

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ANTİBİYOTİK
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şamil RUSTAMOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ANTİBİYOTİK
KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şamil RUSTAMOV

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Dört yıllık iç hastalıkları eğitimimin sonu anlamına gelen bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitim süresince ve tez çalışmamdaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Prof. Dr. Arzu TOPELİ İSKİT'e,

Çalışmanın başından sonuna kadar her aşamasında emeği geçen ve her türlü desteği veren Öğretim Görevlisi Dr. Serpil ÖCAL'a,

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm meslektaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme ve özellikle zor zamanlar geçiren anneme

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Şamil RUSTAMOV

ÖZET

RUSTAMOV Şamil. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Ünitelerinde Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2018. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyonların daha fazla görüldüğü, yatış süresine bağlı olarak enfeksiyon riskinin arttığı ve mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte yoğun bakım öncesi ya da yoğun bakım sürecinde antimikrobiyal dirençli patojenlerin ortaya çıkması mortalite riskini daha fazla arttırmaktadır. Bu durum enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve hatta bazen imkansız hale getirmektedir. Antibiyotik direncinin en önemli nedenlerinden biri gereksiz, uygun olmayan, uzun süreli ve fazla miktarda antibiyotik kullanımıdır. Çalışmamızın birincil amacı YBÜ’de yatan hastalarda YBÜ öncesi ve YBÜ yatış süresince antibiyotik kullanım sıklığını, tanısal kültürlerin yeterliliğini, ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğunu ve antibiyotik yönetimini değerlendirmektir. İkincil amaç ise antibiyotik kullanımı ve yönetiminin mortaliteye etkisini değerlendirmektir. Çalışmamız prospektif olarak 01.09.2016-31.01.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi ve Onkoloji Hastanelerinde toplam 3 farklı fiziksel alanda yer alan 23 yataklı dahili YBÜ’lerde yatan tüm 18 yaş üstü hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Toplam 127 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 70’i kadın (%55,1) ve 57’si erkek (%44,9) idi. Hastaların yaş ortalaması $65,2 \pm 19,0$ ($\pm SS$) yılıdır. Hastaların ortalanca APACHE II skoru 21 (min-maks:0-70), ortalanca ECOG skoru 3 (min-maks:0-4) ve ortalanca SOFA skoru 4 (min-maks: 0-18) idi. Yüz yirmiyedi hastanın 93’ünde (%73,2) YBÜ öncesi dönemde enfeksiyon taraması yapılmıştır. Doksan hastada (%70,9) antibiyotik tedavi başlanmıştır. Doksan üç hastanın %74,2’sinde kültür taramalarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre karşılaştırıldığında başlanılan ampirik antibiyotik tedavisinin %31,2 oranında uygun olmadığı gösterilmiştir. Yoğun bakıma yatış sonrası %2,2 oranında antibiyotik spektrumun daraltıldığı, %21,1 oranında spektrumun genişletildiği, diğerlerinde ise aynı kaldığı gösterilmiştir. YBÜ öncesi dönemde antibiyotik kullanma süresi ortalanca değeri 1 gün olmakla birlikte, toplam sürenin 38 günü bulabildiği gösterilmiştir. YBÜ izlemi boyunca antibiyotik kullanım oranında azalma saptanmıştır (1. Gün %85,8, 4. Gün %82,2, 1-4. Hafta %76,1; $p < 0,001$). YBÜ’ye yatışın 1. gününde antibiyotik kullanan hastalarda MDR (çok ilaç dirençli) patojen saptanma oranı %3,4, XDR (yaygın ilaç dirençli) patojen saptanma oranı %9,2 bulunmuştur. İki değişkenli analizlerde enfeksiyon varlığı, YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı, YBÜ yatışının 1. Günü antibiyotik spektrumunun genişletilmesi mortaliteyi etkilerken, çok değişkenli analizlerde sadece APACHE II (HR 1,97 [%95 güven aralığı 1,06-3,66]) ve SOFA (HR 1,12 [%95 güven aralığı 1,01-1,25]) skorunun mortaliteyi etkilediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak YBÜ yatışı öncesi antibiyotik kullanım sıklığının ve süresinin oldukça yüksek, yapılan kültür taramalarının yetersiz, uygun olmayan ampirik tedavi başlama sıklığının yüksek olduğunun gösterilmesi, enfeksiyon ve antibiyotik yönetimi politikalarının oluşturulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, antimikrobiyal direnç, antibiyotik yönetimi, enfeksiyon yönetimi, mortalite

ABSTRACT

RUSTAMOV Şamil. Hacettepe University Faculty of Medicine, Evaluation of Antibiotic Use in Medical Intensive Care Units, Department of Internal Medicine, Dissertation Thesis, ANKARA, 2018. Infections are common in intensive care units (ICUs) with increased risk of mortality and risk of infection increases as duration of hospitalization increases. In addition to this, emergence of pathogens resistant to antimicrobials before or during the course of intensive care unit stay further increases mortality risk. This situation complicates and even precludes infection treatment. One of the most significant causes of antibiotic resistance is unnecessary, inappropriate, prolonged and excessive use of antibiotics. Primary objective of our study is to evaluate the frequency of the antibiotic use, sufficiency of diagnostic cultures, appropriate use of empirical antibiotic treatment and antibiotic management in critically-ill patients prior to ICU admission and during the ICU course. The secondary objective is to evaluate the effect of antibiotic use and management on mortality. Our study was prospectively conducted in Hacettepe University Adult Hospital and Oncology Hospitals between the dates 01.09.2016 and 31.01.2017 by including all patients older than the age of 18 who were hospitalized in the 23-bed medical ICUs localized in 3 different physical areas. Of the patients, 70 were female (55.1%) and 57 were male (44.9%). Mean age ($\pm$ SD) of the patients was 65.2 ± 19.0 years. Of the patients, median APACHE II score was 21 (min-max:0-70), median ECOG score was 3 (min-max:0-4) and median SOFA score was 4 (min-max: 0-18). Of the 127 patients, 93 (73.2%) were screened for infection before hospitalization in the ICU. In ninety patients (70.9%) antibiotic treatment was initiated. In 74.2% of 93 patients, cultures were determined to be insufficient. When compared according to the antibiogram results, 31.2% of the initiated empirical antibiotic treatments were determined to be inappropriate. It was demonstrated that after hospitalization in ICU, antibiotic spectrum was narrowed in 2.2%, the spectrum was broadened in 21.2% and it remained the same in others. It was revealed that in the period before hospitalization in ICU, median duration of antibiotic use was 1 day but the total duration may reach up to 38 days. A reduction in the rate of antibiotic use was determined during the follow-up in the ICU (Day 1 85.8%, Day 4 82.2%, 1-4 weeks 76.1%; $p < 0.001$). The rate of detection of an MDR (multi-drug resistant) pathogen was determined to be 3.4% and of an XDR (extensively drug resistant) pathogen was determined to be 9.2% in patients who received antibiotics on the first day of hospitalization in the ICU. The presence of an infection, antibiotic use before hospitalization in the ICU and broadening of the antibiotic spectrum on the first day of hospitalization in the ICU influence mortality in bivariate analyses. In multivariate analyses only APACHE II (HR 1.97 [95% confidence interval 1.06-3.66]) and SOFA (HR 1.12 [95% confidence interval 1.01-1.25]) scores were determined to influence the mortality. In conclusion, demonstration of the facts that frequency and duration of antibiotic use before hospitalization in the ICU were extremely high, cultures were insufficient and frequency of initiation of an inappropriate empirical antibiotic treatment was high highlight the need for establishing policies for infection and antibiotic management.

Keywords: Intensive Care, antimicrobial resistance, antibiotic stewardship, infection management, mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Enfeksiyon Hastalıklarına Yaklaşımında Genel Prensipler	5
2.2. Antibiyotik Kullanımı	6
2.2.1. Yoğun Bakımda Antibiyotik Kullanımı	8
2.3. Günümüzde Antimikrobiyal Direnç Sorunu	10
2.4. Antimikrobiyal Direnci Sınırlama Stratejileri	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Hasta Seçimi.....	13
3.2. Çalışmada Bakılan Değişkenler ve Tanımlamalar	13
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	18
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	18
4.2. YBÜ Öncesi Dönem Bulguları.....	19
4.3. Yoğun Bakım Ünitesindeki Bulgular	20
4.4. Sağkalım İle İlişkili Bulgular	27
5. TARTIŞMA	34
7. SONUÇLAR.....	40
KAYNAKLAR	41
EKLER.....	49
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	49
Ek 2. Charlson Komorbidite Skoru	50
Ek 3. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru II (APACHE II)	51

Ek 4. ECOG Skoru	52
Ek 5. SOFA Skoru.....	53



SİMGELER

AB	:	Avrupa Birliği
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AMD	:	Antimikrobiyal Direnç
APACHE II	:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
BPH	:	Benign Prostat Hiperplazisi
CAE	:	Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CAESAR	:	Orta Asya Ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnc Sürveyans Ağı
CFU	:	Colony Forming Unit
DM	:	Diabetes Mellitus
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EARS	:	Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı
ECDC	:	Avrupa Hastalık Önleme Ve Kontrol Merkezi
ECOG	:	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Skoru
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GKS	:	Glasgow Koma Skoru
GSBL	:	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HKP	:	Hastane Kökenli Pnömoni
HR	:	Hazard Ratio
İYE	:	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
MDR	:	Çok İlaç Dirençli
MRSA	:	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus
Nİ	:	Nozokomiyal İnfeksiyon
NPA	:	Nötropenik Ateş
NUTS	:	The Nomenclature Of Territorial Units For Statistics
PCR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDR	:	Tüm İlaçlara Direnç

