

Antimikrobiyal Direnç ve Tüketim Takibinde Yapay Zeka Çözümleri

Dr. Şiran Keske

Amerikan Hastanesi, İstanbul

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Koç University İş Bankası Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma Merkezi (KUISCID), İstanbul

skeske@ku.edu.tr

sirankeske@yahoo.com

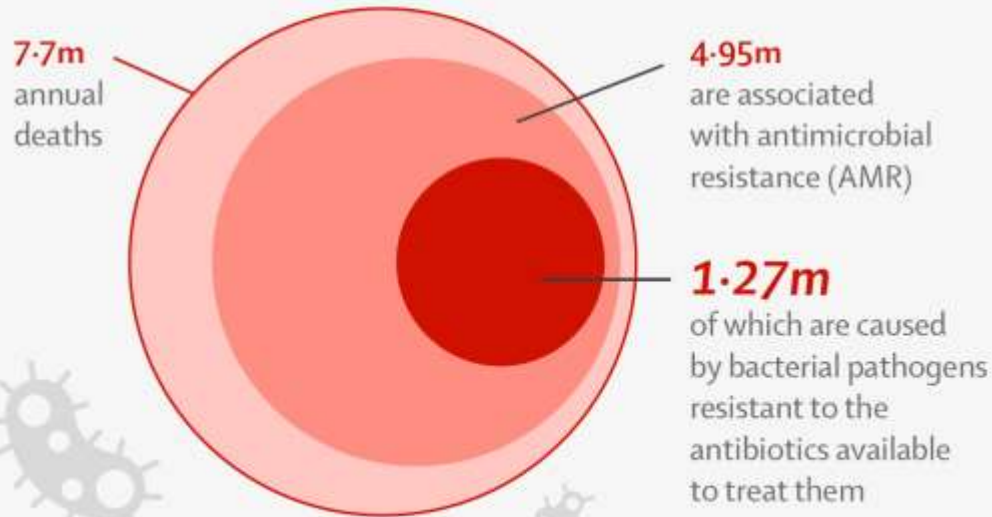
Sunum akışı

- Antimikrobiyal direncin önemi
- Yapay zeka bu alanda neyi gerçekten yapabilir?
- Erken Uyarı Sistemlerinin Antibiyotik Direncinde kullanımı
- Erken Uyarı Sistemlerinin Antibiyotik Tüketiminde kullanımı
- Bilgi → senaryo → saha aksiyonu örnekleri
- Birim bazlı uygulamalar (ICU, cerrahi, acil, servis, lab, eczane)
- Son mesajlar

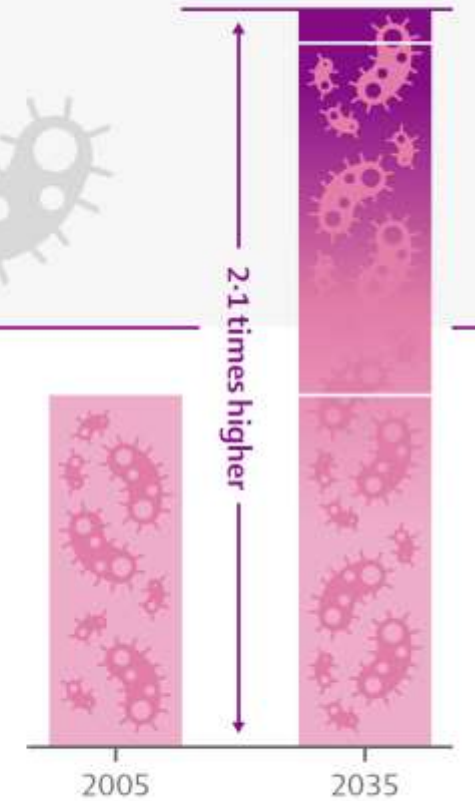
Antimikrobiyal Direncin Önemi

Antimicrobial resistance: an enormous, growing, and unevenly distributed threat to global health

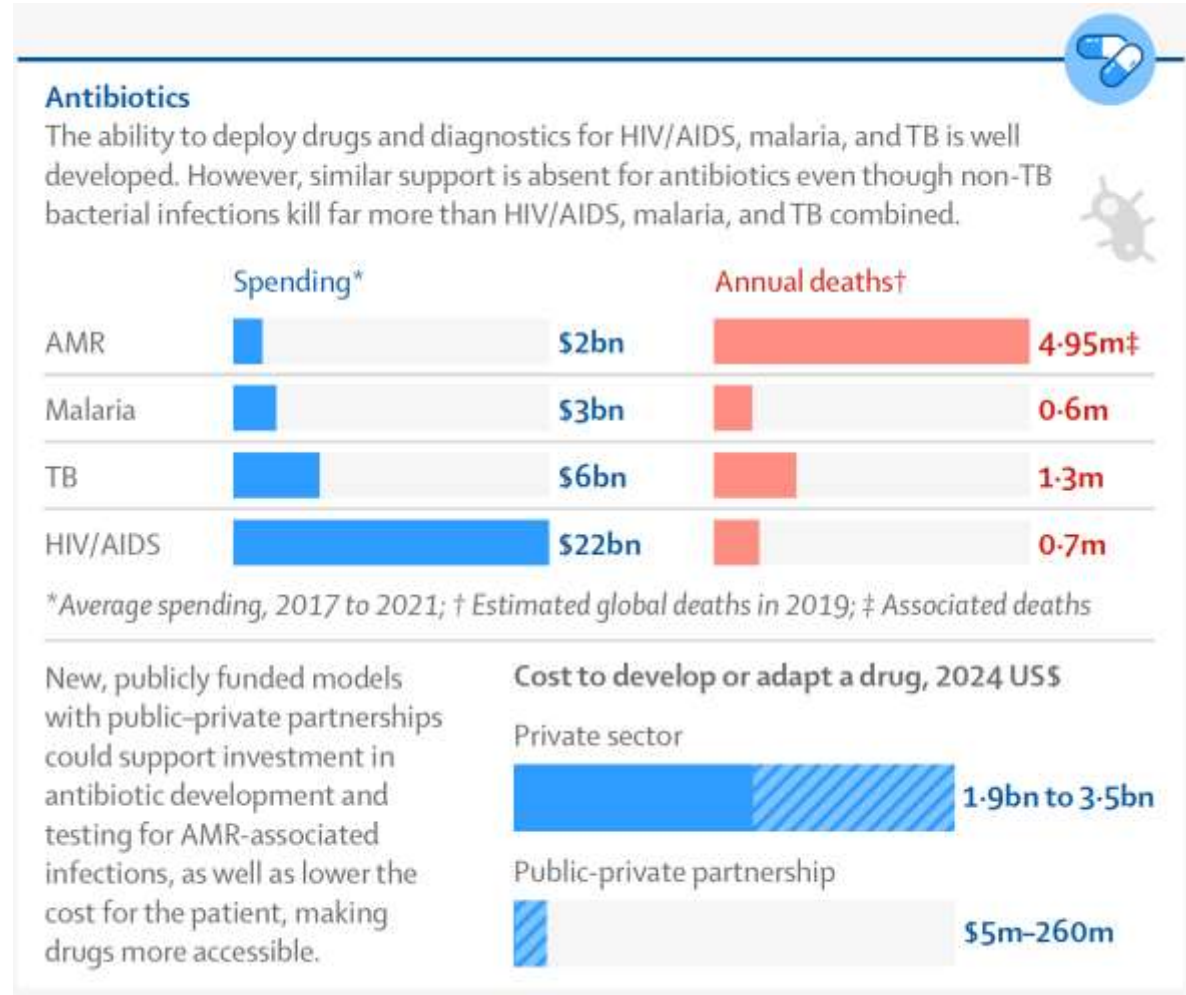
Each year, an estimated 7.7 million deaths are associated with bacterial infections



