OR: 0,92; %95 GA: 0,86–0,996) daha düşük bulunmuştur (100).

2010–2015 yılları arasında 164 ABD hastanesindeki 14 170 kültür negatif pnömöni hastasını içeren ise retrospektif çalışmada ilk 4 günde de-eskalasyon uygulanan 14 .günde hastanede mortalite oranı daha düşük bulunurken (%2.8 vs %6.1 ; p=<0.001) ; propensity skoru ile ağırlıklandırılmış analizlerde, de-eskalasyonun 14 günlük mortalite ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (121).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda enfeksiyonlar oldukça sık görülmekte olup, bu durum artmış mortalite ile ilişkilidir (132). Septik şok durumunda uygun antibiyoterapinin başlanmasında yaşanan gecikmelerin, mortalite oranlarında anlamlı bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (133). Sepsis yönetiminde, etkili antimikrobiyal tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlanmasını sağlamak amacıyla, tüm şüpheli potansiyel patojenleri hedef alacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi tercih edilmektedir (134). Farklı etki spektrumlarına sahip ajanların birlikte kullanılması yoluyla antimikrobiyal tedavinin spektrumu genişletilirken, sinerjistik kombinasyonlarla tedavinin etkinliği artırılabilir (5).

Klinik pratikte, genellikle ampirik anti-MRSA ve antipsödomonal kombine etkili antimikrobiyal tedavi rejimi başlanır, 48-72 saat sonra hasta klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarına göre yeniden değerlendirilir ve uygun görülürse tedavi değişikliği yapılmaktadır (135). Bu yaklaşım 21. yüzyılın YBÜ’de uygulanmaya başlanmış olup, bu stratejinin temelinde, aşırı geniş spektrumlu ampirik antimikrobiyal rejimlerin yol açabileceği olumsuz etkilerin önlenebileceği düşüncesi yatmaktadır (136).

Yaklaşık 40 bin hastayı içeren bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde de eskalasyon oranlarının servis hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (86). Bu durum kritik hastalardaki karar verme süreçlerinin dinamik yapısıyla açıklanabilir.

Saito ve ark. tarafından yapılan retrospektif gözlemsel çalışmada sepsisli hastalarda, ≥ 2 set kan kültürü alınması (OR: 0.36; %95 GA: 0.13–0.97; $p = 0.043$), uygun antimikrobiyal seçimi (OR: 0.12; %95 GA: 0.03–0.46; $p = 0.002$), yeterli dozda antibiyotik kullanımı (OR: 0.19; %95 GA: 0.05–0.73; $p = 0.016$) ile de-eskalasyon (OR: 0.23; %95 GA: 0.10–0.52; $p < 0.001$) 30 günlük mortalite ile anlamlı şekilde ters ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar de-eskalasyon tanımı için MKSS (6) sistemini kullanmışlardır. Bu bulgular, sepsis yönetiminde tanısal doğruluğun artırılmasının ve tedavi optimizasyonunun hasta sağkalımını iyileştirmede önemli katkılar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (137).

Sepsis şüpheli hastalarda de-eskalasyon uygulamasının 4. günden sonra yoğun bakım ihtiyacı (OR: 0,59; %95 GA: 0,52–0,66) ve hastane içi mortalite oranını (OR: 0,92; %95 GA: 0,86–0,996) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha azalttığı saptanmıştır (100).

Yarısından fazlası ÇİD patojenler ile enfekte yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %22,9’na de-eskalasyon uygulanmıştır. Duyarlılık paternine göre de-eskale uygulanan ve uygulanamayan hastalarda yapılan alt grup analizinde de-eskalasyonun mortalite için bağımsız koruyucu faktör olduğu gösterilmiştir (HR: 0,31; 95% GA: 0,14–0,70; $p=0,005$). Sonuç olarak, yüksek antibiyotik direnç oranlarının görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde de-eskalasyon uygulanabilirliği izole edilen dirençli patojenler nedeniyle kısıtlı olmakla birlikte, uygulanabildiği durumlarda de-eskalasyon, mortalite üzerinde olumlu etkiyle ilişkili bulunmuştur (138).

2014 yılında Garnacho-Montero ve arkadaşları, yoğun bakımda şüpheli sepsis ve septik şok ile takip edilen hastalarda de-eskalasyon uygulamalarının sistematik olarak değerlendirmiş; kültür sonucuna göre de-eskalasyon stratejisinin, hastane içi ve 90 günlük mortalite oranlarını azalttığı göstermişlerdir (42).