RNA	:	Ribonükleik Asit
SEMICYUC	:	İspanyol Yoğun Bakım Tıbbı Ve Koroner Bakım Birimleri
SENIC	:	The Study Of The Efficacy Of Nosocomial Infection Control And Prevention
SOFA	:	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru
SPSS	:	Statistical Package For Social Sciences
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TİA	:	Tam İdrar Analizi
VİP	:	Ventilatör İlişkili Pnömoni
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
VRE	:	Vankomisine Dirençli Enterokok
XDR	:	Yaygın İlaç Dirençli
YBÜ	:	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Hastaların demografik değişkenleri ve altta yatan hastalıkları	18
4.2. YBÜ öncesi antibiyotik kullanımına ait bulguların dağılımı	19
4.3. YBÜ öncesi kültür bulgularına ait dağılımlar	20
4.4. YBÜ yatış nedenleri ve skorlamalara ait puanların dağılımı	21
4.5. İzlem sürelerine göre SOFA skoruna ait dağılımlar.....	21
4.6. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanımına ait bulgular	24
4.7. İzlem sürelerine göre kullanılan antibiyotik dağılımı	25
4.8. İzlem sürelerine göre kültür bulguları	26
4.9. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanımı ve direnç yüzdeleri.....	26
4.10. YBÜ’de yaşayan ve ölen hastalarda demografik değişkenler, ek hastalıklar ve hastalık skorlarının karşılaştırılması	27
4.11. YBÜ öncesi bulguların sağkalıma göre dağılımı	28
4.12. YBÜ öncesi kültür bulgularının sağkalıma göre dağılımı	29
4.13. YBÜ 1.gün bulgularının sağkalıma göre dağılımı	31
4.14. YBÜ ilk gün antibiyotik kullanımı ile sağkalım arasındaki ilişki.....	33

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanan hastaların dağılım diyagramı.....	22
4.2. YBÜ yatışında izlem sürelerine göre antibiyotik kullanım oranlarının dağılımı.....	23
4.3. Antibiyotik kullanan hastalarda izlem sürelerine göre antibiyotik değişikliğine ait oranların dağılımı.	24
4.4. YBÜ öncesi antibiyotik kullanımına göre sağkalım grafiği.....	30
4.5. YBÜ öncesi enfeksiyon durumuna ve tarama yeterliliğine göre mortalite riski..	30

1. GİRİŞ

Günümüzde sağlıkta tanı ve tedavi sürecindeki gelişmelerle birlikte gündeme giren hastane enfeksiyonları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) mortaliteyi artıran önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedirler (1). Yoğun bakım hastalarında enfeksiyonların daha fazla görüldüğü, yatış süresine bağlı olarak enfeksiyon riskinin arttığı ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca YBÜ'ye yatan hastaların immün yanıtlarının bozulması, entübasyon ve kateterizasyon gibi invazif girişimlerin yapılması nedeniyle pnömoni, idrar yolu ve kan dolaşımı enfeksiyonu gibi nozokomiyal enfeksiyonların riski artmaktadır (3). YBÜ'ler için bir diğer sorun da hastanelerde yoğun bakım öncesi ya da yoğun bakım sürecinde antimikrobiyal dirençli patojenlerin ortaya çıkmasıdır (4). Bu durum enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve hatta bazen imkansız hale getirmektedir (4). Hem enfeksiyonlar hem de antimikrobiyal direnç ülkemiz için klinik ve ekonomik yükü de beraberinde getirmektedir (5).

Hastanelerde yatan hastaların sadece %5-10'u YBÜ'de tedavi görmelerine rağmen, tüm hastane enfeksiyonlarının %20-25'i bu ünitelerde ortaya çıkmaktadır (6). YBÜ'lerde hastane enfeksiyonlarının oranları, diğer cerrahi ya da medikal servislere göre 5-10 kat daha fazladır (7). Hastane enfeksiyonları hastanede yatan hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir ve özellikle YBÜ gibi yüksek riskli alanlarda yatan hasta grubunda ciddi tehdit oluşturmaktadır (8).

YBÜ'lerinde gelişen hastane enfeksiyonlarının etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'ler arasında farklılık gösterdiği gibi ünite içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir (7). Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır (9). Özellikle 3. kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenem türevlerinin kullanımı dirençli bakterilerle oluşan hastane enfeksiyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır (9). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri, *Acinetobacter* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlarda antibiyotik kullanımının

neden olduğu değişik hastane enfeksiyonlarından sorumlu tutulan dirençli mikroorganizmalardır (7,9).

Antibiyotik direncini kontrol edebilmek için akılcı antibiyotik kullanımını destekleyici multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Çünkü antibiyotik direncinin her geçen gün artışı, hasta güvenlik ve artmış maliyet sorunu yaratarak antibiyotik kullanım yönetimine olan ihtiyacı gündeme getirmektedir. Bu amaçla her hastane, antibiyotik yönetimi için “Antibiyotik Kullanımı (Antibiyotik Yönetimi) Komitesi” oluşturarak “Antibiyotik Yönetim Programı” geliştirmelidir. Bu komite, ülke politikalarına uyum içinde hastane antibiyotik politikasını geliştirmelidir (10). Antibiyotik yönetim yaklaşımı hastaneleri ve ayaktan tedavi uygulamalarını da içermelidir. Antibiyotik yönetimi uygun antibiyotik ve doz seçimini, yolunu ve süresini içeren bir aktivite olarak tanımlanmaktadır. Amaç direnç oranlarını azaltarak mevcut antibiyotiklerin etkinliğini korumak ve antibiyotik etkinliğini arttırmaktır. Diğer bir amaç ise ilaç ilişkili maliyetleri azaltmak ve etkin kaynak kullanımını sağlamaktır (11).

Hastada gelişen enfeksiyonun hızlı tanınması, uygun ampirik tedavi başlanması, antibiyotiklerin hızlı ve etkin dozda verilmesi, kültür sonuçlarına göre spektrum daraltma (de-eskalasyon) yapılması, antibiyotiklerin uygun sürede kullanılması ve kesilmesi, antibiyotiklerin uygun kombinasyonu ve direnç gelişiminin önlenmesi enfeksiyonlarla mücadelenin temelini oluşturmaktadır. Kritik hastalarda antibiyotik yönetiminin enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakımıcılar arasında ortak yaklaşımlarla yapılması, antibiyotik direncini azaltmada ve yoğun bakım enfeksiyonlarının kontrolünde önemlidir (4).

Literatürde kolonizasyon oranları ve kolonizasyon gelişme süresi arasındaki farklılıkların en önemli nedenleri yeterli kültür alımı, kültür alma periyodu ve kültür yöntemleri arasındaki farklılıklardır. Ayrıca çalışmaların yapıldığı ünitelerin hasta spektrumlarının birbirinden farklı olması da (nöroloji, cerrahi ve iç hastalıkları YBÜ’leri) etkilemektedir (12). Bu nedenle enfeksiyona bağlı olarak alınan kültürlerin yeterliliği oldukça önem arz etmektedir (1). Sürveyans kültürlerinin alınması olası kolonize hastaları erken dönemde saptayabilmek için önemli bir yaklaşımı oluşturmakla beraber, bu kültürlerin alınması ve değerlendirilmesi ciddi bir iş gücü ve ekonomik maliyeti de beraberinde getirmektedir (13). Hastane

enfeksiyonlarının kontrolünde sürveyansın önemi “The Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control and Prevention” (SENIC) çalışması ile ortaya konulmuştur. SENIC projesi, etkili önlemler alındığı takdirde, hastane enfeksiyonlarının üçte birinin önlenebileceğini göstermiştir (14). Bu çalışmada enfeksiyon kontrol ve sürveyans programı olan hastanelerde 5 yıllık sürede hastane enfeksiyonları %32 oranında azalırken, olmayan hastanelerde %18 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (14). Bu nedenle YBÜ’lerde sık görülen etkenlerin ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi, düzenli olarak izlenmesi ve tedavi protokollerinin de bu izlem sonuçlarına göre güncellenmesi gerekmektedir. Hastane enfeksiyonları sürveyansı mutlaka kültür yeterliliği ile değerlendirilmelidir.

Akılcı ilaç kullanımı; ilaçların hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, uygun dozlarda, yeterli sürede, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almaları olarak tanımlanmaktadır (15). Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı gelişen hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde hayati rolü olan antibiyotiklerin kullanımının akılcı ilkeler doğrultusunda yürütülmesi esastır. Toplum sağlığı açısından büyük katkılar sağlayan antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımı ne yazık ki çok sıktır. İlaç kullanımında denetim mekanizmalarını geliştirmiş olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde dahi antibiyotikler %50 sıklıkta uygunsuz kullanılmaktadır (16). Ne yazık ki tüm teknolojik gelişmelere rağmen yeni ilaç ve özellikle antibiyotik geliştirme süreci yavaşlamıştır, ancak yeni ilaçlara olan ihtiyacımız günden güne artmaktadır. Bu nedenle var olan ajanların sürekli gelişen direnç karşısında etkinliğini koruyabilmesi için büyük çaba harcanması gerekmektedir (17-19).

İlhan ve arkadaşlarının Türkiye’nin 8 ayrı NUTS (The Nomenclature of Territorial Units for Statistics) bölgesinde yaptığı, toplam 4167 kişinin katıldığı araştırmada katılımcıların %25,1’i “evde ileride gerekli olur” diye antibiyotik bulundurduğunu, %17’sinin ise aynı sebeple doktordan antibiyotik yazmasını istediğini belirtmiştir (20). Yine toplumumuzda kişilerin bu ilaçlara bir dönem reçetesiz bir şekilde rahatlıkla ulaşmaları, bazen de hastaların eczane çalışanlarına danışıp onlardan ilaç istemeleri uygunsuz antibiyotik kullanımını artıran diğer önemli faktörlerdendir. Tüm bunların yanında hekimlerin akılcı antibiyotik kullanımı konusundaki bilgi eksiklikleri de antibiyotiklerin gereksiz durumlarda reçetelenmesi sonucunu doğurmaktadır (20).