Rising AMR has been documented over the past two decades. Projections from the OECD for high-income countries predict resistance to third-line antibiotics—the last-resort drugs—could be 2.1 times higher in 2035 compared to 2005



Antimikrobiyal Direncin Önemi



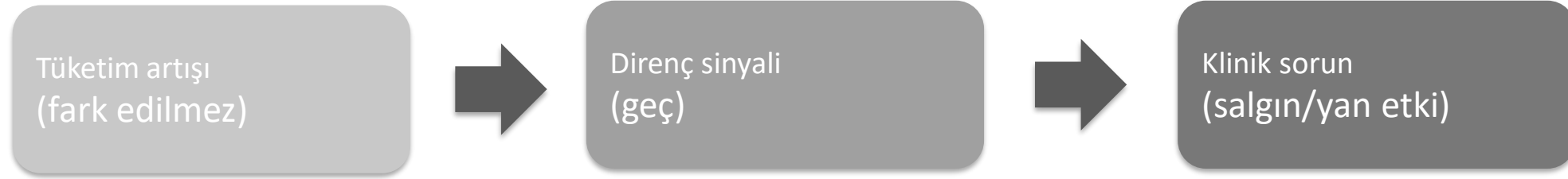
Erken Uyarı Sistemleri Neden Önemli?

- Antimikrobiyal direnç çoğu zaman klinik farkındalıktan geç ortaya çıkar
- Tüketim verisi hastanelerde mevcut, ancak aktif kullanılmaz
- İnfeksiyon kontrol ekipleri bazen sorun olduktan sonra devreye girer

Yapay zeka bu alanda ne yapabilir?

- Büyük hacimli tüketim ve mikrobiyoloji verisini birlikte analiz eder
- Zaman içindeki olağandışı değişimleri erken saptar
- ‘Nereye bakmalıyım?’ sorusuna yanıt üretir

Sorun nerede başlıyor?



Çoğu hastanede sorun erken değil, geç fark ediliyor
Ama veri zaten sistemlerde mevcut

