

Erişkin Genel Yoğun Bakım Ünitesindeki Sepsis Hastalarında Kaynaklarına Göre Maliyetlerinin Karşılaştırılması

The Comparison of Cost According To Etiology in Sepsis Patients Hospitalized at Adult Intensive Care Unit

Meltem Hakkı¹, Recai Dağlı², Nazan Kocaoğlu¹, Mehmet Cantürk¹, Hakan Ateş³, Zeynel Abidin Erbesler²

ÖZET

Amaç: Sepsis; dünya üzerinde en sık karşılaşılan ve mortalite oranı en yüksek hastalıktır. Yıllık ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada yer almaktadır. Maliyeti son derece yüksektir ve her yıl yaklaşık %12 oranında artmaktadır. Sepsis tedavisinin maliyeti, toplam sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Erken tanı, etken patojene yönelik erken antibiyotik başlanması tedavinin başarısını etkileyen önemli faktörlerdir. Biz bu çalışmamızda, yoğun bakımdaki sepsis hastalarında kaynaklarına göre maliyet farklarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Genel Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) 24 saatten uzun süreyle 01.01.2015-31.12.2015 tarihleri arasında yatan sepsis hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, etken patojenleri, yatış süreleri, yoğun bakım sonuçları, kullandığı antibiyotikler, tetkik ücretleri, tedavi hizmeti ücretleri, yatak ücretleri, ilaç ve sarf-malzeme ücretleri ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: Dönem içinde YBÜ'sinde yatan 670 hastanın 52'si (%7,8) sepsis tanısı ile yatmıştır. %51,9'u (n=27) kadın ve %48,1'i (n=25) erkektir. Hastaların; yaşlarının 73,2±12,6 [74 (27-98)] olduğu bulunmuştur. %65,4'ü (n=34) 70 yaş ve üzerindedir. Saptanan en sık etken patojen Acinetobacter Baumannii'dir [(n=17) (%32,7)]. Sepsis kaynağı olarak en sık %48,1(n=25) solunum sistemi saptanmıştır. Hastaların; yoğun bakım yatış sürelerinin 13,7±14,3 [10,5 (2-97)], Apache 2 Skorlarının 23,9±7,0 [24 (9-39)], mortalite oranının %90,4 (n=47) olduğu bulunmuştur. Sepsis kaynakları arasında; yaş, yoğun bakım yatış süresi, Apache 2 skoru, mortalite oranları ve tüm maliyet değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0,05).

Sonuç: Sepsis; kaynağı ne olursa olsun mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Fatura toplamının ve ilaç toplam tutarının önemli bir kısmını antibiyotik giderleri oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım, Sepsis, Maliyet, İlaç, Antibiyotik

ABSTRACT

Purpose: Sepsis is the commonest disease with the highest mortality rate in the World. It is the leading cause of death annually. It has a high cost and increases by %12 each year. The cost of treatment of sepsis occupies majority of health expenditure. Early diagnosis, and immediate effective treatment against the susceptible pathogen are the major determinants of success in treatment. In the current study we aimed to determine the difference in the cost of treatment of sepsis according to etiological pathogen types in patients treated at intensive care unit (ICU).

Material and Methods: Patients hospitalized in ICU for more than 24 hours at Ahi Evran University Training and Research Hospital between 01.01.2015 – 31.12.2015 diagnosed as sepsis were included in the study. Medical records were retrospectively analyzed. Demographic data, pathogen type, length of stay in hospital, results of ICU stay, antibiotics used, laboratory test costs, treatment maintenance costs, hospitalization costs, drug and medical assets costs were assessed.