Çalışmamızın birincil amaçları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yoğun bakım öncesi ve yoğun bakım yatışı süresince antibiyotik kullanım sıklığını, tanısal kültürlerin yeterliliğini, ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğunu ve antibiyotik yönetimini değerlendirmektir. İkincil amaç ise antibiyotik kullanımı ve yönetiminin mortaliteye etkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enfeksiyon Hastalıklarına Yaklaşımda Genel Prensipler

Enfeksiyon şüphesi olan hastaya yaklaşımda ilk ve en önemli basamaklardan biri klinik değerlendirmedir. Klinik bulgular pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve yara yeri enfeksiyonu için spesifik olabileceği gibi nonspesifik şikayetler ve gizli odaklar olabilir. Yani enfeksiyonun olduğu organ ve/veya dokular klinik olarak belirlenmiş ya da belirlenmemiş olabilir. Ayrıca kritik hastada enfeksiyon etkeninin doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için doğru örneklerin uygun bir şekilde alınması gerekmektedir. Özellikle kritik hastada mikroorganizmalar tüm organ ve dokulara yerleşebileceğinden farklı örneklerin (kan, solunum ve idrar gibi) alınması sağlanmalıdır. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın hızlı ve doğru olarak tanımlanması, antimikrobiyallere olan duyarlılığının saptanarak gerekli tedavinin düzenlenmesi; hastanede yatma süresi, morbidite ve mortalite açısından önem taşımaktadır (21). Genel olarak etkeni tespit etme şansını artırmak için örnek tipi, ideal örnek alma zamanı, örnek alma yöntemi, alınan örneklerin saklanması, transportu ve uygulanacak tanısal işlemler enfeksiyonun yerine göre farklılık göstermektedir (22). Özellikle kontamine örneklerin alınması gereksiz tetkikler ve gereksiz antibiyotik tedavi başlanarak antibiyotik direnç gelişimine, antibiyotik komplikasyonuna, maliyet artışına ve hastanede yatış süresinin uzması gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir (23).

Kritik hastalarda erken antibiyotik tedavi hayat kurtarıcı olduğundan dökümanite edilmiş enfeksiyon ya da klinik olarak olası enfeksiyon düşünülen her hastaya antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Alınan örnekler mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Mikrobiyolojik olarak enfeksiyonun yeri ve türüne göre değişmekle birlikte direkt ya da indirekt tanı yöntemleri uygulanmaktadır (24). Direkt tanı yöntemleri etken mikroorganizmanın görülmesini ve/veya üretilmesini sağlamaktadır. Burada fresh preparat (lam-lamel arası), boyama yöntemleri (gram, metilen mavisi, Erlich Ziehl Nilsen, çini mürekkep), ışık mikroskopi ile inceleme, kültür yöntemleri, doku kültürü ve elektron mikroskopik inceleme yer almaktadır. İndirekt serolojik yöntemler ile bazı bakteri, mantar, virüs

ve parazitlerin tanısı için kullanılabilir. Bu yöntem ile mikroorganizmalara karşı oluşturulan IgM, IgG ya da her iki antikor saptanabilmektedir (24).

Son yıllarda üretilip kullanıma sunulan hızlı tanı kitleriyle değişik enfeksiyonların kısa sürede laboratuvarında tanınması mümkün olmuştur. Boğaz sürüntüsünde A grubu streptokok antijeni, kan ve idrarda pnömokok antijeni, serumda *Mycoplasma pneumoniae* antikorları, beyin omurilik sıvısında (BOS) pnömokok, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae tip B* ve *Cryptococcus neoformans* antijeni, idrarda *Legionella pneumophila* antijeni kısa sürede sonuç alınabilen testlere örnek olarak verilebilir (25). Bu etkenleri lateks aglütinasyon, immüno-kromatografik kart testler veya membran enzimle-linked immunosorbent assay (ELISA) ile kısa sürede (10-60 dk) araştırmak mümkündür. Son yıllarda mikroorganizmaların deoksiribo nükleik asit (DNA) veya ribonükleik asitlerini (RNA) araştıran moleküler teknikler (DNA probları), polimerase chain reaction (PCR) hızlı tanı konusunda ümit vermektedir (16).

2.2.Antibiyotik Kullanımı

Endikasyonuna göre antibiyotik kullanımı; kanıtlanmış enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı, ampirik antibiyotik kullanımı ve profilaktik antibiyotik kullanımı şeklinde 3 başlık altında incelenebilir (26-28).

a. *Kanıtlanmış enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı:* Enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik yöntemlerle tespitinin yanı sıra hastadan alınan hikaye ve yapılan fizik muayene sonucunda da enfeksiyon varlığının kanıtlanmış olması gerekmektedir (36). Enfeksiyon etkeninin gösterilmesinde en hızlı, kolay ve ucuz yöntem alınan örneğin gram boyamasıdır (27,28). Steril bölgelerin örneklerinin gram boyası ile incelenmesi antibiyotik seçiminde yardımcı olabilir. Örneğin; santrifüj edilmemiş orta akım idrarının gram boyamasında bir bakterinin görülmesi kültürde >100.000 CFU/ml üremesi olacağını düşündürmelidir (29). Ayrıca idrarın direkt mikroskopik incelemesi sonucunda piyüri, bakteriüri ve hematüri tespit edilebilir (29). Ancak her koşulda enfeksiyon hastalıklarında enfeksiyon etkeninin gösterilmesinde altın standart yöntem, etkenin kültürde üretilmesi olduğundan, her türlü örneğin kültürünün yapılması tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Yine enfeksiyon etkeni bir takım serolojik (ELISA, lateks aglütinasyon, Wright

aglutinasyonu vb) ve moleküler (polimeraz zincir reaksiyonu vb) testlerle de gösterilebilir (27,28). Kültürde etken izole edildikten sonraki aşama antibiyotik duyarlılığının belirlenmesidir ve antibiyotik duyarlılığına göre tedavi düzenlenmelidir(27).

b. *Ampirik antibiyotik kullanımı*: Bazı durumlarda tanı için gerekli örnekler alındıktan sonra, sonuçları beklemeden antibiyotik tedavisine başlanmasına ampirik antibiyotik tedavisi denilmektedir (27). Özellikle kritik hastada ampirik tedavinin başarılı olabilmesi için endikasyonun doğru olması gerekmektedir. Ateşin en olası nedeni enfeksiyonlar olmakla birlikte kanserler, kollajen doku hastalıkları ve tromboembolik durumlar da ateşe neden olabilir. Enfeksiyon hastalığı düşünülen ya da şüphelenilen hastalarda uygun örnekler alındıktan sonra başlangıçta uygun ampirik tedavinin başlanması hastalığın prognozunu olumlu yönde etkilerken, tersine ampirik tedavi uygun değilse sonradan uygun tedaviye geçilse bile prognozun kötü seyrinin değişmeyeceği saptanmıştır (30). Özellikle yüksek riskli hastalarda ünitadaki etken dağılımı ve direnç yapısı, hastada dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon olasılığı ve hastanın klinik durumunun ağırlığı ampirik tedavide dikkate alınmalıdır (26,27). Bundan sonraki süreçte hastanın tedaviye yanıtı yakından takip edilmelidir. Tedaviye cevap alınıp alınmadığı ve antibiyotik spektrumu daraltılabilir mi (de-eskalasyon) ya da genişletmek mi (eskalasyon) gerekir sıklıkla sorgulanarak ve kültür sonuçları takip edilerek hasta takibi yapılmalıdır (27).

c. *Profilaktik antibiyotik kullanımı*: Kişide enfeksiyon riski yüksek ise, bu duruma engel olmak için etkenle karşılaşmadan önce veya karşılaştıktan kısa bir süre sonra antibiyotik verilmesine profilaktik antibiyotik kullanımı denilmektedir (27). Cerrahi profilaksi ise cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemek için çeşitli cerrahi girişimlerde perioperatif olarak antibiyotik uygulanmasıdır. Cerrahi profilaksi için ideal antibiyotikler bakterisidal, toksik olmayan, ucuz ve cerrahi alan enfeksiyonlarına neden olan patojenleri kapsayan antibiyotikler olmalıdır. Cerrahi profilaksi uygun olmayan antibiyotik kullanım alanlarının başında gelmektedir. Burada yapılan hatalar ya uygun olmayan antibiyotiğin seçilmemesi ya da gereğinden uzun süre antibiyotik kullanılmasıdır (26,27). Romatizmal ateş, tüberküloz, infektif endokardit, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, HIV, menenjit, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit, sıtma, boğmaca,

veba, şarbon, hayvan ısırıkları ve seyahat diyareleri medikal profilaksi uygulanan hastalıklar arasında sayılabilir (27,31).

2.2.1. Yoğun Bakımda Antibiyotik Kullanımı

Kritik hastaların yatış sırasındaki fiziksel durumlarındaki ağır tabloya ek olarak komorbiditeleri, yoğun bakım ünitesine yatışları öncesinde ya da sırasında geçirdikleri cerrahi müdahaleler, monitörizasyon ve destek tedaviler için uygulanan invazif girişimler hastaların enfeksiyonlara açık hale gelmesine neden olmaktadır. Yaşlı, immünsüpresif, kanseri olan, post-operatif, yanık ve travma hastalarında bozulmuş bağışıklık sistemi predispozan faktör oluşturarak sepsis gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca, yoğun bakımda çok ilaç dirençli (MDR) mikroorganizma florasının olması bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır (32).

Hastada yatışından 48 saat sonra gelişen enfeksiyon bulguları varsa etken mikroorganizmanın tespit edilebilmesi için kültür alınması ve etkenin antibiyotik duyarlılığını belirlemek için antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması etkin tedavi için gereklidir. Fakat, bir an önce tedaviye başlamanın sağlayacağı faydalar göz önüne alındığında, yoğun bakımda yatan kritik hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı öncelikle düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım hastalarında erken ampirik antibiyotik kullanımının, sepsis ve pnömonide mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32-34).

Ampirik tedavi için antibiyotik seçiminde izlenecek yol ve dikkat edilmesi gerekenler aşağıda sıralanmıştır:

1. Balgam, idrar, kan ve vücut sıvılarından alınan örneklerle gram boyama yapılarak ve enfeksiyon bölgesi göz önüne alınarak etken mikroorganizmanın (inflamatuvar hücre hakimiyetine, mikroorganizmanın gram pozitif veya gram negatif oluşuna, kok veya basil oluşu gibi morfolojisine bakılarak) kabaca tahmin edilmesi sağlanmalıdır. Örneğin, pnömoni veya menenjit düşünülen bir hastanın alınan örneklerinde yapılan gram boyama sonucu görülen enkapsüle gram pozitif diplokok morfolojisi çoğunlukla *S. pneumonia* düşündürürken, idrar yolu enfeksiyonlarında gram negatif basil, çoğunlukla *E.coli* düşündürmelidir. Benzer şekilde örneklerde görülen küçük gram negatif koklar *Neiseria*, kümelenmiş gram pozitif koklar çoğunlukla

Stafilokok enfeksiyonu lehinedir (35-37). Fakat bu bakı ile aerob veya anaerob ayrımının yapılamayacak olması yanında, gerçek etkenin net belirlenemediği, sadece tahmin sağladığı, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonucuna göre etken mikroorganizmanın ve etkin antibiyotiğin belirlenmesinin şart olduğunun unutulmaması gerekir (36,37).