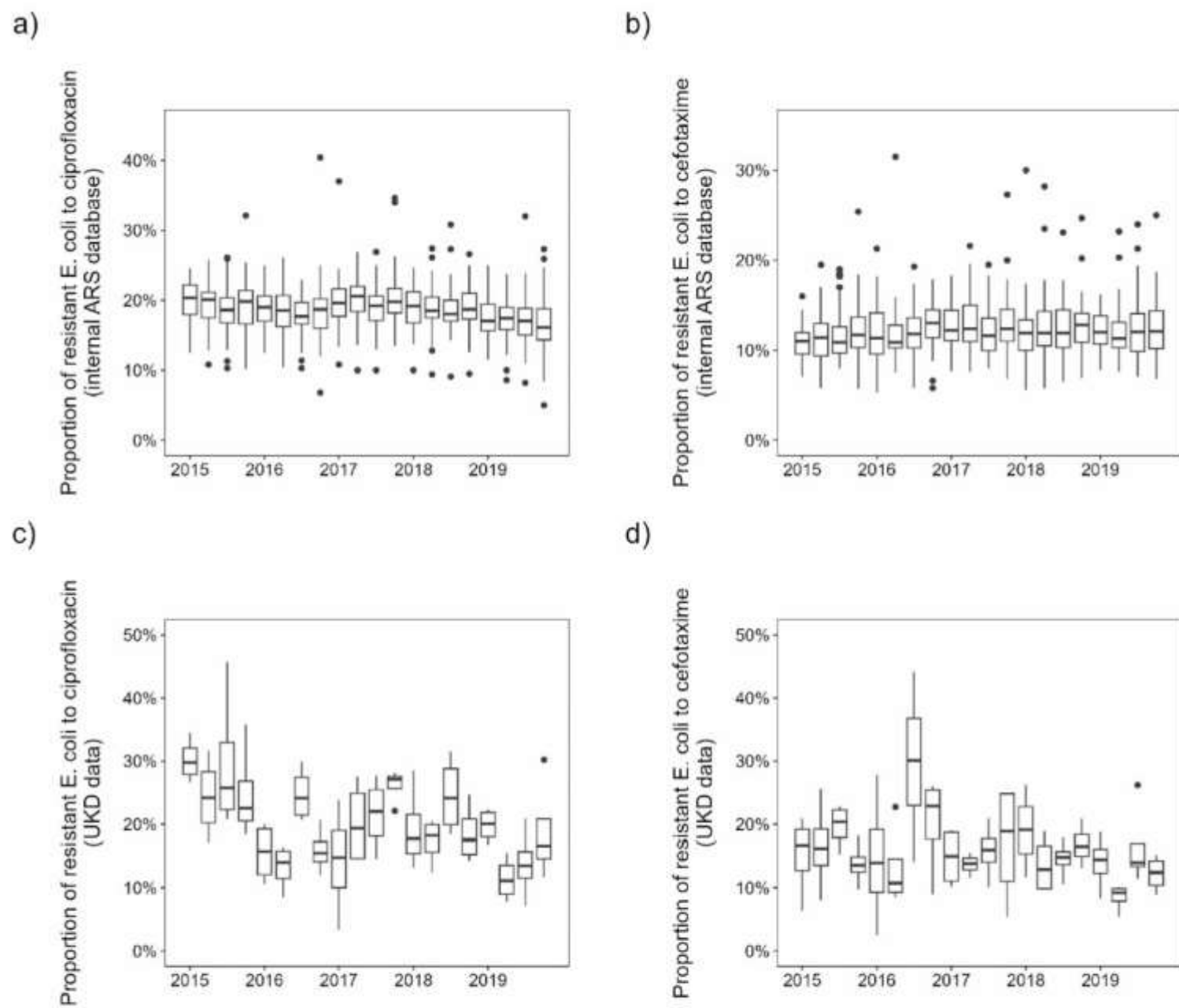
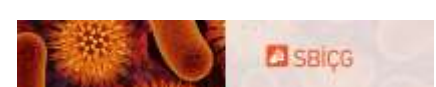
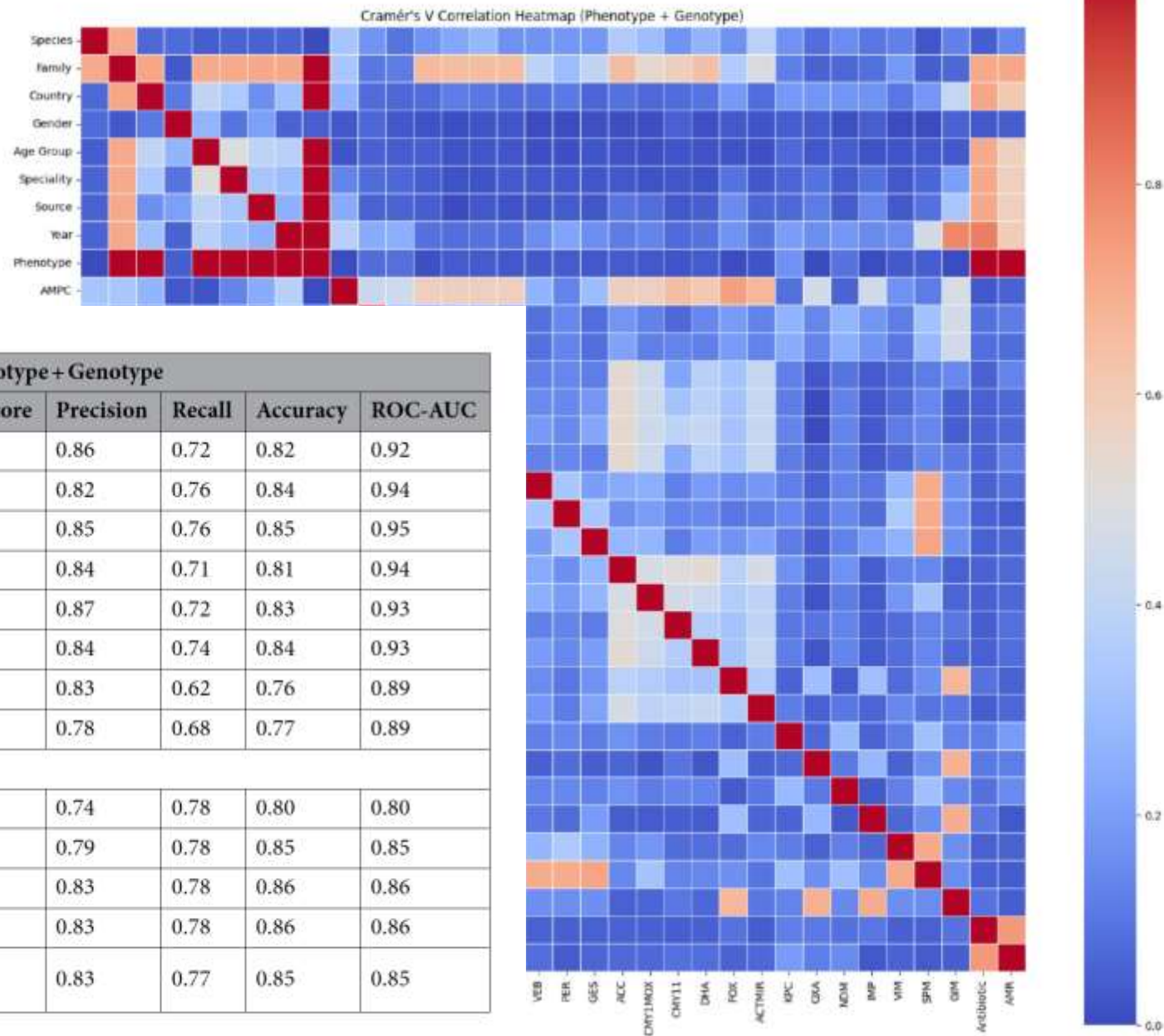
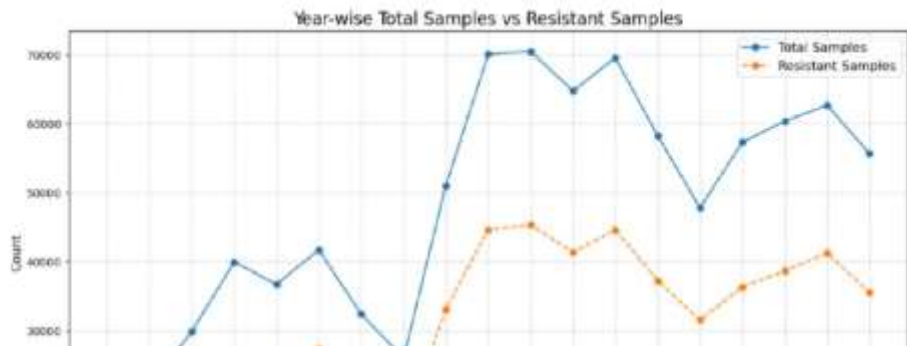


Fig. 2. Boxplots of the proportion of resistant *E. coli* to (a) ciprofloxacin and (b) cefotaxime of all regions for each quarter from 2015 to 2019 for German hospital department and ward types in internal ARS database. The boxplots in (c) and (d) show the results for the in-house UKD department and ward type data accordingly.