Song ve Lee tarafından yürütülen kültür negatif pnömoni tanısı almış toplam 11.933 hastayı içeren altı çalışmayı içeren meta-analizde, dahil edilen çalışmalar arasında anlamlı heterojenite saptanmış olsa da ($I^2 = \%66$), de-eskalasyon uygulanan hastalarda hastane içi mortalite riski, de-eskalasyon uygulanmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (RR 0.60; %95 GA : 0.38–0.93) (122).

Tamamı yoğun bakım hastalarını içeren ikisi RKÇ olmak üzere toplamda 14 çalışmanın yer aldığı derlemede de-eskalasyonun mortalite üzerindeki birleşik etkisinin koruyucu yönde olduğu bulunmuştur (Görel risk 0,68; %95 GA: 0,52–0,88) ancak, araştırmacılar de-eskalasyon

uygulamasının belirleyicileri arasında klinik iyileşme veya düşük tedavi başarısızlığı riskinin de olması nedeniyle de-eskalasyonun mortalite üzerindeki koruyucu etkisinin nedensel bir kanıt olarak kabul edilmesinin yeterli olabileceğini belirtmişlerdir (92).

Yoğun bakımda ventilator ilişkili pnomoni ile takip edilen ve kültür sonucuna uygun iken beta-laktam de-eskalasyonu yapılan (n=70, %53,4) ve yapılmayan (n=61, %56,6) olgular arasındaki karşılaştırmada 28 günlük mortalite, mekanik ventilasyon süresi ve enfeksiyon nüksü gibi klinik sonuçlar açısından anlamlı fark görülmemiştir (111).

Bakteriyemi, şiddetli sepsis ve pnomoni ile takip edilen yetişkin hastaları değerlendiren 3 RKÇ ve 16 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği metaanalizde; de-eskalasyon, ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin 96 saat içinde duyarlılık sonuçlarına göre daha dar spektrumlu bir rejime dönüştürülmesi olarak tanımlanmıştır. Düzeltilmemiş analizde de-eskalasyon, anlamlı şekilde daha düşük mortalite ile ilişkili bulunurken (OR: 0.53; %95 GA: 0.39–0.73; 19 çalışma) ; düzeltilmiş analizlerde bu fark anlamlılığını yitirmiştir (aOR: 0.83; %95 GA: 0.59–1.16; 11 çalışma). RKÇ’lerde ise de-eskalasyon, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (OR: 1.73; %95 GA: 0.97–3.06; 3 çalışma). Alt grup analizlerinde, bakteriyemi/ağır sepsis (OR: 0.45; %95 GA: 0.30–0.67) ve ventilatörle ilişkili pnömoni (OR: 0.49; %95 GA: 0.26–0.95) olgularında de-eskalasyonun sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yazarlar özellikle gözlemsel verilere göre antibiyotik duyarlılığına dayalı de-eskalasyonun mortaliteyi azaltabileceğini düşündürse de, RKÇ verilerinin bu sonucu desteklemediğini vurgulamışlardır (139).

Literatüre bakıldığında, genel olarak yoğun bakım hastalarında de-eskalasyon stratejisinin mortalite üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını, aksine erken tedavi başarısı ve uygun kaynak kontrolü ile birlikte daha düşük ölüm oranlarına eşlik edebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, yoğun bakım hastalarında mortalite oranları tüm zaman dilimlerinde oransal olarak en düşük de-eskalasyon grubunda görülmüştür. Ancak yapılan regresyon analizlerinde, de-eskalasyonun genel mortalite üzerinde istatistiksel olarak etkisinin bulunmadığı gözlemlenmiştir. Ancak, de-eskalasyonun uygulanmasında yaşanan her günlük gecikmenin, mortalite riskini anlamlı şekilde artırdığı (günde %50 artış; HR: 1,512; %95 GA: 1,080–2,116; p = 0,016) tespit edilmiştir. Bu bulgu, de-eskalasyon zamanının hasta sonuçları üzerindeki önemini vurgulamaktadır. Benzer şekilde, kültür alınmadaki gecikmeler ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzaması da mortalite riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmaktadır. Bu sonuçlar, uygun zamanda mikrobiyolojik değerlendirme yapılması ve etkin