2. Enfeksiyon bölgesinin belirlenmesi etken mikroorganizmanın tahminini kolaylaştırması yanında, seçilecek antibiyotiğin bu bölgede yeterli konsantrasyona ulaşabilecek bir antibiyotik olmasının sağlanması açısından da önemlidir (35-37).
3. Ampirik tedavi başlanacak olan yoğun bakım hastasında, yoğun bakıma yatış nedeni de dikkate alınmalıdır. Örneğin; diyabetik hastalarda *Stafilokok* ve anaerob mikroorganizmalar daha çok karşılaşılan enfeksiyon etkenleridir (37).
4. Yeni enfeksiyon bulgularının görülmesinden önce yakın zamanda antibiyotik kullanımının varlığı, süper enfeksiyon ya da daha dirençli mikroorganizmalara işaret edebilir (36).
5. Bu tahmin doğrultusunda şüpheli görülen mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotikler ve hastane florasında sık rastlanan süsun antibiyotik dirençleri göz önünde bulundurularak etkili olabilecek en uygun ajan seçilmelidir. Bu seçim yapılırken hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ile oluşabilecek ilaç etkileşimleri, hastada var olan karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi problemler, ilacın toksisitesi ve yan etkileri, ayrıca maliyeti de değerlendirilmelidir (36,37).
6. Seçilen antibiyotik uygun dozda ve uygun doz aralığında kullanılmalıdır. Bakterisidal etkili antibiyotikler tercih edilmelidir (37).

Ampirik antibiyotik tedavisinin 48-72 saati geçmesine rağmen hastanın bulgularında düzelme olmaması durumunda uygun antibiyotiğin seçilemediği, antibiyotiğin enfeksiyon bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşamadığı, hastaya ve enfeksiyonun ciddiyetine uygun doz şemasının uygulanamadığı düşünülmelidir (36,37). Ampirik ilaç uygulamasına yanıt alınsa bile, kültür ve antibiyotik duyarlılık

testi sonucuna göre, kullanılmakta olan ilaç en etkin, en dar spektrumlu ve en az toksik antibiyotik ile değiştirilmelidir (37).

2.3. Günümüzde Antimikrobiyal Direnç Sorunu

Antibiyotik direnci, tüm dünyada ve ülkemizde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. İngiltere’de 2016 yılında yapılan Antimikrobiyal Direnç (AMD) Derlemesi çalışmasında 1 yılda ABD ve Avrupa’da yaklaşık 50.000 kişinin AMD nedeniyle öldüğü ve küresel olarak 700.000 kişiden fazla ölüm olduğu 2050 yılında ise AMD’in 10 milyon ölüme sebep olabileceği belirtilmiştir (38).

Dirençle mücadelede en önemli basamaklardan birisi süveyans çalışmalarının yürütülmesidir. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Süveyans Ağı (EARS) Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından koordine edilmekte ve sadece AB üye ülkeleri kapsamaktadır (39).

Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Süveyans Ağı (CAESAR) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa ofisi tarafından koordine edilmekte ve Avrupa Birliği (AB) üyesi olmayan diğer ülkelerdeki direnç verilerinin izlenmesi amaçlanmaktadır (40). Türkiye Ulusal Antimikrobiyal Direnç Süveyans sistemi Kasım 2013’ten itibaren CAESAR’a dahil olup veri gönderen ülkelerdendir (40). AB ülkeleri ile Türkiye karşılaştırıldığında gerek gram negatif, gerekse gram pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci ülkemizde çok yüksektir (39-41). Bakterilerde antibiyotik direnci çok çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. Tek bir mekanizmayla oluşabileceği gibi birden fazla mekanizma ile de gelişebilir. Genel olarak doğal direnç ve kazanılmış dirençler mevcuttur. Kazanılmış dirençler başlıca biyokimyasal ve genetik olarak gelişmektedir (42);

- Antibiyotik inaktivasyon sonucu gelişen direnç
- Hedef molekülün değişmesiyle gelişen direnç
- Aktif pompa sistemleri ve hücre duvar permeabilite değişimi sonucu gelişen direnç

Doğal direnç ise bir türün bütün suşlarının bazı antibiyotiklerden etkilenmemesidir. Bu direnç tipi bakterilerin yapısal ve biyokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır.

2.4. Antimikrobiyal Direnci Sınırlama Stratejileri

Antimikrobiyal direnci sınırlamaya yönelik stratejiler dört temel ilkeye dayalıdır, bunlar dirençli türlerin sınırlandırılması, enfeksiyonun önlenmesi, enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve antibiyotik kullanımının optimize edilmesidir (43). Antibiyotik kullanımının optimize edilmesi antibiyotik direncinin yaygınlaşmasının sınırlandırılmasında önemli ve gelecek vaat eden bir yöntemdir. Antibiyotik kullanımı yaygın olduğundan ve önceki antibiyotik kullanımı antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğundan dolayı, buradaki en temel amaç antibiyotiklerin uygun kullanımının sağlanmasıdır. Bu süreç enfeksiyöz episodların tanımlanması, uygun kültür ve duyarlılık verilerinin elde edilmesi, uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması, endike olduğunda tedavi için en uygun antibiyotiğin seçilmesi ve uygun antibiyotik dozunun ayarlanmasını içermektedir. Buna ek olarak, odak kontrolünü sağlamak için invazif araçlar ve prostetik araçların çıkartılması, birikimlerin boşaltılması, devitalize dokunun debridmanı ve bakteri kolonizasyonu veya enfeksiyöz olmayan inflamasyon sebeplerinin tedavisi gibi antibiyotik tedavisine ek yaklaşımların da uygulanması da önemlidir. (43).

DSÖ (44) antimikrobiyal direncin sınırlandırılması için beş stratejik hedef belirtmektedir:

- Antimikrobiyal dirençle ilgili bilincin ve farkındalığın artırılması
- Sürveyans ve araştırma yoluyla daha fazla direnç bilgisine sahip olmak
- Enfeksiyon insidansını azaltmak
- Antimikrobiyallerin kullanımını optimize etmek
- Tüm ülkelerin ihtiyacını göz önüne alacak sürdürülebilir yatırım için ekonomik bir tez oluşturmak ve yeni ilaçlara, diagnostik araçlara ve aşılarla yatırımların artmasını sağlamak

Genel olarak antimikrobiyal ajanların kullanımı konusunda iyi uygulamaların teşvik edilmesi son derece önemlidir. Tedavi hastanın tedavi programına en üst seviyede uymasını sağlayacak adımları atarak ve yalnızca tedavinin faydaları

bireysel ve küresel risk seviyesinden yüksek olduğunda, optimal dozda, doz sıklığında ve tedavi sürecince verilen, doğrudan enfeksiyona sebep olan ajana karşı kullanılan antibiyotik ile sınırlı olmalıdır (45).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırma, prospektif olarak 01.09.2016 – 31.01.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi ve Onkoloji Hastanelerinde toplam 3 farklı fiziksel alanda yer alan 23 yataklı dahili YBÜ’lerde yatan tüm 18 yaş üstü hastalar dahil edilerek yapılmıştır. 18 yaşından küçük olan hastalar, dosyalarının değerlendirilmesine onam vermeyen hastalar, antifungal ve anti-viral tedavi alan hastalar araştırma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından incelenmiş, GO 16/529-27 proje numarasıyla 09.08.2016 tarihinde onaylanmıştır (Ek 1). Hasta veya yakınları çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

3.2.Çalışmada Bakılan Değişkenler ve Tanımlamalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri (yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ), ek hastalıkları, Charlson komorbidite skoru (46) (Ek 2), YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı, YBÜ öncesi yatış süresi (gün), YBÜ öncesi antibiyotik başlanma nedeni ve kullanma süresi (gün), YBÜ öncesi antibiyotik değişimi, YBÜ öncesi kültür testleri ve tarama yeterliliği, YBÜ öncesi ampirik antimikrobiyal uygunluk, YBÜ yatış nedeni, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skoru (47) (Ek 3), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru (48) (Ek 4), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru (49) (Ek 5), YBÜ’de antibiyotik kullanımı, YBÜ’de antibiyotik başlanma nedeni, YBÜ’de antibiyotik kullanma süresi, YBÜ’de antibiyotik değişimi, YBÜ’de alınan kültür testleri, ampirik antimikrobiyal uygunluk ve tarama yeterliliği, YBÜ izleminde antimikrobiyal direnç gelişimi, YBÜ sonlanımı ve hastane sonlanımına ait bilgiler kayıt edildi.

Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) göre fazla kilolu ve obezite tanımı vücut kitle indeksine $[VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boyun karesi (m}^2)]$ göre yapılmaktadır. Çalışmamızda VKİ sınıflandırması DSÖ’nün belirttiği tanımlara göre yapılmıştır. Buna göre; $VKİ < 18,5 \text{ kg/m}^2$ olanlar zayıf, $VKİ = 18,50-24,9 \text{ kg/m}^2$ olanlar normal

kilolu, $VKI = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ olanlar fazla kilolu ve $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar obez olarak kabul edilmiştir (50).