Yapay Zekanın Direnç Prediksiyonunda Kullanımı

- **XGBoost** modellerinin sürveyans verilerini kullanarak direnci %95-96 doğrulukla (AUC) tahmin etmek mümkün.
- **XGBoost (Extreme Gradient Boosting)**, özellikle büyük ve karmaşık veri setlerinde kullanılan bir öğrenme modelidir.
- Antimikrobiyal direnç çalışmalarında, verilerdeki doğrusal olmayan (non-linear) karmaşık ilişkileri ve etkileşimleri yakalama yeteneği sayesinde başarılı sonuçları veren modellerden biri olarak öne çıkmaktadır.
- • **Yüksek Tahmin Gücü:** Antibiyotik direncini tahmin etmede lojistik regresyona göre daha iyi performans göstermiştir.
- • **Direnç Kategorilerini Belirleme:** Bu model, bir bakteriyel izolatin belirli bir antibiyotiğe karşı "Duyarlı" veya "Dirençli" olma olasılığını yüksek hassasiyetle sınıflandırabilmektedir.
- • **Genetik Veri Entegrasyonu:** NDM, CTXM1 ve OXA gibi genetik direnç belirteçlerini analiz süreçlerine dahil ederek, özellikle ESBL ve karbapenem direnci gibi kritik senaryolarda klinik açıdan değerli öngörüler sunar.



Model	Phenotype-Only					Phenotype + Genotype				
	F-1 score	Precision	Recall	Accuracy	ROC-AUC	F-1 score	Precision	Recall	Accuracy	ROC-AUC
Logistic Regression	0.89	0.85	0.68	0.89	0.94	0.82	0.86	0.72	0.82	0.92
Random Forest Classifier	0.89	0.78	0.71	0.89	0.93	0.84	0.82	0.76	0.84	0.94
XGBoost	0.90	0.84	0.70	0.90	0.96	0.85	0.85	0.76	0.85	0.95
AdaBoost	0.89	0.86	0.67	0.89	0.86	0.81	0.84	0.71	0.81	0.94
Gradient Boost	0.89	0.87	0.68	0.89	0.94	0.83	0.87	0.72	0.83	0.93
SVM	0.90	0.88	0.69	0.90	0.87	0.84	0.84	0.74	0.84	0.93
KNN (k = 100)	0.89	0.87	0.67	0.89	0.94	0.76	0.83	0.62	0.76	0.89
Naive Bayes (Bernoulli)	0.77	0.59	0.65	0.77	0.90	0.77	0.78	0.68	0.77	0.89
Modifications done on the XGBoost model:										
Undersampling	0.83	0.66	0.80	0.83	0.83	0.80	0.74	0.78	0.80	0.80
Oversampling (SMOTENC)	0.86	0.68	0.78	0.86	0.86	0.85	0.79	0.78	0.85	0.85
Bayesian Optimization	0.91	0.83	0.71	0.91	0.91	0.86	0.83	0.78	0.86	0.86
Cross Validation	0.90	0.84	0.71	0.90	0.90	0.86	0.83	0.78	0.86	0.86
Bayesian optimization + Cross Validation	0.91	0.84	0.71	0.91	0.91	0.85	0.83	0.77	0.85	0.85

Table 1. Model performance metrics for Phenotype-Only and Phenotype + Genotype datasets.