Results: 670 patients were hospitalized at ICU in the given time period and 52 (7.8%) of them were diagnosed as sepsis. 51.9% (n=27) of the patients were female and 48.1% (n=25) of the patients were male. Mean age of the patients with sepsis was 73.2±12.6 [74(27-98)]. 65.4% (n=34) of the patients were older than 70 years. The most common pathogen isolated was Acinetobacter Baumannii [(n=17, 32.7%)]. Respiratory system was the leading source of sepsis.[48.1%, n=25]. The length of stay at ICU was 13.7±14.3 [10.5(2-97)], Apache scores were between 9 and 39 with a mean of 24 (23.9±7.0) and the mortality rate was 90.4% (n=47). No statistically significant difference was determined between the etiologic pathogen type and age, length of stay at ICU, Apache II score, mortality rate and total treatment cost.(p>0.05).

Conclusion: Sepsis has a very high mortality rate independent from the etiological pathogen. Majority of the treatment cost and drug costs are constituted by the antibiotics.

Keywords: ICU, intensive care unit, sepsis, cost, drug, antibiotics

Gönderilme tarihi: 10.8.2017; Kabul edilme tarihi: 29.6.2018

¹ Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kırşehir

² Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon ABD, Kırşehir

³ Özel Echomar Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Zonguldak

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Meltem Hakkı, Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kırşehir
E-posta : meltem.hakki@hotmail.com.

GİRİŞ

Sepsis; dünya üzerinde en sık karşılaşılan ve mortalite oranı en yüksek hastalıktır¹. Yıllık ölüm nedenleri sıralamasında ilk sırada yer almaktadır^{1,2}. Maliyeti son derece yüksektir ve maliyet her yıl yaklaşık %12 oranında artmaktadır¹. Günümüzde yapılan çalışmalar sepsis tedavisinin maliyeti tüm dünya ülkelerinin toplam sağlık giderlerinin önemli kısmını oluşturduğunu göstermektedir¹⁻⁴.

Görülme sıklığı; ileri yaşla ve eşlik eden kronik hastalıklarla beraber artmaktadır¹. Tedavisinin başlangıcında; sıvı tedavisi ve vazopressör uygulamasının yanında, kültür-antibiyoqram sonuçları çıkana kadar uygun antibiyotik kombinasyonu verilmesi yer almaktadır. Erken tanı, etken patojene yönelik erken antibiyotik başlanması tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir⁵⁻⁷.

Önemli bir sağlık problemi olması nedeniyle; ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi, sepsis farkındalık kampanyaları ve tedavi protokolleri ile mortalite oranları ve maliyet düşürülmeye çalışılmaktadır⁸⁻¹⁰.

Çalışmamızda; erişkin yoğun bakım ünitemizdeki sepsisin kaynaklandığı sistemlere göre maliyetleri karşılaştırmayı ve antibiyotik giderlerinin toplam maliyet içindeki payını tespit etmeyi amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Genel Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) 24 saatten uzun süreyle 01.01.2015-31.12.2015 tarihleri arasında sepsis tanısı ile yatmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, etken patojenleri, yatış süreleri, kullanılan antibiyotikler, tetkik ücretleri, tedavi hizmeti ücretleri, yatak ücretleri, ilaç ve sarf-malzeme ücretleri ayrı ayrı kaydedildi.

İstatistik

Verilerin analizi IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında, Pearson Ki-Kare (χ^2), testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov - Smirnov ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; Independet Samples t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin

değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İhtimali (P) $\alpha=0,05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır şeklinde kabul edildi.

BULGULAR

Dönem içinde YBÜ'sinde yatan 670 hastanın 52'si (%7.8) sepsis tanısı ile yatmıştır. Hastaların %51.9'u (n=27) kadın ve %48.1'i (n=25) erkektir. Hastaların yaşlarının 73.2±12.6 olduğu bulunmuştur ve bunların %65.4'ünün (n=34) 70 yaş ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Sepsis en sık %48.1(n=25) solunum sisteminden kaynaklanmıştır (Tablo 1) ve saptanan en sık etken patojen *Acinetobacter Baumannii*'dir (n=17 , %32.7). Hastaların yoğun bakım yatış sürelerinin 13.7±14.3, Apache 2 Skorlarının 23.9±7.0, mortalite oranının %90.4 (n=47) olduğu bulunmuştur. Sepsis kaynakları arasında; yaş, yoğun bakım yatış süresi, Apache 2 skoru, mortalite oranları ve tüm maliyet değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 1, Tablo 2).