Hastalarda enfeksiyon durumu kan dolaşımı ve üriner sistem enfeksiyonları klinik ve mikrobiyolojik olarak; pulmoner enfeksiyonlar klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik (derin trakeal aspirat kültüründe anlamlı koloni sayısında ($>10^5$) üreme olması) olarak kriterlerin sağlanması ile kabul edilmiştir. Kateter kültürü, kan kültürü, idrar kültürü, balgam kültürü ve diğer odaklara göre alınan kültürler değerlendirildi. Klinik olarak enfeksiyon düşünülen bütün odaklardan kültür alınması halinde tarama yeterli (örneğin; pulmoner enfeksiyon şüphesinde solunum yolu ve kan kültürü alınmış olması), eksik alınması halinde yetersiz (örneğin; pulmoner enfeksiyon şüphesinde sadece kan kültürü alınmış olması) olarak kabul edilmiştir.

Toplum kökenli pnömoni; hastane veya uzun süreli bakım merkezlerinde kazanılmamış, akut solunum semptom ve bulguları olan, akciğer grafisinde yeni bir infiltrasyonla birlikte veya infiltrasyon olmaksızın gelişen pnömoni olarak tanımlanmaktadır. Hastane kökenli pnömoni (HKP), hastaneye herhangi bir nedenle yatıştan en az 48 saat sonra yada hastaneden çıktıktan sonraki ilk 48 saatte gelişen pnömoni olarak tanımlanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda endotrakeal entübasyondan 48 saat sonra gelişen hastane kökenli pnömonidir (51-53).

Sepsis tanımlaması; şüpheli ya da tanı konulmuş enfeksiyonun varlığında SOFA skorunda 2 veya daha fazla artış olması; veya en az 2 qSOFA (hipotansiyon $\leq 100 \text{ mmHg}$, Glasgow Koma Skoru (GKS) ≤ 13 , takipne $\geq 22/\text{dak}$) kriterinin olması şeklinde yapılmaktadır. Septik şok ise sepsise ek olarak ortalama arter basıncını $>65 \text{ mmHg}$ tutmak için vazopressör ihtiyacının olması ve laktatin $> 2 \text{ mmol/L}$ olması şeklinde tanımlanmaktadır (51, 52).

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), steril olan idrar ve idrar yollarının bakteri, mantar, virüs gibi mikroorganizmalarla enfekte olmasıdır. Centers for Disease Control (CDC)'ye göre İYE, asemptomatik bakteriüri, semptomatik üriner sistem enfeksiyonları ve üriner sistemin diğer enfeksiyonları olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Semptomatik İYE tanısının konulması için ise ateş, pollaküri, dizüri veya karnın altında hassasiyet bulgularından biri ile idrar kültüründe $\geq 10^5$ Colony-

Forming Unit (CFU)/ml üreme olması veya ateş, pollaküri, dizüri ve suprapubik hassasiyet bulgularından ikisiyle birlikte piyürinin olması (≥ 10 lökosit/ml), miksiyon yoluyla alınmamış (mesane kateterizasyonu veya suprapubik aspirasyonu ile alınan) iki idrar kültüründe >100 CFU/ml aynı üropatojenin (Gram-negatif bakteriler) üremesi, uygun antibiyotik alan bir hastada üropatojen bir mikroorganizmanın $\leq 10^5$ CFU/ml saf olarak üremesi gibi kriterlerin birinin olması şeklinde açıklanmaktadır (54).

İntraabdominal enfeksiyonlar genellikle bir iç organın duvarında enterik bakterilerin çoğalması ve invazyonu sonucu gelişir. Abdominal kavitenin normal steril bölgesinde ya da periton boşluğunda enfeksiyon geliştiği zaman bu enfeksiyon komplike intraabdominal enfeksiyon olarak tanımlanır. Komplike olmayan intraabdominal enfeksiyon bir abdominal organın duvarında enfeksiyon yada iltihaplı bir süreçtir (55).

Nötropenik ateş (NPA); nötrofil sayısının $< 500/\text{mm}^3$ olması ve vücut ısısının oral $38,3^\circ\text{C}$ ve üzeri veya 1 saat süreyle 38°C ve üzerinde olması olarak kabul tanımlanmıştır (56).

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları; virüs, bakteri, mantar ve parazitlerin neden olduğu menenjit, ensefalit ve ensefalomiyelitten beyin apselerine, subdural ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakraniyal flebitlere kadar geniş bir klinik dağılım gösteren bir tablo olarak tanımlanmaktadır (57).

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; erizipel, selülit, sekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. Erizipel: Yüzeyel selülitir. Hızlı ilerleyen, ağrılı, eritemli, endüre, deriden kabarık, keskin sınırlı ve lenfatik tulumla seyreden bir deri enfeksiyonudur. Selülit: erizipele göre daha derin yerleşimli, deri altı dokuyu etkileyen ve yayılma eğilimi gösteren akut bir deri enfeksiyonudur. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları; doku nekrozu ile seyreden ve hızlı ilerleyen enfeksiyonlardır. Nekrotizan fasiit, nekrotizan selülit, progresif bakteriyel sinerjistik gangren, sinerjistik nekrotizan selülit, klostrial ve klostridial olmayan miyonekrozlar bu gruptadır (58).

Cerrahi girişimi takiben, eğer implant kullanılmamış ise 30 gün içinde, implant kullanılmış ise bir yıl içinde gözlenen, cerrahi insizyon ve açılan veya manipüle edilen alanla ilgili enfeksiyonlar cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) olarak

adlandırılır. Yüzeyel insizyonel CAE: Ameliyattan sonraki 30 gün içinde insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusunda gelişen enfeksiyondur. Derin insizyonel CAE: Ameliyat sonrası 30 gün, implant varsa 1 yıl içinde kas ve fasiya gibi derin yumuşak dokularda gelişen enfeksiyondur. Organ/boşluk CAE: Ameliyat sonrası 30 gün, implant varsa 1 yıl içinde ameliyatta açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında herhangi bir anatomik organ veya boşlukta gelişen enfeksiyondur (59).

Damar içi kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları 6 alt başlıkta incelenmektedir. Kolonize kateter; klinik bulgu olmadan, kateter ucu, semikantitatif kültürlerde ≥ 15 CFU veya kantitatif kültürde > 10 CFU üreme olmasıdır. Çıkış-yeri enfeksiyonu; kateter çıkış yerinin < 2 cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon veya pürülan akıntıdır. Cep enfeksiyonu; portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve/veya port çevresinde pürülan eksüda saptanmasıdır. Tünel enfeksiyonu; kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca > 2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endürasyon saptanmasıdır. Kateterle ilişkili sistemik enfeksiyon; sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesidir (60).

Araştırmamızda antibiyotik direnci tanımlaması, ECDC tarafından 2012 yılında yayınlanan makale dikkate alınarak oluşturulmuştur (61).

- **Çoklu ilaç direnci (MDR):** Mevcut antibiyotiklerin üçten fazlasına direnç
- **Yaygın ilaç direnci (XDR):** Bir ya da iki antibiyotik dışında tüm antibiyotiklere direnç
- **Tüm ilaçlara direnç (PDR):** Mevcut tüm antibiyotiklere direnç

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, göstermeyenler ortanca(min-maks) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren sayısaldeğişkenlerin gruplar arası karşılaştırması student T testiile incelendi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. İzlem sürelerindeki değişimler normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerdetekrarlayan ölümlerde ANOVA testi ile normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerdeFriedman Testi ile değerlendirildi. Sağkalım süresince mortalite ilişkili olası risk faktörleri Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Sağkalım üzerinde anlamlı bulunan olası risk faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon analizi ile bağımsız prediktörler belirlendi.

Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları YBÜ'lerine çalışma süresi boyunca yatan 127 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 70'i kadın (%55,1) ve 57'si erkek (%44,9) idi. Hastaların yaş ortalaması 65,2±19,0 yılı. Hastaların ortalama VKİ 26,2±6,2 kg/m² olup hastaların 8'i (%6,3) zayıf, 46'sı(%36,2) normal, 45'i (%35,4) fazla kilolu ve 28'i (%22,0) obez idi. Hastalara eşlik eden ek hastalıklar çoğunlukla kardiyak hastalık (%55,1), kanser (%35,4), solunumsal hastalık (%29,9) ve diabetes mellitus (DM) (%26,0) idi. Charlson komorbidite skoru ortalaması 2±1 olup, hastaların 13'ünde(%10,2) Charlson komorbidite skoru düşük, 13'ünde (%10,2) orta, 40'ında (%31,5) ağır ve 61'inde (%48,0) çok ağır olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik değişkenleri ve altta yatan hastalıkları

Değişkenler	Hastalar n=127
Cinsiyet	
Kadın, n (%)	70 (55,1)
Erkek, n (%)	57 (44,9)
Yaş (yıl), ortalama ±SS	65,2±19,0
≤65 yaş, n (%)	50 (39,4)
>65yaş, n (%)	77 (60,6)
VKİ (kg/m ²), ortalama ±SS	26,2±6,2
Zayıf, n (%)	8 (6,3)
Normal, n (%)	46 (36,2)
Fazla kilolu, n (%)	45 (35,4)
Obez, n(%)	28 (22,0)
Ek hastalıklar	
Kardiyak hastalık, n (%)	70 (55,1)
Kanser, n (%)	45 (35,4)
Solunumsal hastalık, n (%)	38 (29,9)
Diabetes mellitus, n (%)	33 (26,0)
KBH, n (%)	18 (14,2)
Nörolojik hastalık, n (%)	16 (12,6)
Diğer endokrin hastalık, n (%)	16 (12,6)
Karaciğer hastalığı, n (%)	7 (5,5)
Romatolojik hastalık, n (%)	7 (5,5)
BPH, n (%)	5 (3,9)
Psikiyatrik hastalık, n (%)	4 (3,1)
Genetik hastalık, n (%)	3 (2,4)
İmmünolojik hastalık, n (%)	2 (1,6)
Hematolojik hastalık, n (%)	2(1,6)
Charlson komorbidite skoru	6,5 (1-10)
Düşük, n (%)	13(10,2)
Orta, n (%)	13 (10,2)
Ağır, n (%)	40 (31,5)
Çok ağır, n (%)	61 (48,0)

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

4.2. YBÜ Öncesi Dönem Bulguları

Yüz yirmiyedi hastanın 93'ünde (%73,2) YBÜ öncesi dönemde enfeksiyon taraması yapılmıştır. Doksan hastada (%70,9) antibiyotik tedavi başlanmıştır. YBÜ öncesi antibiyotik kullanma nedeni çoğunlukla toplum kökenli pnömoni (n=46, %51,1) ve sepsis (n=17, %18,9) olarak raporlanmıştır.