tedavi stratejilerinin gecikmeden uygulanmasının, kritik hasta grubunda mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda de-eskalasyonun güvenli bir strateji olduğunu ve doğru zamanda uygulandığında mortaliteyi artırmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlar arasında hasta sayısının yoğun bakım hastalarında nispeten az olması ve çalışmanın tek merkezde yürütülmüş olması yer almaktadır. Yoğun bakım hastalarında, bazı parametrelerde gruplar arasında farklılık saptanmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olmasında, hasta sayısının az olması rol oynamış olabilir. Taburculuk sonrası bazı hastaların elektronik sağlık kayıtlarındaki kültür verilerine ulaşamamış olup bu durum direnç gelişimi ile ilgili hasta sonuçlarının tam olarak yansıtamamasına neden olabilir. Ayrıca tedavi öncesi 90 gün içinde ve tedavi sırasında alınan tarama kültürlerinin sınırlı olması (özellikle servis hastalarında GSBL, VRE, MRSA ve CRE; YBÜ hastalarında GSBL ve MRSA için), bu etkenlerin tedavi bitiminden sonraki 90 gün içinde izole edilmesi durumunda, hastaların önceden kolonize olup olmadığının belirlenmesini güçleştirmektedir.

Tüm bu sınırlılıklara karşın, çalışmanın öne çıkan bazı güçlü yönleri bulunmaktadır. Bunların başında, çalışmanın prospektif tasarıma sahip olması ve yalnızca belirli bir enfeksiyon türüne, antibiyotik grubuna veya kültür sonucu pozitif hastalara özel olarak sınırlandırılmamış olması gelmektedir. Çalışmada valide edilmiş bir skorlama sistemi kullanılarak de-eskalasyon/eskalasyon tanımları daha objektif olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamız ayrıca, literatürdeki çoğu çalışmanın aksine hastalar üç farklı tedavi stratejisine göre (de-eskalasyon, tedavide değişiklik yapılmayan ve eskalasyon) gruplandırılmış; bu sayede tedavi değişikliği yapılmayan hastalar ile eskalasyon yapılan hastaların aynı grupta değerlendirilmesinin önüne geçilerek, de-eskalasyonun etkileri daha sağlıklı bir şekilde analiz edilmiştir. Ek olarak, servis hastaları ile yoğun bakım ünitesindeki hastalar ayrı kategorilerde ele alınmış, bu durum da hem genel hasta popülasyonunda hem de kritik/kritik olmayan hasta gruplarında tedavi stratejilerinin etkilerinin daha kapsamlı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

ASİ skorlaması, mevcut antibiyotik kullanım ölçütleri, özellikle DOT ile, güçlü korelasyon göstermenin yanı sıra antibiyotiklerin spektrumları hakkında da bilgi sunmaktadır. Bu skorlamaların rutin kullanıma girmesi antimikrobiyal yönetim açısından daha rasyonel ve ölçülebilir bir yaklaşım sağlayacaktır. Ancak merkezler arası farklılıklar sebebiyle her kurumun yerel epidemiyoloji verileri ve mevcut antibiyotiklerine göre kendi güncel sıralamasını oluşturmasını önermekteyiz.

ASİ temelli antimikrobiyal de-eskalasyon, servis hastalarında antibiyotik ilişkili yan etki, akut böbrek hasarı ve 90 günlük mortaliteyi azaltıcı etkisiyle dikkat çekmektedir. Yoğun bakım hastalarında ise bu yaklaşım, söz konusu olumsuz sonuçlarda bir artışa neden olmamış ve güvenli bir strateji olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle, uygun klinik koşullar sağlandığında hem servis hem de yoğun bakım hastalarında de-eskalasyon uygulamasının yapılmasını desteklemekteyiz. Bununla birlikte, çalışmamızda de-eskalasyonun medyan 5. günde yapılmış olması, kısa süreli tedavi yaklaşımlarının giderek ön plana çıktığı günümüzde, de-eskalasyonun değerini azaltma potansiyeli taşıyabilecektir. Ventilator-ilişkili pnömoni gibi 7 günlük tedavilerin mümkün olduğu enfeksiyonlarda, gecikmeli yapılan de-eskalasyon uygulamaları, ‘gerek var mı?’ sorusunu gündeme getirebilir. Ancak ünitelerimizde tedavi sürelerinin 10-14 gün gibi sürelerde bulunmuş olması, 5. günde yapılan de-eskalasyonun akut böbrek hasarı, 90 günlük mortaliteyi azaltma gibi bazı olumlu kazanımlar sağladığını göstermiştir.