Yoğun bakım kliniğimizde sepsis hastalarında kullanılan antibiyotik kombinasyonları içinde en fazla uygulanan ilk beş antibiyotik; Meropenem (n=39), Vankomisin (n=25), Moksifloksasin (n=23), Kolistin (n=14), Piperasilin (n=13) olarak tespit edilmiştir.

Erişkin genel Yoğun Bakım servisimizde 2015 yılı içinde sepsis tanısı ile tedavi gören hastaların fatura toplamı 461194,02 ₺ (157943,15 \$)[1 \$= 2,92 ₺ (13.06.2016 Merkez Bankası Döviz Kuru)] 'dır. Tüm sepsis hastalarının toplam yatış gün sayısı 712'dir. Yatan hasta gün başına fatura geliri 647,74 ₺ (221,83 \$) 'dır. Bu hastaların antibiyotik giderleri toplamı 139717,71 ₺ (47848,53 \$)'dır. Antibiyotik giderleri toplam faturanın %30.2 'sini oluşturmaktadır.

TARTIŞMA

Sepsis; görülme sıklığı, mortalite oranı ve maliyeti açısından, tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir^{5,9,11,12}. İleri yaşla ve eşlik eden kronik hastalıklarla beraber görülme sıklığı artar^{1,3}. Bizim çalışmamızdaki sepsis hastalarının çoğunluğu 70 yaş ve üzerindedir.

Sepsis mortalitesi, erken tanı ve tedavi sonucunda azalsa bile değişik merkezlerde mortalite oranı yaklaşık %30-50 arasında verilmiştir.^{3,13}

	Gastrointestinal Sistem (n=15)	Pulmoner Sistem (n=25)	Üriner Sistem (n=3)	Diğerleri (n=9)	P*
Yaş	74.5 ± 10.5	73.3 ± 11.8	80.0 ± 4.6	68.7 ± 18.8	0.545
Yoğun Bakım Yatış Süresi	15.9 ± 22.7	12.3 ± 10.0	10.7 ± 10.8	14.9 ± 7.7	0.856
Apache 2 Skoru	23.9 ± 7.6	23.5 ± 6.5	25.3 ± 5.5	24.7 ± 8.4	0.961
Mortalite	12 (%80.0)	25 (%100.0)	3 (%100.0)	7 (%77.8)	0.090

Tablo 1. Sepsisin kaynaklandığı sistemlere göre yaş, yoğun bakım yatış süresi, Apache 2 skorları ve mortalite oranları.

*p< 0.05 anlamlı

	Gastrointestinal Sistem (n=15)	Pulmoner Sistem (n=25)	Üriner Sistem (n=3)	Diğerleri (n=9)	P*
İşlem Tutarı (₺)	5.205,2 ± 4.855,3	4.002,2 ± 2.191,3	5.529,0 ± 912,3	5.289,9 ± 2.171,9	0,558
Sarf Tutarı (₺)	1.133,3 ± 1.304,3	1.115,6 ± 980,9	193,6 ± 52,6	817,5 ± 720,8	0,453
İlaç Tutarı (₺)	3.661,7 ± 4.419,4	3.444,9 ± 2.355,5	3.300,2 ± 3.276,8	4.233,6 ± 1.170,4	0,935
Antibiyotik Tutarı (₺)	2.332,6 ± 3.096,0	2.185,5 ± 1.687,0	1.532,5 ± 1.892,9	2.800,1 ± 2.025,8	0,834
Fatura (₺)	6.460,4 ± 4.648,6	7.467,7 ± 4.872,5	9.098,1 ± 9.351,5	10.010,1 ± 7.512,8	0,481

Tablo 2. Sepsis kaynaklarına göre maliyetlerin karşılaştırılması.