YBÜ öncesi antibiyotik kullanan 90 hastanın toplam 164 antibiyotik kullanımı mevcuttu. Bunların 55'i (%33,5) penisilin, 31'i (%18,9) makrolid, 24'ü (%14,6) karbapenem, 21'i (%12,8) sefalosporin, 17'si (10,6) glikopeptid, 7'si (%4,3) kolistin, 5'i (%3,0) kinolon, 3'ü (%1,8) tetrasiklin ve 1'i (%0,5) aminoglikozid idi.

YBÜ öncesi hastaların 69'unda (%76,7) antibiyotik değişimi yapılmadığı, 19'unda (%21,1) genişletme yapıldığı ve 2'sinde (%2,2) daraltma yapıldığı saptandı (Tablo 4.2).

YBÜ öncesi antibiyotik kullanma süresi ortalama 1 (min-maks: 1-38) gündü. YBÜ öncesi yatış süresi ortalama 1 (min-max: 1-40) gündü.

Tablo 4.2. YBÜ öncesi antibiyotik kullanımına ait bulguların dağılımı

Değişkenler	Antibiyotik başlanan hastalar n=90
YBÜ öncesi antibiyotik başlanma nedeni, n (%)	
Toplum kökenli pnömoni, n (%)	46 (51,1)
Sepsis, n (%)	17 (18,9)
İYE, n (%)	10 (11,1)
İntraabdominal, n (%)	6 (6,7)
NPA, n(%)	4 (4,4)
SSS enfeksiyonu, n (%)	2 (2,2)
Diğer, n (%)	5 (5,6)
YBÜ öncesi antibiyotik değişimi, n (%)	
Değişim yok, n (%)	69 (76,7)
Genişletme, n (%)	19 (21,1)
Daraltma, n (%)	2 (2,2)
YBÜ öncesi antibiyotik kullanım süresi (gün), ortalama (min-maks)	1 (1-38)
YBÜ öncesi yatış süresi(gün), ortalama (min-maks)	1 (1-40)

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu, NPA: Nötropenik Ateş, SSS: Santral Sinir Sistemi

YBÜ öncesi dönemde 93 hastanın 24'ünde (%25,8) enfeksiyon taraması yeterli olarak saptandı, 69'unda (%74,2) ise tarama yetersizdi. Yoğun bakım öncesi hastalardan 65 (%69,9) kan kültürü, 47 (%50,5) idrar kültürü, 10 (%10,7) balgam kültürü ve 10 (%10,7) diğer kültürler alındığı saptandı.

Yoğun bakım öncesi hastaların 32'sinde (%34,4) üreme saptandı. Üreme saptanan hastaların 11'inde (%65,6) gram negatif, 21'inde (%65,6) gram pozitif bakteri saptandı. Üreme saptanan 32 hastanın 22'sinde (%68,8) ampirik antimikrobiyal tedavinin uyumlu olduğu gözlenirken, geriye kalan 10 (%31,2) hastada ise antimikrobiyal tedavinin uygunsuz olduğu izlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. YBÜ öncesi kültür bulgularına ait dağılımlar

Değişkenler	Enfeksiyon düşünülen hastalar
YBÜ öncesi tarama yeterlilik durumu	n=93
Yeterli, n (%)	24 (25,8)
Yetersiz, n (%)	69 (74,2)
YBÜ öncesi kültür alma	n=93
Kan, n (%)	65 (69,9)
İdrar, n (%)	47 (50,5)
Balgam, n (%)	10 (10,7)
Diğer, n (%)	10 (10,7)
YBÜ öncesi üreme	n=93
Yok, n (%)	61 (65,6)
Var, n (%)	32 (34,4)
Gram(+), n (%)	11 (34,4)
Gram(-), n (%)	21 (65,6)
YBÜ öncesi uygun ampirik antimikrobiyal kullanım	n=32
Var, n (%)	22 (68,8)
Yok, n (%)	10 (31,2)

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

4.3. Yoğun Bakım Ünitesindeki Bulgular

YBÜ'ye yatan hastaların büyük çoğunluğunun toplum kökenli pnömöni (n=71, %55,9) ve sepsis (n=33, %26) nedeni ile yattığı saptandı (Tablo 4.4). Hastaların ortalama APACHE II skoru 21 (min-maks:0-70) olup hastaların 63'ünde (%49,6) APACHE II skoru 21 değerinin üstündeydi (Tablo 4.4). Yoğun bakıma yatış

süresi 1-38 gün arasında olup ortalama antibiyotik kullanım süresi 7 gündü (min:1 gün, max:38 gün).

Hastaların ortalama ECOG skoru 3 (min-maks:0-4) olup hastaların 28'inde (%22,0) ECOG 0-1, 75'inde (%59,1) ECOG 2-3 ve 24'ünde (%18,9) ECOG 4 idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. YBÜ yatış nedenleri ve skorlamalara ait puanların dağılımı

Değişkenler	YBÜ yatan hastalar n=127
Yatış nedenleri	
Toplum kökenli pnömoni, n(%)	71 (55,9)
Sepsis, n (%)	33 (26,0)
Diğer, n (%)	20 (18,1)
APACHE II skoru, ortalama (min-maks)	21 (0-70)
≤21, n (%)	64 (50,4)
>21, n (%)	63 (49,6)
ECOG skoru, ortalama (min-maks)	3 (0-4)
0-1, n (%)	28 (22,0)
2-3, n (%)	75 (59,1)
4, n (%)	24 (18,9)

Kısaltmalar: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group,

YBÜ'ye yatan hastaların 1.gün izleminde ortalama SOFA skoru 5 (min-maks:0-15) idi, 4.gün izleminde ortalama SOFA skoru 4 (min-maks: 0-18), 1-4.hafta izleminde ortalama SOFA skoru 6(min-maks: 0-20) idi. İzlem sürelerine göre SOFA skoru anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

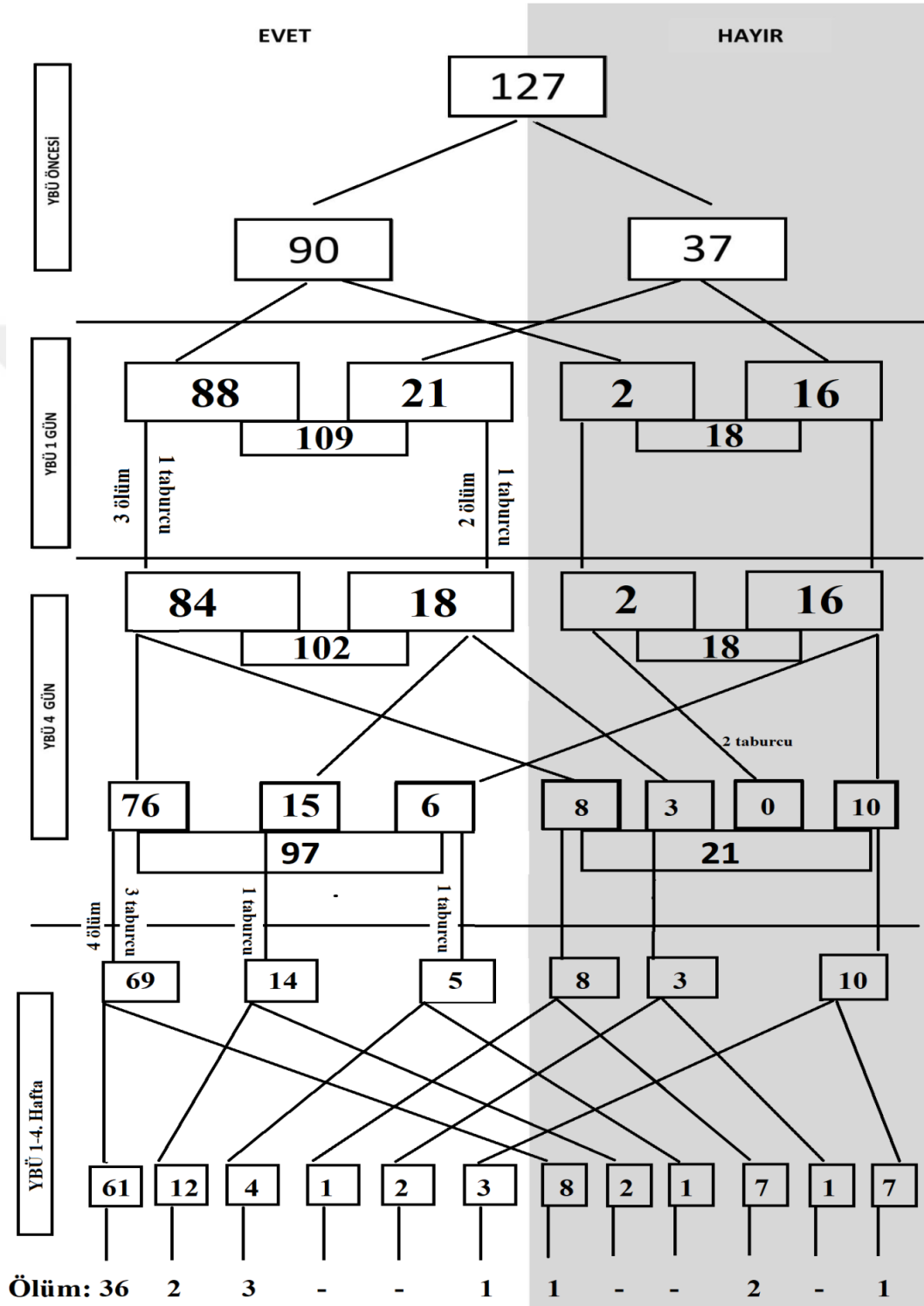
Tablo 4.5. İzlem sürelerine göre SOFA skoruna ait dağılımlar

Değişkenler	1.Gün n=127	4.Gün n=118	1-4.Hafta n=109	P
SOFA skoru, ortalama (min-maks)	5(0-15)	4(0-18)	6(0-20)	0,32