Çalışmamızda de-eskalasyon pratiği, yeni dirençli bakteri enfeksiyonu gelişimini azaltıcı bir etki göstermemiştir. Bu durum bazı hastalarda tedavi sonrası kültür sonuçlarına ulaşamamış olmamızdan da kaynaklanabilir. Antimikrobiyal yönetim uygulamalarının direnç gelişimi üzerindeki etkilerini daha kapsamlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirebilmek için, geniş ölçekli, çok merkezli, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKÇA

1. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
2. 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* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2025 May 7];44(2):159–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/510393>
3. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2025 May 7];27(1):149–62. Available from: <https://www.criticalcare.theclinics.com/action/showFullText?pii=S0749070410000710>
4. Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jul;21(7):649.e1-649.e10.
5. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar J-R, Paiva J-A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med*. 2020 Feb 28;46(2):245–65.
6. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Hill N, Huttner B, Samore M. Development of an Antibiotic Spectrum Score Based on Veterans Affairs Culture and Susceptibility Data for the Purpose of Measuring Antibiotic De-Escalation: A Modified Delphi Approach. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep 1;35(9):1103–13.
7. Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Newland JG, Ross RK, Metjian TA. Development and Application of an Antibiotic Spectrum Index for Benchmarking Antibiotic Selection Patterns Across Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(8):993–7.
8. Kakiuchi S, Livorsi DJ, Perencevich EN, Diekema DJ, Ince D, Prasidhrathsint K, et al. Days of Antibiotic Spectrum Coverage: A Novel Metric for Inpatient Antibiotic Consumption. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Aug 15 [cited 2025 May 8];75(4):567–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910130/>
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, 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*. 2016;62(10):e51–77.
10. 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.
11. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* [Internet]. 1929

- [cited 2025 Mar 5];10(3):226. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048009/>
12. Fleming A. STREPTOCOCCAL MENINGITIS TREATED WITH PENICILLIN.: MEASUREMENT OF BACTERIOSTATIC POWER OF BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID. *Lancet*. 1943 Oct 9;242(6267):434–8.
 13. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Mar 9];53(4):371–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472287/>
 14. Iskandar K, Murugaiyan J, Halat DH, Hage S El, Chibabhai V, Adukkadukkam S, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 9];11(2):182. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8868473/>
 15. Prescott JF. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Vet Microbiol*. 2014 Jul 16;171(3–4):273–8.
 16. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(11):793–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>
 17. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct 1;51:72–80.
 18. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2016 Jul;23(4):245–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31156859>
 19. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. From the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Improving the Use of Antimicrobial Agents in Hospitals: A Statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* [Internet]. 1988 May 1;157(5):869–76. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/157.5.869>
 20. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* [Internet]. 1996 Aug;4(3):370–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8856755>
 21. Shlaes DM, Gerding DN, John, Jr. JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1997 Sep;25(3):584–99. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/513766>
 22. Fishman N. 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). *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 Mar 5];33(4):322–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418625/>
 23. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs

- from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis. 2014;59(Suppl 3):S97–100.
24. Team WHO. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) Antibiotic Book. Geneva: World Health Organization; 2022. 2022 [cited 2025 May 12];697. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382>.
 25. Geneva: World Health Organization; 2019. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit.
 26. WHO Regional Office for Europe. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. Copenhagen; 2021.
 27. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union. Eur Cent Dis Prev Control [Internet]. 2019;1–20. Available from: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>
 28. Leblebicioglu H, Unal S. The organization of hospital infection control in Turkey. J Hosp Infect [Internet]. 2002 May 1 [cited 2025 May 18];51(1):1–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195670102911953>
 29. Akıcı A. Türkiye’de Akılcı İlaç Kullanımı Uygulamaları ve Klinik Farmakoloji Çalışma Grubunun Katkıları. Türk Farmakoloji Derneği e bülteni. 2013;1–10.
 30. Kayaalp SO. Türkiye İlaç Klavuzu. 1999.
 31. Kurt H, Karabay O, Birengel S, Memikoglu O, Yılmaz Bozkurt G, Yalçı A. Effects of legal antibiotic restrictions on consumption of broad-spectrum beta-lactam antibiotics, glycopeptides and amphotericin B. Chemotherapy [Internet]. 2010 Oct [cited 2025 May 18];56(5):359–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926859/>
 32. Yönetmelik [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/08/20050811-6.htm?utm_source=chatgpt.com
 33. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi [Internet]. 2011. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/uamdss.html>
 34. World Health Organization (WHO). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. CAESAR Man [Internet]. 2019;122. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/418479/WHO-CAESAR-Manual-2019.pdf
 35. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı (2014–2017). 2014.
 36. Gaygısız Ü, Lajunen T, Gaygısız E. Community Use of Antibiotics in Turkey: The Role of Knowledge, Beliefs, Attitudes, and Health Anxiety. Antibiotics [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 19];10(10):1171. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8532753/>
 37. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi. Erişkin hastada antibiyotik kullanımına akilci yaklaşım. 2020.

38. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. 2023.
39. Isler B, Keske, Aksoy M, Azap K, Yilmaz M, Yavuz S, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 May 18];25(6):651–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844434/>
40. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 12];30(1):381. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5217798/>
41. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: Are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2025 May 7];36(8):1006–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12684913/>
42. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2025 May 7];40(1):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24026297/>
43. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010 Dec 17 [cited 2025 May 7];14(6):1–7. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9373>
44. De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 May 7];42(6):1029–39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4301-z>
45. Álvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: A prospective observational study. *Crit Care* [Internet]. 2006 May 16 [cited 2025 May 7];10(3):1–11. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4919>
46. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020 Jul 9;46(7):1404–17.
47. Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infect Dis Clin Pract* [Internet]. 2013 May [cited 2025 May 7];21(3):172–6. Available from: https://journals.lww.com/infectdis/fulltext/2013/05000/does_antibiotic_de_escalation_for_nosocomial.6.aspx

48. Tanzarella ES, Cutuli SL, Lombardi G, Cammarota F, Caroli A, Franchini E, et al. Antimicrobial De-Escalation in Critically Ill Patients. *Antibiotics* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 May 7];13(4):375. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11047373/>
49. Kalungia AC, Mwambula H, Munkombwe D, Marshall S, Schellack N, May C, et al. Antimicrobial stewardship knowledge and perception among physicians and pharmacists at leading tertiary teaching hospitals in Zambia: implications for future policy and practice. *J Chemother* [Internet]. 2019 May 30 [cited 2025 May 7];31(7–8):378–87. Available from: <https://research.brighton.ac.uk/en/publications/antimicrobial-stewardship-knowledge-and-perception-among-physicia>
50. Pasquau-Liaño J, Sadyrbaeva-Dolgova S, Sequera-Arquellada S, García-Vallecillos C, Hidalgo-Tenorio C. Timing in antibiotic therapy: when and how to start, de-escalate and stop antibiotic therapy. Proposals from a stablished antimicrobial stewardship program. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:102–7.
51. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: Methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(2):195–214. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.006>
52. Yarrington ME, Moehring RW. Basic, Advanced, and Novel Metrics to Guide Antibiotic Use Assessments. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019;11(2):145–60.
53. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for and DDD assignment 2013. WHO collaborating centre. Oslo, Norway; 2012. 1–284 p.
54. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014 May 1;14(5):381–7.
55. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2024. Guidelines for ATC classification and DDD. 27th Editi. Oslo, Norway, 2023; 2023.
56. Lu C, Zhang Y, Chen M, Zhong P, Chen Y, Yu J, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Nov;60(11):6619–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27572392>
57. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015;59(6):2995–3001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25753628>
58. Antimicrobial Therapy I. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2025.
59. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2025 May 6];44(5):664–70. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086/511640>

60. Suzuki H, Heintz BH, Livorsi DJ, Perencevich EN, Goto M. Tracking antimicrobial stewardship activities beyond days of therapy (DOT): Comparison of days of antibiotic spectrum coverage (DASC) and DOT at a single center. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2023 Jun 10 [cited 2025 May 6];44(6):934–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625069/>
61. Ilges D, Tande AJ, Stevens RW. A Broad Spectrum of Possibilities: Spectrum Scores as a Unifying Metric of Antibiotic Utilization. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Jul 15 [cited 2025 May 6];77(2):167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999909/>
62. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: Methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 6];28(2):195–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857388/>
63. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking Risk-Adjusted Adult Antibacterial Drug Use in 70 US Academic Medical Center Hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2025 May 6];53(11):1100–10. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cir672>
64. D’Amore C, Ciofi degli Atti ML, Zotti C, Prato R, Guareschi G, Spiazzi R, et al. Use of multiple metrics to assess antibiotic use in Italian children’s hospitals. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 6];11(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83026-1>
65. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 2003 Nov 19 [cited 2025 May 6];290(19):2588–98. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197644>
66. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat options Infect Dis* [Internet]. 2014 Jun [cited 2025 May 6];6(2):101–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25999798/>
67. Moehring RW, Dodds Ashley ES, Ren X, Lokhnygina Y, Baker AW, Jones TM, et al. Denominator Matters in Estimating Antimicrobial Use: A Comparison of Days Present and Patient Days. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 May 6];39(5):612. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6503660/>
68. And C for DC. Module., Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Prevention. [Internet]. 2025. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgklcfindmkaj/https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf>
69. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1404–17.
70. Ilges D, Ritchie DJ, Krekel T, Neuner EA, Hampton N, Kollef MH, et al. Assessment of Antibiotic De-escalation by Spectrum Score in Patients With Nosocomial Pneumonia: A Single-Center, Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(11):1–9.