*P< 0.05 anlamlı. (İşlem Tutarı+ Sarf Tutarı+ İlaç Tutarı toplamının Fatura toplamına eşit olmamasının nedeni SGK Paket ödeme/Taniya dayalı ödeme sistemlerinden kaynaklanmaktadır.) ₺: Türk Lirası

Bizim çalışmamızdaki çok yüksek mortalite oranını, yoğun bakım servisinin tüm branşların ortak kullanımına açık olması ve tüm branşlarla ortak bir standart tedavi protokolünün bulunmamasına bağlıyoruz. Buna ek olarak, mortalite oranımızın yüksekliğini, ülkemizdeki bazı merkezlerdeki benzer nedenlerle palyatif bakım ünitelerinde takip edilmesi gereken terminal dönem hastalarının yoğun bakım servisinde takip edilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz¹⁴.

Sepsis kaynağı sıklıkla solunum sistemi enfeksiyonlarıdır^{10,15,16}. Etken patojenler ülkelere hastanelere ve hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir^{17,18}. Zaman içinde farklı mikroorganizmalar sepsis etken patojeni olarak ortaya çıkmaktadır¹⁷. Hastanemizde palyatif bakım ünitesi ve yoğun bakım servisinde sıklıkla nazokomiyal enfeksiyonlardan sorumlu olan *A. Baumannii*, sepsis tanısı alan hastaların kültür sonuçlarına göre en çok üreyen mikroorganizmadır.

Etken patojen olarak tespit edilen mikroorganizmaların yüksek oranda antibiyotik direnci geliştirmeleri nedeniyle yeni nesil antibiyotikler kullanılmaya başlanmıştır¹⁹. Sepsis tedavisinde; tanı konulduğu andan itibaren en kısa sürede, kültür-antibiyoqram sonucu çıkana kadar, surveyans çalışmalarında tespit edilmiş etken patojenlere yönelik duyarlı antibiyotik kombinasyonunun başlanması mortaliteyi azaltmak için önemlidir^{5,6}. Çalışmamızda

sepsis hastalarının tedavisinde kullanılan antibiyotik kombinasyonları içinde en fazla uygulanan ilk beş antibiyotik; meropenem, vankomisin, moksifloksasin, kolistin, piperasilin olarak tespit edilmiştir.

Hall ve arkadaşlarının çalışmasında sepsis hastane maliyetinin 2008 yılında 14,6 milyar dolar olduğu ve 1997 ile 2008 arasındaki maliyet artışının yıllık %11,9 olduğu belirtilmiştir¹. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış bir çalışmada vaka başına maliyet yaklaşık 22000 \$ ve toplam maliyet yaklaşık 17 milyar \$ olarak verilmiştir¹⁶. İngiltere 2009 yılı verilerine göre sepsis maliyeti yaklaşık 2,5 milyar £ 'dir³. Bizim çalışmamızda sepsis tanısı ile tedavi gören hastaların toplam maliyeti 461194,02 ₺ (157943,15 \$) vaka başı maliyet ise 8869,1 ₺ (3037,3 \$) olarak saptanmıştır.

Sepsis maliyetinde; etken mikroorganizma, enfeksiyon kaynağı, hastanın cerrahi nedenleri, yandaş hastalıkları, gelişen organ yetmezliği sayısı ve hastane yatış gün sayısı gibi faktörler rol oynamaktadır¹¹. Sepsis maliyeti; enfeksiyonun toplumsal kaynaklı veya nazokomiyal enfeksiyon kaynaklı olmasına bağlı değişebilir. Nazokomiyal enfeksiyonların maliyeti, yaygın antibiyotik direnci geliştirmiş mikroorganizmalar nedeniyle uygulanan yeni antibiyotik kombinasyonları maliyetinin artması nedeniyle belirgin derecede yüksektir²⁰. Maliyet cerrahi hastalarda cerrahi olmayan hastalara göre belirgin derece yüksektir²¹. Çalışmamızda hastalarımızın

önemli bir kısmında etken patojen olarak *A. Baumannii* saptanması ve bu hastaların Palyatif Bakım Servisinden gelmesi sepsis enfeksiyonlarının nazokomiyal kaynaklı olduğunu göstermektedir.