Kısaltmalar: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

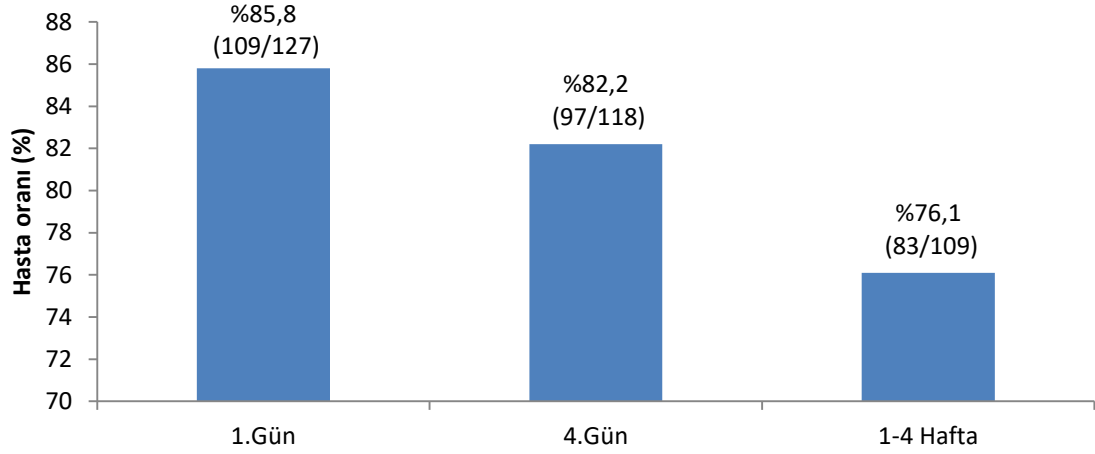
YBÜ öncesi antibiyotik tedavisi başlanan 90 hastanın 88'inin YBÜ 1.gün izleminde antibiyotik tedavisine devam edildi. YBÜ öncesi antibiyotik başlanmayan

37 hastanın 21'ine YBÜ 1.gün izleminde antibiyotik başlandı. YBÜ 4. gün izleminde 97 hasta antibiyotik tedavisi aldığı saptandı ve bu hastaların izlem sürelerine göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterildi.



Şekil 4.1. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanan hastaların dağılım diyagramı

YBÜ yatış yapan hastaların izlem sürelerine göre antibiyotik kullanım oranlarında anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$)(Tablo 4.6) (Şekil 4.2).



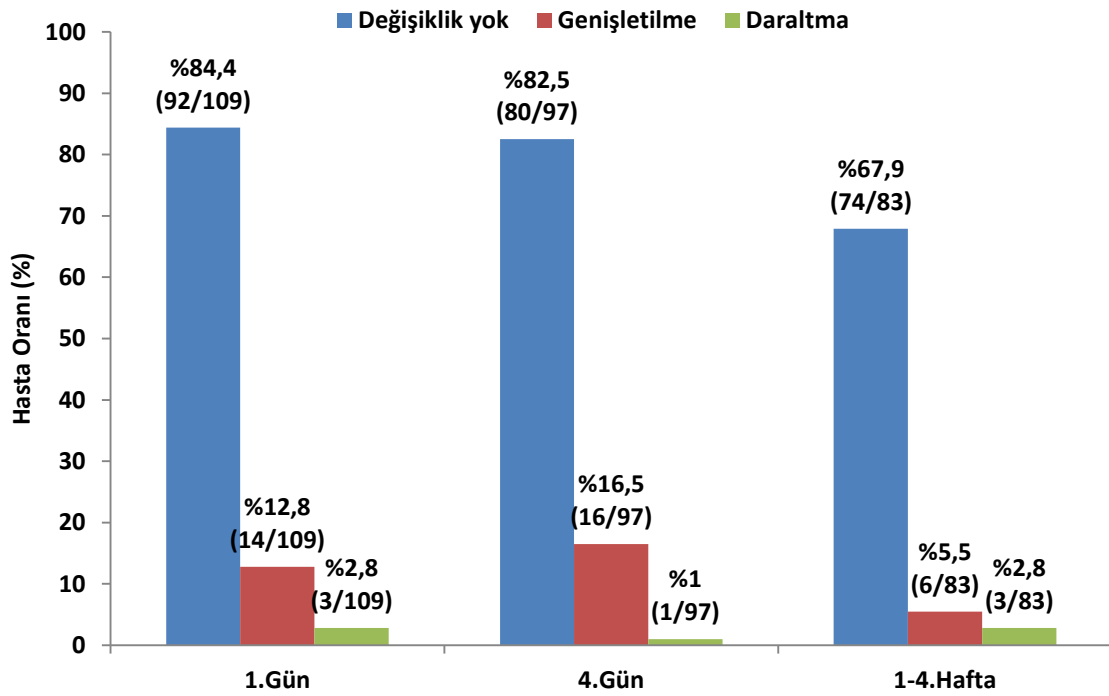
Şekil 4.2. YBÜ yatışında izlem sürelerine göre antibiyotik kullanım oranlarının dağılımı.

1-4 haftalık süreçte antibiyotik kullanım oranında anlamlı azalma saptandı($p<0,001$)

Antibiyotik kullanan hastaların 1.gün izleminde antibiyotik değişikliği yapılmayanların oranı %84,4, genişletilme yapılanların oranı %12,8, daraltma yapılanların oranı %2,8 idi. Dördüncü gün izleminde antibiyotik değişikliği yapılmayanların oranı %82,5 genişletilme yapılanların oranı %16,5, daraltma yapılanların oranı %1,0 idi. Bir-dört hafta içinde antibiyotik değişikliği yapılmayanların oranı %89,2, genişletilme yapılanların oranı %7,2, daraltma yapılanların oranı %3,6 idi. İzlem süreleri açısından antibiyotik değişikliği yapılan hastaların oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.6) (Şekil 4.3).

Tablo 4.6. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanımına ait bulgular

Değişkenler	İzlem Süresi			P
	1.gün n=127	4.gün n=118	1-4.hafta n=109	
Antibiyotik kullanımı				
Hayır, n (%)	18 (14,2)	21 (17,8)	26 (23,9)	<0,001
Evet, n (%)	109 (85,8)	97 (82,2)	83 (76,1)	
Antibiyotik değişikliği				
Hayır, n (%)	92 (84,4)	80 (82,5)	74 (89,2)	0,27
Genişletme, n (%)	14 (12,8)	16 (16,5)	6 (7,2)	
Daraltma, n(%)	3(2,8)	1(1,0)	3(3,6)	

**Şekil 4.3.** Antibiyotik kullanan hastalarda izlem sürelerine göre antibiyotik değişikliğine ait oranların dağılımı. İzlem süreleri açısından antibiyotik değişikliği yapılan hastaların oranı anlamlı farklılık göstermedi (p=0,27)

YBÜ’nde yatan hastalardan antibiyotik türlerine ait dağılımlar Tablo 4.7’de gösterildi. Birinci gün izleminde antibiyotik kullanan 109 hastada 189 antibiyotik türü kullanıldığı saptandı ve bunların 42’si (%22,2) anti psödomonal penisilin, 39’u (%20,6) makrolid, 35’i (%18,5) karbepenem ve 25’i (%13,2) penisilin idi. Dördüncü

gün izleminde antibiyotik kullanan 97 hastada 205 antibiyotik türü kullanıldığı saptandı ve bunların 46'sı (%22,4) karbepenem, 40'ı (%19,5) makrolid, 38'i (%18,5) anti psödomonal penisilin, 25'i (%12,2) penisilin ve 22'si (%10,7) glikopeptid idi. 1-4.hafta izleminde antibiyotik kullanan 83 hastada 237 antibiyotik türü kullanıldığı saptandı ve bunların 63'ü (%26,6) karbepenem, 33'ü (%13,9) makrolid, 30'u (%12,7) kolistin, 28'i (%11,8) penisilin ve 27'si (%11,4) anti-psödomonal penisilin idi.

Tablo 4.7. İzlem sürelerine göre kullanılan antibiyotik dağılımı

Antibiyotik	1.gün n=189	4.gün n=205	1-4.hafta n=237
Anti-psödomonal penisilin, n (%)	42 (22,2)	38 (18,5)	27 (11,4)
Makrolid, n (%)	39 (20,6)	40 (19,5)	33 (13,9)
Karbepenem, n (%)	35 (18,5)	46 (22,4)	63 (26,6)
Penisilin, n (%)	25 (13,2)	25 (12,2)	28 (11,8)
Glikopeptid, n (%)	18 (9,5)	22 (10,7)	38 (16,0)
Sefalosporin, n (%)	12 (6,3)	9 (4,4)	5 (2,1)
Kolistin, n (%)	6 (3,2)	11 (5,4)	30 (12,7)
Kinolon, n (%)	6 (3,2)	9 (4,4)	8 (3,4)
Metronidazole, n (%)	3 (1,6)	1 (0,5)	-
Aminoglikozid, n (%)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (1,3)
Tetrasiklin, n (%)	1 (0,5)	-	1 (0,4)
Linkozamid, n (%)	-	3 (1,5)	1 (0,4)

YBÜ'de izlenen hastaların 1.gün izleminde kan kültürü alınanların oranı diğer izlem günlerine kıyasla daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Kan kültürlerine ait üreme oranı ve direnç oranları izlemler arasında anlamlı farklılık göstermedi. YBÜ'de izlenen hastalarda diğer kültürlerin alınma oranı, üreme oranı ve direnç oranları izlemler arasında anlamlı farklılık göstermedi. İzlem sürelerine göre 4.günde yeterli tarama oranı diğer izlem günlerine kıyasla daha yüksek olarak izlendi ($p=0,04$) (Tablo4.8).