Yapay Zekanın Antibiyotik Tüketiminde Kullanımı



AUTHORIZATION

PERSUADING/AWARENESS

INFRASTRUCTURAL CHANGES

CDSS

IT

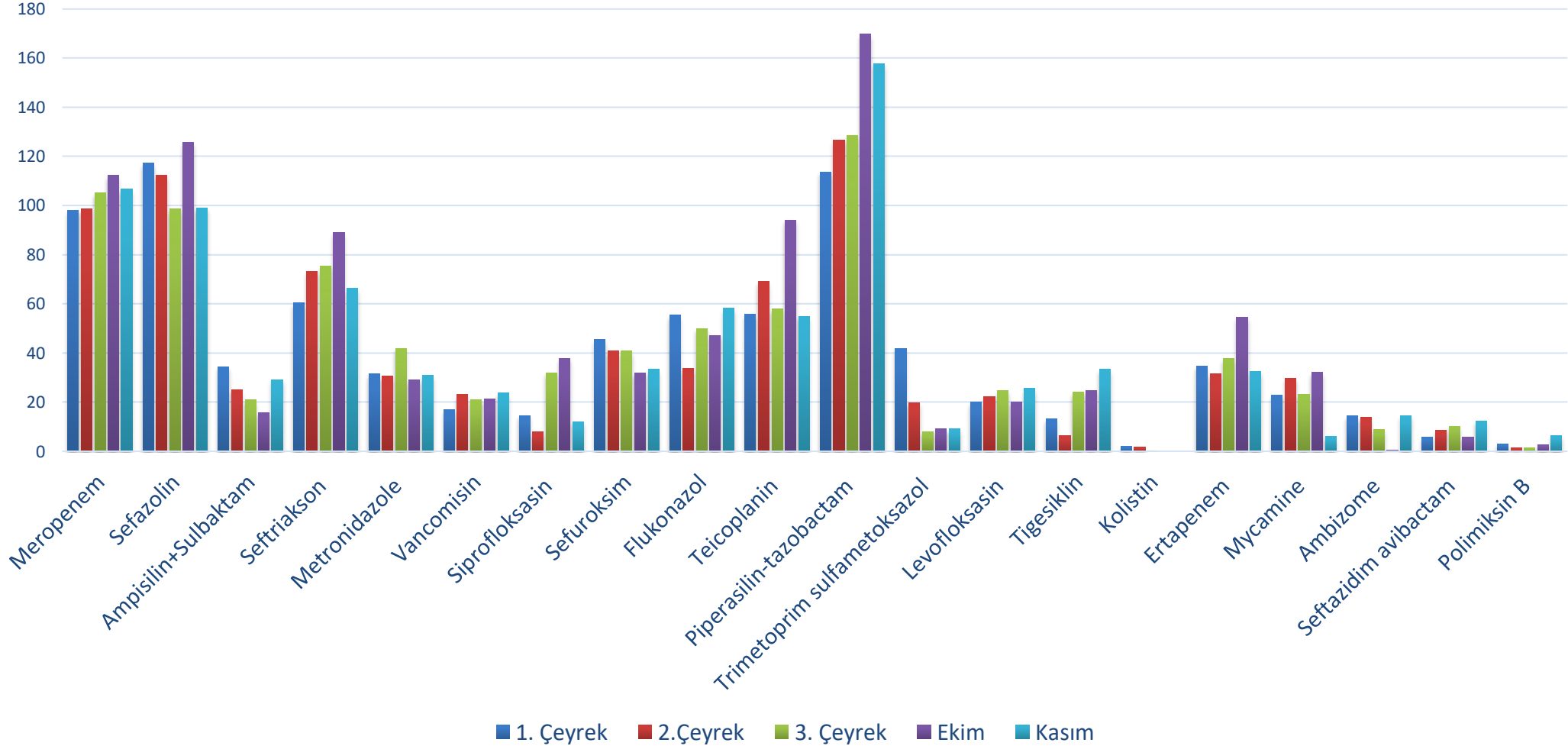
RAPID DIAGNOSTOCS

Tüketim verisi ve zaman serileri

- ATC/DDD temelli izlem, tüketimin değişimini gösterir
- Makine öğrenmesi olağandışı artışı erken yakalayabilir
- Servis bazlı analiz en anlamlı yaklaşımdır



Antibiyotik Tüketim Takibi



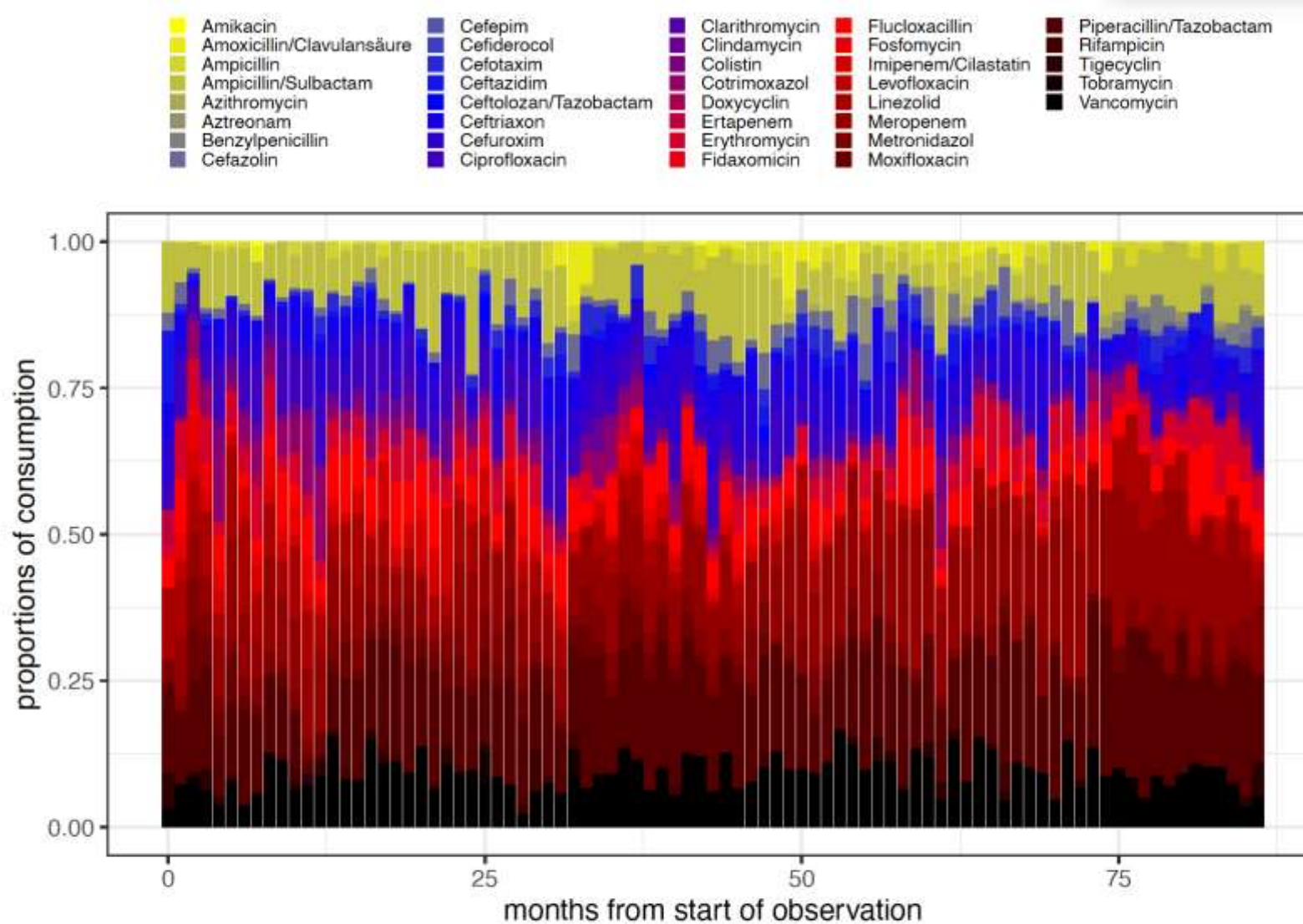


Figure 1. Stacked barplot of the proportions of consumption for all (not too rarely) administered antimicrobials over time using monthly aggregated consumptions.