Sepsis kaynaklarına göre antimikrobiyal ilaç maliyeti hesaplanan bir çalışmada; ilk sırada katater kaynaklı sepsis (112,73 €) gelmektedir. Sonrasında pulmoner (112,80 €), abdominal (98,00 €), yara (89,21 €) ve üriner sistem kaynaklı sepsis (87,85 €) yer almaktadır²². Çalışmamızda sepsis kaynakları arasında maliyet açısından anlamlı fark olmamakla beraber antibiyotik maliyeti bu çalışmadakine yakındır.

Vandijck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; candida türlerine bağlı sepsisin gram pozitif bakterilere bağlı gelişen sepsisten daha yüksek maliyetli olduğu belirtilmiştir. Sepsis etkeni olarak *Staphylococcus aureus*'un incelendiği ve antibiyotik direncine göre *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*(MRSA) ile *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) olarak maliyetler karşılaştırıldığı çalışmada, MRSA grubunda maliyetin MSSA grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir²³. Bir başka çalışmada *vancomycin-resistant Enterococcus* (VRE) ile *vancomycin-sensitive* (VSE) gruplarının maliyetleri karşılaştırılmış ve VRE grubunun maliyetinin daha yüksek olduğu saptanmıştır²⁴. Bu çalışmalarda ilaçlara karşı gelişen direncin anlamlı bir maliyet artışı oluşturduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda sepsis etkeni olarak en sık saptanan *A. Baumannii* 'dir. Sonrasında enterokoklar sepsis etkeni olarak tespit edilmiştir.

Sepsis toplam maliyetinde; ilaç tedavisi, tanısal girişimler, invaziv girişimler ve tedavi sonrasında gelişen komplikasyonlar için uygulanan tedavilerin getirdiği maliyetler rol oynamaktadır¹¹. Bizim çalışmamızda maliyet hesaplanırken, sepsis hastalarının yoğun bakım servisi yatışları sırasındaki güncel sağlık uygulama talimatına (SUT) göre Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından oluşturulan fatura esas alınmıştır²⁵. SUT, ilaç ve tedavi maliyetlerinin değişmesi nedeniyle sürekli olarak güncellenmektedir ve özellikle antibiyotik kullanımı ile ilgili birtakım sınırlamalar getirmektedir²⁶.

Güncel SUT'a göre; hastanın yattığı ilk gün ve çıktığı son gün teşhise dayalı tedavi fiyatlarına göre faturalandırılmakta, diğer günler standart paket fiyat üzerinden faturalanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarında; yapılan girişimler ve ilaç tedavilerinin toplamı ile fatura toplamı arasında farklar görülmektedir.

Sepsis tanısı ile yatan hastaların toplam faturalarındaki maliyetler incelendiğinde; sepsisin kaynaklandığı sistemlere göre karşılaştırıldığında gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Sepsis, kaynağı ne olursa olsun mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tedavisi sırasındaki fatura toplamının önemli bir kısmını antibiyotik maliyeti oluşturmaktadır.