71. Higashionna T, Manabe Y, Hagiya H. Gaps between the days of antibiotic spectrum coverage (DASC) and clinical sense of antimicrobial spectrum. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2025 May 12];112(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40288196/>
72. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Sep 20];13(12):1516–21. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/13/12/1516/4652997>
73. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Caplinger C, Huttner B, Samore M. Description and validation of a spectrum score method to measure antimicrobial de-escalation in healthcare associated pneumonia from electronic medical records data. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1).
74. de Lorenzi-Tognon M, Schrenzel J. Simplified Spectrum Score (S3) app for pathogen-agnostic antimicrobial drug spectrum ranking to assess for antimicrobial de-escalation events. *Sci Reports* 2024 141 [Internet]. 2024 Apr 29 [cited 2025 May 7];14(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60041-6>
75. Sullivan BA, Panda A, Wallman-Stokes A, Sahni R, Fairchild KD, Newland JG, et al. Antibiotic spectrum index: A new tool comparing antibiotic use in three NICUs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Nov 23;43(11):1553–7.
76. Leung V, Li M, Wu JHC, Langford B, Zvonar R, Powis J, et al. Evaluating antimicrobial use and spectrum of activity in Ontario hospitals: Feasibility of a multicentered point prevalence study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 May 8];5(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977965/>
77. Yarrington ME, Wrenn RH, Spivey J, Sarubbi C, Anderson DJ, Moehring RW. Measuring empiric antibiotic spectrum—A journey through space and time. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2023 Apr 28 [cited 2025 May 12];44(4):565–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/measuring-empiric-antibiotic-spectrum-a-journey-through-space-and-time/D46F755E121EA1E81CC2CB1F63D8FA0B>
78. Ray MJ, Strnad LC, Tucker KJ, Furuno JP, Lofgren ET, McCracken CM, et al. Influence of Antibiotic Exposure Intensity on the Risk of *Clostridioides difficile* Infection . *Clin Infect Dis*. 2024 Nov 22;
79. Ilges DT, Ritchie DJ, Krekel T, Neuner EA, Micek ST. Spectrum scores: Toward a better definition of de-escalation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023 Jun 9;44(6):938–40.
80. Maeda M, Nakata M, Naito Y, Yamaguchi K, Yamada K, Kinase R, et al. Days of Antibiotic Spectrum Coverage Trends and Assessment in Patients with Bloodstream Infections: A Japanese University Hospital Pilot Study. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 12];11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551402/>
81. Oda K, Hayashi H, Yamamoto K, Kondo S, Katanoda T, Okamoto S, et al. Antibiotic spectrum coverage scoring as a potential metric for evaluating the antimicrobial stewardship team activity: A single-center study. *Infect Control Hosp Epidemiol*

- [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 May 12];45(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39387201/>
82. Maeda M, Kakiuchi S, Muraki Y. Assignments of antibiotic spectrum coverage scores of antibiotic agents approved in Japan: Utilization of the days of antibiotic spectrum coverage. *J Infect Chemother* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 May 12];31(4):102667. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X25000649>
 83. la Martire G, Robin C, Oubaya N, Lepeule R, Beckerich F, Leclerc M, et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 May 8];37(10):1931–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3328-1>
 84. Aldardeer N, Qushmaq I, AlShehail B, Ismail N, AlHameed A, Damfu N, et al. Effect of Broad-Spectrum Antibiotic De-escalation on Critically Ill Patient Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2023 Jun 9;13(3):444–52.
 85. Stenehjem E, Hersh AL, Sheng X, Jones P, Buckel WR, Lloyd JF, et al. Antibiotic Use in Small Community Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 15;63(10):1273–80.
 86. Moehring RW, Dodds Ashley ES, Davis AE, Dyer AP, Parish A, Ren X, et al. Development of an Electronic Definition for De-escalation of Antibiotics in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):E4507–14.
 87. Carro SE, Gargurevich N, Sekmen M, Suresh S, Martin JM, Williams DJ. Evaluating the antibiotic spectrum index in a stewardship-focused clinical trial for childhood pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2025 Jun 23;1–7. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X25102080/type/journal_article
 88. Teshome BF, Park T, Arackal J, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Preventing New Gram-negative Resistance Through Beta-lactam De-escalation in Hospitalized Patients With Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2024 Oct 15 [cited 2025 May 19];79(4):826–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae253>
 89. eucast: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
 90. 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* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2025 May 25];315(8):801. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4968574/>
 91. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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 Mar 1 [cited 2025 May 14];18(3):268–81. Available from: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showFullText?pii=S1198743X14616323>

92. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2025 May 7];62(8):1009–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26703860/>
93. Mensa J, Barberán J, Ferrer R, Borges M, Rascado P, Maseda E, et al. Recommendations for antibiotic selection for severe nosocomial infections. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 13];34(5):511–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34693705/>
94. Young-Sharma T, Wati S, Sharma V, Naidu R, Tong D, Jenney A. Prospective Observational Study of De-Escalation of Empirical Antibiotics in Fiji's National Hospital. *Antibiotics* [Internet]. 2025 Jan 24;14(2):124. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/14/2/124>
95. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1220–7.
96. Abuelshayeb L, Abu-Farha R, Hammour KA, Zawiah M. Carbapenem De-escalation in urinary tract infections: prevalence and outcomes among hospitalized patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 May 12];25(1):1–10. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-025-10962-y>
97. Rapti V, Poulakou G, Mousouli A, Kakasis A, Pagoni S, Pechlivanidou E, et al. Assessment of De-Escalation of Empirical Antimicrobial Therapy in Medical Wards with Recognized Prevalence of Multi-Drug-Resistant Pathogens: A Multicenter Prospective Cohort Study in Non-ICU Patients with Microbiologically Documented Infection. *Antibiot* 2024, Vol 13, Page 812 [Internet]. 2024 Aug 27 [cited 2025 May 25];13(9):812. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/9/812/htm>
98. Eyre DW, Pill G, Ng BY, Herin C, O'Riordan B, Izzard D, et al. The impact of antimicrobial stewardship ward rounds on antimicrobial use and predictors of advice, uptake, and outcomes. *J Infect* [Internet]. 2025 Feb 1 [cited 2025 May 12];90(2):106419. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445325000131>
99. Roper S, Wingler MJB, Cretella DA. Antibiotic De-Escalation in Critically Ill Patients with Negative Clinical Cultures. *Pharm (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2025 May 13];11(3):104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37368430>
100. Kam KQ, Chen T, Kadri SS, Lawandi A, Yek C, Walker M, et al. Epidemiology and Outcomes of Antibiotic De-escalation in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2025 Jan 15 [cited 2025 May 7];80(1):108–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39657050/>
101. Alshareef H, Alfahad W, Albaadani A, Alyazid H, Talib R Bin. Impact of antibiotic de-escalation on hospitalized patients with urinary tract infections: A retrospective cohort single center study. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 May 25];13(7):985–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304044>

102. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 May 24];177(9):1308–15. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2630756>
103. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, 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]. 2014 Sep 16 [cited 2025 Jul 15];70 4(4):1219–25. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dku479>
104. López-Cortés LE, Delgado-Valverde M, Moreno-Mellado E, Goikoetxea Aguirre J, Guio Carrión L, Blanco Vidal MJ, et al. Efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal β -lactams in bloodstream infections due to Enterobacterales (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 May 19];24(4):375–85. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309923006862>
105. Clifford KM, Selby AR, Reveles KR, Teng C, Hall RG, McCarrell J, et al. The Risk and Clinical Implications of Antibiotic-Associated Acute Kidney Injury: A Review of the Clinical Data for Agents with Signals from the Food and Drug Administration’s Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 May 25];11(10):1367. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9598234/>
106. Rutter WC, Burgess DS. Early Antimicrobial De-escalation Is Associated with Decreased Acute Kidney Injury in Patients Receiving Empiric Combination Therapy. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 25];4(Suppl 1):S484. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5631197/>
107. Woerther PL, Lepeule R, Burdet C, Decousser JW, Ruppé É, Barbier F. Carbapenems and alternative β -lactams for the treatment of infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: What impact on intestinal colonisation resistance? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 7];52(6):762–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176355/>
108. Lakbar I, De Waele JJ, Tabah A, Einav S, Martin-Loeches I, Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 May 8];37(7):3083. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7252418/>
109. Thakur L, Singh S, Singh R, Kumar A, Angrup A, Kumar N. The potential of 4D’s approach in curbing antimicrobial resistance among bacterial pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2025 Jul 6];20(11):1401–12. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2022.2124968>
110. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, 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 2025 May 12];17(9):990–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629876/>
111. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaïed W, Schwebel C, et al. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact

- outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];42(12):2098–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27430221/>
112. De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Jul 6];42(6):1029–39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4301-z>
 113. Huo X, Liu P. An agent-based model on antimicrobial de-escalation in intensive care units: Implications on clinical trial design. *PLoS One* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jul 6];19(4):e0301944. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0301944>
 114. Bowler P, Murphy C, Wolcott R. Biofilm exacerbates antibiotic resistance: Is this a current oversight in antimicrobial stewardship? *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jul 15];9(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00830-6>
 115. Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, Mainar-Jaime RC, Arenas J. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jul 15];10(1):1–36. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010003>
 116. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];25(23). Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>
 117. Barrett TC, Mok WWK, Murawski AM, Brynildsen MP. Enhanced antibiotic resistance development from fluoroquinolone persists after a single exposure to antibiotic. *Nat Commun* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09058-4>
 118. Bhatt S, Chatterjee S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation - A comprehensive review. *Environ Pollut* [Internet]. 2022 Dec 15 [cited 2025 Jul 6];315. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120440>
 119. Silva A, Costa E, Freitas A, Almeida A. Revisiting the Frequency and Antimicrobial Resistance Patterns of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jul 15];11(6). Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060768>
 120. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jul 15];72(2):547–53. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw441>
 121. Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2025 May 13];72(8):1314–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129438/>

122. Song JU, Lee J. The impact of antimicrobial de-escalation therapy in culture-negative pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*. 2023 Sep 1;38(5):704–13.
123. Rahme D, Nakkash Chmaisse H, Salameh P. Unraveling the Length of Hospital Stay for Patients with Urinary Tract Infections: Contributing Factors and Microbial Susceptibility. *Antibiotics* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 May 13];14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40298568/>
124. Gardner A, Nieberg P, Sakoulas G, Wong-Beringer A. Carbapenem de-escalation as an antimicrobial stewardship strategy: a narrative review. *JAC-Antimicrobial Resist* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Jul 15];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40059962/>
125. Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kosteletzky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 Nov 29 [cited 2025 May 7];41(11):2022. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4582078/>
126. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1399–408.
127. Blot M, Dinh A. Empiric Antibiotics in Hospitalized Pneumonia: Discontinuation Is Better than De-escalation. *Clin Infect Dis*. 2022 Feb 15;74(4):749–50.
128. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 May 7];46(2):236. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7224113/>
129. Bhalodi AA, Van Engelen TSR, Virk HS, Wiersinga WJ. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 May 13];74(Suppl 1):I6–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690540/>
130. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Jimenez-Morales A, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jul 20];13(4):558–63. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119303144>
131. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Jul 20];73(4):314–25. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445316301621?casa_token=JjFRy9fU2ikAAAAA:WxL1gcyr2lZqS7Ke5YMyWzrMbJ2hjJgAOAVACM8ydpKVy5gmMkkHMIIqEGofju3WTSWJRzmlQcA

132. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, MacHado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Apr 21 [cited 2025 May 25];323(15):1478–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207816/>
133. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 8 [cited 2025 May 25];376(23):2235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528569/>
134. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 7];47(11):1181–247. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/>
135. Goodman KE, Baghdadi JD, Magder LS, Heil EL, Sutherland M, Dillon R, et al. Patterns, Predictors, and Intercenter Variability in Empiric Gram-Negative Antibiotic Use Across 928 United States Hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 May 7];76(3):E1224–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35737945/>
136. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* [Internet]. 2001 [cited 2025 May 7];120(3):955–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11555535/>
137. Saito N, Tsuchiya J, Itoga M, Okamura Y, Tsuyama H, Kimura M, et al. Multiple Blood Culture Sampling, Proper Antimicrobial Choice, and Adequate Dose in Definitive Therapy Supported by the Antimicrobial Stewardship Team Could Decrease 30-Day Sepsis Mortality Rates. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2024 [cited 2025 May 7];17:207–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38283110/>
138. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jul 6];75(12):3665–74. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa375>
139. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 May 13];22(12):960–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283148/>