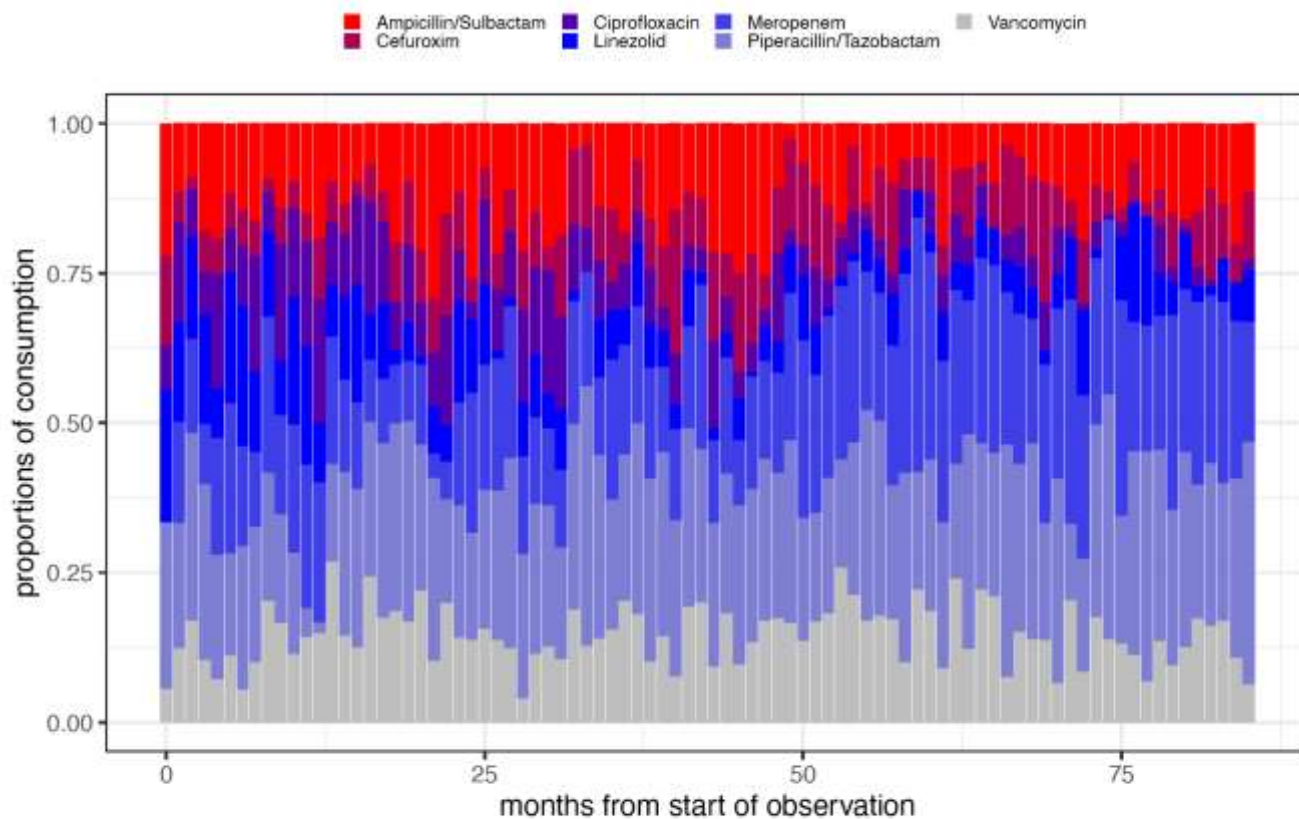


Figure 2. Stacked barplot of the proportions of consumption for the seven most frequent administered antimicrobials over time using monthly aggregated consumptions.

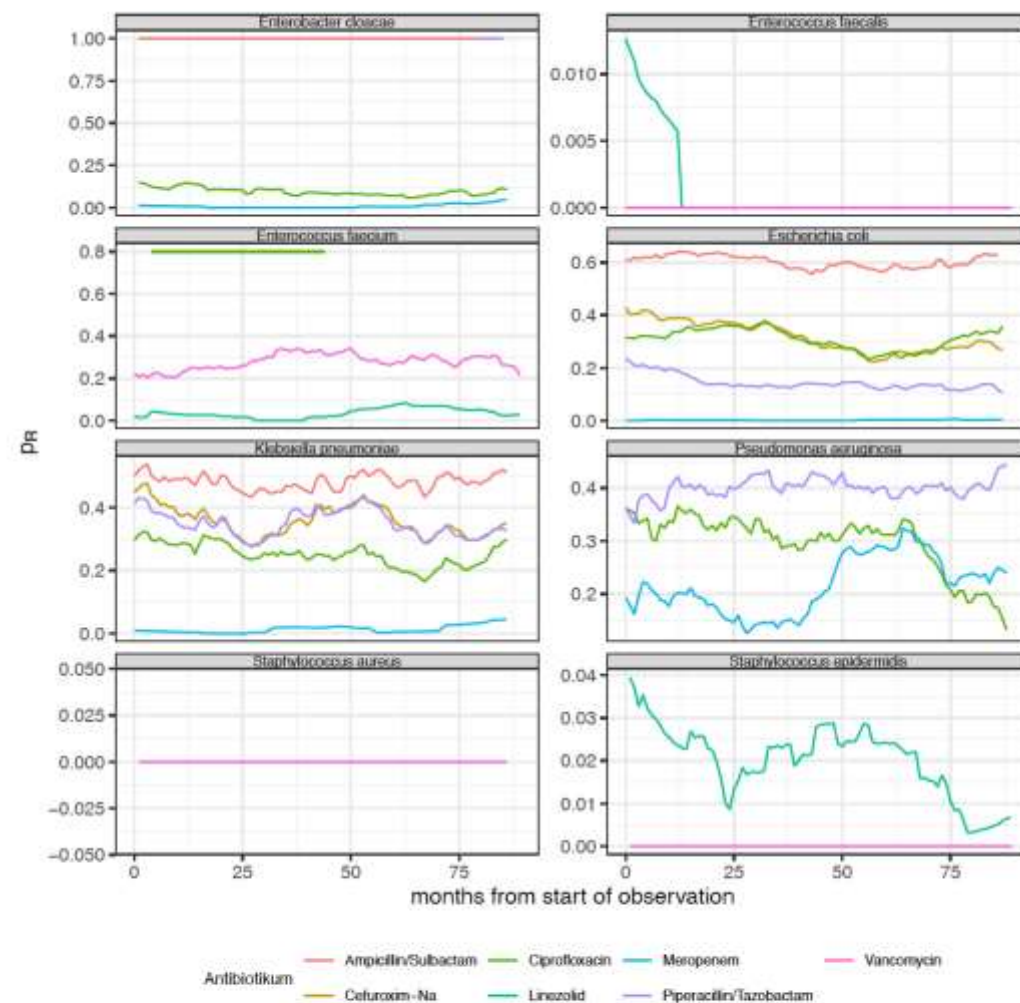
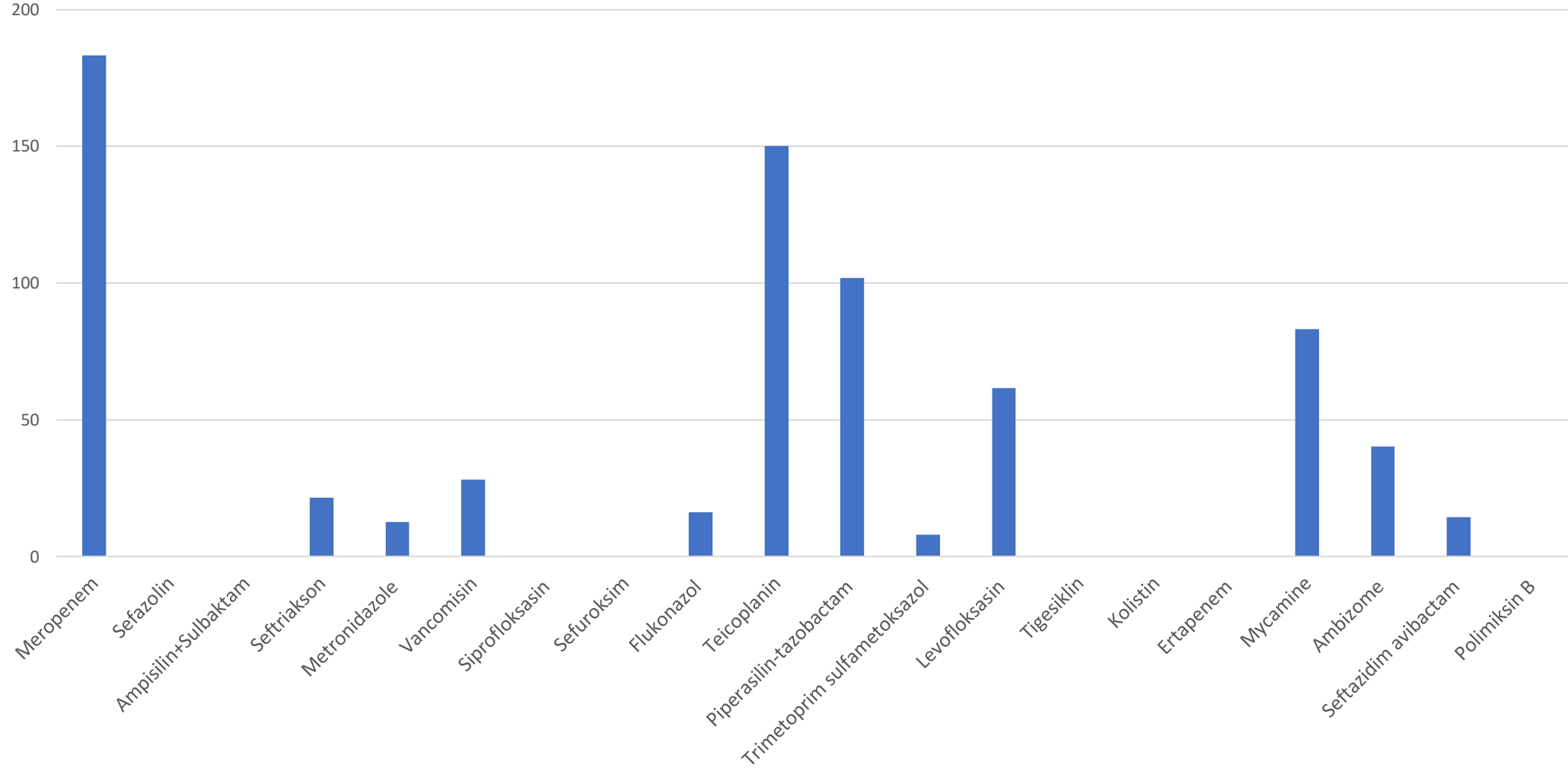