Çıkar Beyanname

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. NCHS data brief. 2011 Jun(62):1-8. PubMed PMID: 22142805. Epub 2011/12/07. eng.
2. Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). J Antimicrob Chemoth. 2011 Apr;66:ii11-ii23. PubMed PMID: ISI:000288251200003. English.
3. Tsertsvadze A, Royle P, Seedat F, Cooper J, Crosby R, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: a systematic review. Systematic reviews. 2016;5(1):81. PubMed PMID: 27194242. Pubmed Central PMCID: 4870814. Epub 2016/05/20. eng.
4. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? Jama. 2010 Oct 27;304(16):1833-4. PubMed PMID: 20978262. Epub 2010/10/28. eng.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (vol 41, pg 580, 2013). Crit Care Med. 2014 Jan;42(1):E88-E. PubMed PMID: ISI:000328615600030. English.
6. Robson W, Nutbeam T, Daniels R. Sepsis: a need for prehospital intervention? Emergency medicine journal : EMJ. 2009 Jul;26(7):535-8. PubMed PMID: 19546282. Epub 2009/06/24. eng.
7. Çopuroğlu E, Dikmen Y, Demirkıran O, Utku T, Ürkmez S. Protokole Dayalı Tedavinin Ağır Sepsis Mortalitesi Üzerine Etkisi. Journal of the Turkish Society Intensive Care. 2011;9:90-8.
8. Frost R, Newsham H, Parmar S, Gonzalez-Ruiz A. Impact of delayed antimicrobial therapy in septic ITU patients. Critical Care. 2010;14(Suppl 2):P20-P. PubMed PMID: PMC3254938.
9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med. 2010 Feb;38(2):367-74. PubMed PMID: 20035219. Epub 2009/12/26. eng.
10. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1168-74. PubMed PMID: ISI:000254679900019. English.
11. Chalupka AN, Talmor D. The Economics of Sepsis. Crit Care Clin. 2012 Jan;28(1):57-+. PubMed PMID: ISI:000298768000006. English.
12. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, O'Brien J, Machado FR, Jimenez E, et al. The burden of sepsis-a call to action in support of World Sepsis Day 2013. J Crit Care. 2013 Aug;28(4):526-8. PubMed PMID: ISI:000321694900031. English.

13. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R764-70. PubMed PMID: 16356225. Pubmed Central PMCID: 1414020. Epub 2005/12/17. eng.
14. Aygencel G, Türkoğlu M. Bir Dahili Yoğun Bakım Ünitesindeki Terminal Dönem Hastaların Genel Özellikleri ve Maliyetleri. *Turkish Journal of Medical & Surgical Intensive Care Medicine/Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Dergisi*. 2014;5(1).
15. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med*. 2006 Apr;34(4):1025-32. PubMed PMID: 16484890. Epub 2006/02/18. eng.
16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10. PubMed PMID: ISI:000169944400002. English.
17. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert review of anti-infective therapy. 2012 Jun;10(6):701-6. PubMed PMID: 22734959. Pubmed Central PMCID: 3488423. Epub 2012/06/28. eng.
18. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E, Köksal ZŞ, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Derg*. 2012;26(1):1-9.
19. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microb Anti*. 2014 Nov 18;13. PubMed PMID: ISI:000346433300001. English.
20. Bates DW, Yu T, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, et al. Resource utilization among patients with sepsis syndrome. *Infect Cont Hosp Ep*. 2003 Jan;24(1):62-70. PubMed PMID: ISI:000180447900012. English.
21. Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN, Malani A. Clinical and Economic Outcomes Attributable to Health Care-Associated Sepsis and Pneumonia. *Arch Intern Med*. 2010 Feb 22;170(4):347-53. PubMed PMID: ISI:000274793900006. English.
22. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO, Depuydt PO, Annemans L, Buyle FM, et al. Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. *Int J Antimicrob Ag*. 2008 Feb;31(2):161-5. PubMed PMID: ISI:000253225400012. English.
23. Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are There Differences in Hospital Cost Between Patients With Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Those With Methicillin-Susceptible *S-aureus* Bloodstream Infection? *Infect Cont Hosp Ep*. 2009 May;30(5):453-60. PubMed PMID: ISI:000264896800008. English.
24. Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltje KF, Camins BC, et al. Attributable Costs of Enterococcal Bloodstream Infections in a Nonsurgical Hospital Cohort. *Infect Cont Hosp Ep*. 2010 Jan;31(1):28-35. PubMed PMID: ISI:000272468400005. English.
25. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. Resmi Gazete 2015. p. <http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/10/20151030.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/10/htm>.
26. Necmettin Ü. Yoğun Bakımcılar Açısından Bütçe Uygulama Talimatı ve Kısıtlı Antibiyotik Kullanımı: Hedefler, Beklentiler, Sonuçlar ve Öneriler. *Ankem Derg*. 2006;20(1):55-60.