Figure 3. Observed resistance rate (p_R , see Equation (1)) time series derived from monthly aggregated antibiogram results of the eight most common pathogens (see panel headers) with respect to the experimentally applied substances out of the seven most frequently administered antibiotics (cf. legend for the color code).



Birim bazlı Antibiyotik Tüketimi (Hematoloji)



Yoğun bakım ünitesi

- Yoğun bakımda geniş spektrum antibiyotik kullanımı yüksektir
- Kültür sonuçları gecikebilir veya negatif olabilir
- Tedavi süreleri sıklıkla uzar

Yapay Zeka katkısı

- Üniteye özgü antibiyotik kullanım sürelerini hesaplar
- Beklenenin üzerindeki hastaları işaretler
- İnfeksiyon hastalıkları uzmanını erkenden uyarır

Yoğun bakım ünitesi

Durum: Son 2 haftada YBÜ'de meropenem gün sayısı %30 arttı

Hasta profili ve yatak doluluğu benzer

Yapay zeka sinyali: Beklenen tüketim aralığının dışına çıkıldı uyarısı

Saha aksiyonu: 72. saat antibiyotik de-eskalasyon uygulanabilir

Sonuç: De-eskalasyon oranında artış, gereksiz günlerde azalma

Cerrahi

Profilaktik antibiyotik kullanım süresinde uzama sık görülen bir uygunsuzluk

Uzamış profilaksi, direnç ve *C. difficile* riskini artırır

Rehberlere uyumda servisler arası farklılık vardır

Cerrahi

Durum: Ortopedi servisinde sefazolin profilaksisi ortalama 2.4 gün

Yapay zeka analizi: Benzer cerrahi girişimlerde beklenen süre <24 saat

Sorun: Otomatik stop mekanizması yok

Saha aksiyonu: 24. saat otomatik stop-order tanımlandı

Sonuç: Profilaksi süresi optimizasyonu

Cerrahi

Profilaksi süresi

Ortalama: 2.4 gün
Hedef: ≤ 24 saat

Uyum

24 saat üzeri: %62
Hedef: $< \%20$

Aksiyon

- Stop-order
- **Düzenli geri bildirim**

Acil servis

Sepsiste ilk antibiyotik zamanı mortalite ile ilişkilidir

Gecikme çoğu zaman süreç kaynaklıdır

Veri analitiği gecikme nedenlerini ortaya koyar

Acil servis senaryosu

Durum: Sepsis hastalarında ilk antibiyotik medyan 95 dk

Yapay zeka analizi: Gecikme order sonrası uygulama aşamasında

Saha aksiyonu: Acil eczane–hemşire iş akışı düzenlenebilir

Sonuç: İlk antibiyotik doz süresinde anlamlı kısalma

Hastayı aşağıdaki tanımlanan SIRS ve qSOFA Kriterlerine göre değerlendiriniz. Mutlaka her iki değerlendirme de yapılmalıdır.

SIRS* kriterlerinden **en az 2'sinin** ya da qSOFA** kriterlerinden **en az 2'sinin** pozitif olması durumunda hastada sepsis olasılığı ortaya çıkar.

SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) Kriterleri

- Ateş > 38,0 °C veya < 36,0 °C
 Kalp atım hızı > 90/dk
 Solunum sayısı > 22/dakika veya arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) < 32 mmHg
 Kanda beyaz küre sayısı > 12.000/mcL veya < 4000/mcL veya > %10 band formasyonu

qSOFA Kriterleri**

- Solunum sayısı > 22/dakika
 Hastanın bilinç durumunda kötüleşme
 Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg

HEMSİRE

EVET HAYIR HAYIR EVET

Hastanın klinik durumunu takip et. Gerekirse kriterleri tekrar gözden geçir.

SEPSİS ŞÜPHESİ

PRİMER DOKTORUNA ya da KAT DOKTORUNA haber ver! Hekim adı-soyadı:
Bildirim saati:

HEKİM

Doktor değerlendirme: Bulgular enfeksiyonla ilgili olabilir mi?
Öksürük, Balgam, Karın ağrısı, Batında gerginlik, Diyare, İdrar yapma güçlüğü, Ense sertliği ve Baş ağrısı, Yumuşak doku enfeksiyonu, Kateter enfeksiyonu, Endokardit.

Primer Doktor ve /veya
 Enfeksiyon Hastalıkları
Doktorunu ara!

Sepsis şüphesi var. **Sepsis şüphesi yok.** Takip

HEMSİRE

SEPSİS

Kan kültürü al, Prokalsitonin bakılmasını sağla Saat: UD

İlk doz antibiyotigi şimdi başla (Enfeksiyon Hastalıkları) Saat: UD

O₂ desteği sağla UD

IV sıvı desteği UD

Kan gazı al UD

Aldığı - çıkardığı sıvı takibi UD

Not:Sepsis 6 Uygulamaları doktor direktifi ile uygulanır.

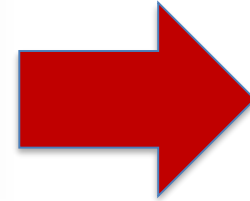
Sepsis Düşünülmüdü Kültür ile Doğrulanmış Sepsis

Klinik Tanı Sepsis

Hemsire Hekim Hasta Kimlik Etiketi

Tarih: İmza:

* Systemic Inflammatory Response Syndrome ** Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment
1. Seymour CW, Liu VX, Ivashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. "Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)". JAMA. 2016;315(8):762-74.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Liu VX, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer MH. "Sepsis Definitions Task Force. Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock". JAMA. 2016;316(8):776-87.



Klinik Karar Destek Sistemi

Meropenem Stewardship

Meropenem kullanan hastaların KKDS ile takibi

Meropenem kullananların 7. günde ve 10. günde uyarı gönderim

Meropenem order'ı verildiğinde kültür alınması uyarısının gönderilmesi

Meropenem kullananların kültürlerinde üreyen bakterinin meropeneme duyarlı olmaması durumunda hekime uyarı gitmesi

Meropenem kullananların kültürlerinde üreyen bakterinin meropeneme duyarlı olması durumunda alternatif antibiyotik önerisinin hekime bildirilmesi



Antibiyotik Tüketim Takip Modelleri

Shannon Entropisi ve AHI modelleri antibiyotik tüketiminde "antibiyotik karıştırma" (mixing) stratejisinin başarısını ölçmek için kullanılan matematiksel araçlardır.

Bu iki metrik, bir birimde kullanılan antibiyotiklerin ne kadar çeşitli ve dengeli dağıldığını sayısal olarak ifade etmektedirler.

- **Shannon Entropisi:** Antibiyotik tüketiminin "üniform dağılıma" ne kadar yakın olduğunu ölçer. Eğer tüm hastalar tek bir antibiyotik alıyorsa entropi **0**'dir; ancak tüm antibiyotikler eşit oranda dağılıyorsa entropi **1**'dir.
- **AHI:** Tüketilen antibiyotik sınıflarının çeşitliliğini gösterir. Tıpkı Shannon gibi, AHI'nın artması, birimin tek bir ilaca bağımlı kalmadığını ve "karıştırma" stratejisinin uygulandığını gösterir.

Antibiyotik Tüketim Takip Modelleri

Bu modeller ne sağlar?

- Antibiyotik kullanımındaki heterojenlik arttığında, direnç gelişme olasılığı düşer.
- Sürekli aynı ilaca maruz kalmayan bakteriler, o ilaca karşı direnç geliştirmekte zorlanır.
- Shannon entropisi ve AHI değerlerindeki artış, patojenlerin direnç oranlarındaki düşüşle doğrudan ilişkilidir.
- Yani, kullanım ne kadar "karışık" direnç gelişme olasılığı o kadar azalır.
- Antibiyotik kullanımındaki bu dinamik değişimlerin (diferansiyel entropi) direnç üzerindeki etkisi yaklaşık 5-7 aylık bir gecikmeyle ortaya çıkar.

Laboratuvar ve İnfeksiyon Kontrol

Direnç paternleri tüketim verisiyle birlikte yorumlanmalıdır

Kümelenmeler erken saptanabilir

Örneğin: Aynı serviste benzer karbapenem dirençli izolatlar

Yapay zeka analizi: Zaman-mekan kümelenmesi



USHİESA ile ulusal ölçekte bakış

Türkiye genelinde SBİİ verisi

Benzer hastaneler arasında benchmark oluşturulabilir

Örnek: 500–700 yataklı hastanelerde karbapenem DDD aralığı

Hedef: Veriye dayalı geri bildirim

Hücresel Sürveyans: Sadece hastane geneli değil, benzer servislerin (örn. cerrahi yoğun bakımlar) karşılaştırılmasının en sağlıklı sonuçları verir

Sonuç olarak

Yapay zeka, erken sinyal üretme aracıdır.

Amaç: daha erken fark etmek, daha hedefli müdahale etmek

Başarıya ulaşması sahadaki ekiplerle birlikte mümkündür

Yapay zeka bir kara kutu değildir ve güvenilirdir ancak veri kalitesi esastır.



TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI (TEH) RAPORU

31 Mayıs
2024

İy Bankası Kuleleri
41. Kat Levent - İstanbul



Dikkatiniz için Teşekkür Ederim