Tablo 4.8. İzlem sürelerine göre kültür bulguları

Değişkenler	İzlem Süresi			P
	1.gün n=127	4.gün n=118	1-4.hafta n=109	
Kan kültürü				
Alındı, n (%)	55 (43,3)	13 (11,0)	19 (17,4)	<0,001
Üreme, n (%)	11 (20,0)	3 (23,1)	2 (10,5)	0,11
MDR, n (%)	3 (5,5)	-	1 (5,2)	0,86
XDR, n (%)	6 (10,9)	-	1 (5,2)	0,75
PDR, n (%)	-	1 (7,7)	-	0,98
Diğer kültürler				
Alındı, n (%)	50 (39,4)	28 (23,7)	34 (31,2)	0,65
Üreme, n (%)	21 (42,0)	12 (42,9)	19 (55,9)	0,13
MDR, n (%)	2 (4,0)	3 (10,7)	5 (14,7)	0,11
XDR, n (%)	5 (10,0)	1 (3,6)	2 (5,9)	0,34
PDR, n (%)	-	1 (3,6)	-	-

Kısaltmalar: MDR: Çoklu ilaç direnci, XDR: Yaygın ilaç direnci, PDR: Tüm ilaçlara direnç

YBÜ'ye yatan hastaların 1.gün izleminde antibiyotik kullanan 109 hastanın 4'ünde (%3,7) MDR, 10'unda (%9,2) XDR saptandı. Dördüncü gün izleminde antibiyotik kullanan 97 hastanın 3'ünde (%3,1) MDR, 1'inde (%1,0) XDR ve 1'inde (%1,0) PDR saptandı. Bir-dört hafta izleminde antibiyotik kullanan 83 hastanın 5'inde (%6,0) MDR, 3'ünde (%3,6) XDR ve 1'inde (%1,2) PDR saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İzlem sürelerine göre antibiyotik kullanımı ve direnç yüzdeleri

İzlem	Antibiyotik	n	MDR n (%)	XDR n (%)	PDR n (%)
1.gün	Kullanmıyor	18	-	-	-
	Kullanıyor	109	4 (3,7)	10 (9,2)	-
4.gün	Kullanmıyor	21	-	-	-
	Kullanıyor	97	3 (3,1)	1 (1,0)	1 (1,0)
1-4. Hafta	Kullanmıyor	26	-	-	-
	Kullanıyor	83	5 (6,0)	3 (3,6)	1 (1,2)

Kısaltmalar: MDR: Çoklu ilaç direnci, XDR: Yaygın ilaç direnci, PDR: Tüm ilaçlara direnç

4.4. Sağkalım İle İlişkili Bulgular

YBÜ mortalitesi %43,3 olarak izlendi. Sağkalım ile ilişkili demografik ve klinik bulgular Tablo 4.10’da gösterilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş ve VKİ dağılımı sağkalım ile ilişki göstermedi. Ek hastalıklara açısından ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla kanser oranı yüksek saptandı (%45,5 karşı %27,8; $p=0,04$). Diğer ek hastalıklar açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.10.YBÜ’de yaşayan ve ölen hastalarda demografik değişkenler, ek hastalıklar ve hastalık skorlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Hastane Sonucu		P
	Sağ n=72	Ölen n=55	
Cinsiyet			
Kadın, n (%)	41 (56,9)	29 (52,7)	0,72
Erkek, n (%)	31 (43,1)	26 (47,3)	
Yaş, ortalama $\pm$ SS	64,3 $\pm$ 22,1	68,5 $\pm$ 15,6	0,08
≤ 65 yaş	29 (40,3)	21 (38,2)	0,86
> 65 yaş	43 (59,7)	34 (61,8)	
VKİ, ortalama $\pm$ SS	26,0 $\pm$ 7,9	25,7 $\pm$ 4,7	0,46
Zayıf, n (%)	6 (8,3)	2 (3,6)	0,23
Normal, n (%)	26 (36,1)	20 (36,4)	
Fazla kilolu, n (%)	21 (29,2)	24 (43,6)	
Obez, n (%)	19 (26,4)	9 (16,4)	
Ek hastalıklar			
Kardiyak hastalık, n (%)	42 (58,3)	28 (50,9)	0,47
Kanser, n (%)	20 (27,8)	25 (45,5)	0,04
Solunumsal hastalık, n (%)	26 (36,1)	12 (21,8)	0,11
Diabetes mellitus, n (%)	17 (23,6)	16 (29,1)	0,54
KBH, n (%)	7 (9,7)	11 (20,0)	0,17
Nörolojik hastalık, n (%)	9 (12,5)	7 (12,7)	0,97
Diğer endokrin hastalık, n (%)	10 (13,9)	6 (10,9)	0,79
Karaciğer hastalığı, n (%)	3 (4,2)	4 (7,3)	0,47
Romatolojik hastalık, n (%)	4 (5,6)	3 (5,5)	0,98
BPH, n (%)	2 (2,8)	3 (5,5)	0,65
Psikiyatrik hastalık, n (%)	2 (2,8)	2 (3,6)	0,79
Genetik hastalık, n (%)	2 (2,8)	1 (1,8)	0,73
İmmünolojik hastalık, n (%)	1 (1,4)	1 (1,8)	0,85
Hematolojik hastalık, n (%)	1 (1,4)	1 (1,8)	0,85
APACHE II skoru, ortanca (min-max)	18,5 (0-70)	24 (0-70)	$<0,01$
SOFA skoru, ortanca (min-max)	4 (0-10)	7 (1-15)	$<0,001$
ECOG skoru, ortanca (min-max)	3 (0-4)	3 (1-4)	0,60
Charlson komorbidite skoru	5,5(1-8)	6,5(1-11)	0,19
Düşük, n (%)	11 (15,3)	2 (3,6)	0,11
Orta, n (%)	9 (12,5)	4 (7,3)	
Ağır, n (%)	21 (29,2)	19 (34,5)	
Yüksek, n (%)	31 (43,1)	30 (54,5)	

Kısaltmalar: VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, BPH: Benign Prostat Hiperplazisi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Ölen hastalarda sağkalan hastalara kıyasla YBÜ öncesi antibiyotik kullanım oranı yüksek saptandı (%83,6 karşı %61,1; $p<0,01$). YBÜ öncesi toplum kökenli pnömoni nedenli antibiyotik kullanan hastaların oranı ve sepsis nedenli antibiyotik kullanan hastaların oranı ölen ve yaşayan hasta gruplarında farklılık göstermedi. YBÜ öncesi antibiyotik kullanım süresi ölen ve yaşayan hasta grubunda anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.11).

Ölen hastalarda YBÜ öncesi hastanede yatış süresi sağkalan hastalara kıyasla yüksek saptandı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. YBÜ öncesi bulguların sağkalıma göre dağılımı

Değişkenler	Hastane Sonlanımı		p
	Sağ n=72	Ölen n=55	
YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı			
Hayır, n (%)	28 (38,9)	9 (16,4)	<0,01
Evet, n (%)	44 (61,1)	46 (83,6)	
YBÜ öncesi antibiyotik başlanma nedeni			
Toplum kökenli pnömoni, n (%)	22 (30,6)	21 (45,7)	0,84
Sepsis, n (%)	9 (12,5)	8 (17,4)	0,79
YBÜ öncesi antibiyotik kullanım süresi, ortalanca (min-maks)	1 (1-38)	1 (1-21)	0,10
YBÜ öncesi antibiyotik değişimi			
Değişim yok, n (%)	36 (50,0)	33 (71,7)	0,66
Genişletme, n (%)	7 (9,7)	12 (26,1)	
Daraltma, n (%)	1 (1,4)	1 (2,2)	
YBÜ öncesi yatış süresi, ortalanca (min-maks)	1 (1-40)	5 (1-37)	0,02

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Ölen hasta grubunda enfeksiyonu olanların oranı sağkalanlara kıyasla yüksek saptandı (%87,3 karşı %62,5; $p<0,01$), enfeksiyonu olan hastalarda ise ölenler ve sağkalanlar arasında tarama yeterliliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,32$). Ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla kan kültürü alınanların oranı yüksek saptandı (%65,5 karşı %40,3; $p<0,01$), diğer kültür alınanların oranı da ölen hastalarda yüksek saptandı (%78,2 karşı %33,3; $p<0,01$) (Tablo 4.12).

Yoğun bakım öncesi kültürlerde üreme olan hastaların oranı sağkalın ve ölen hastalarda benzerdi, uygun antimikrobiyal kullanma oranı, gram(-) ve gram(+) dağılımları da sağkalım gruplarında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.12).

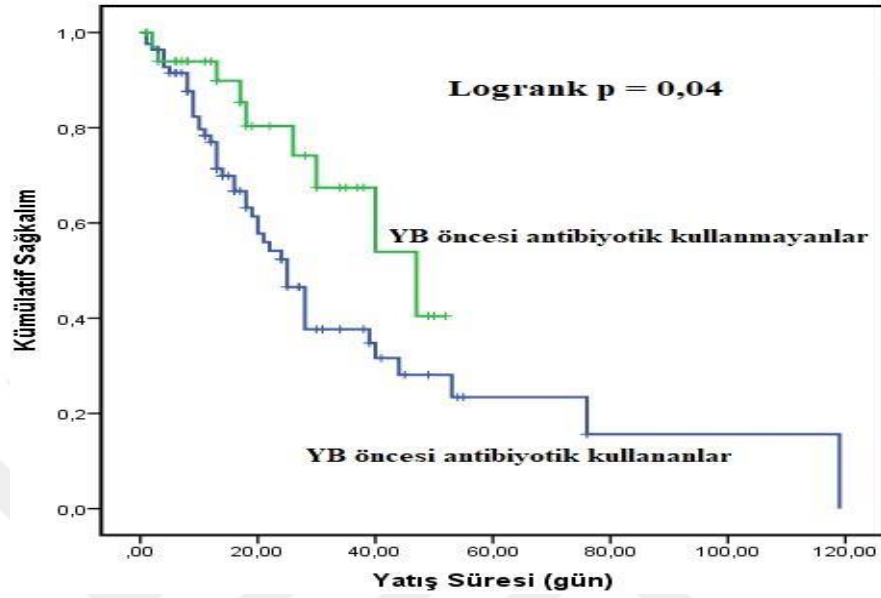
Ölen hastalarda yaşayanlara kıyasla yoğun bakım öncesi enfeksiyonu olan hastaların oranı daha yüksek saptandı. Enfeksiyonu olan hastalarda yeterli ve yetersiz tarama karşılaştırıldığında mortalite riski benzer olarak bulundu (Şekil 4.5) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. YBÜ öncesi kültür bulgularının sağkalıma göre dağılımı

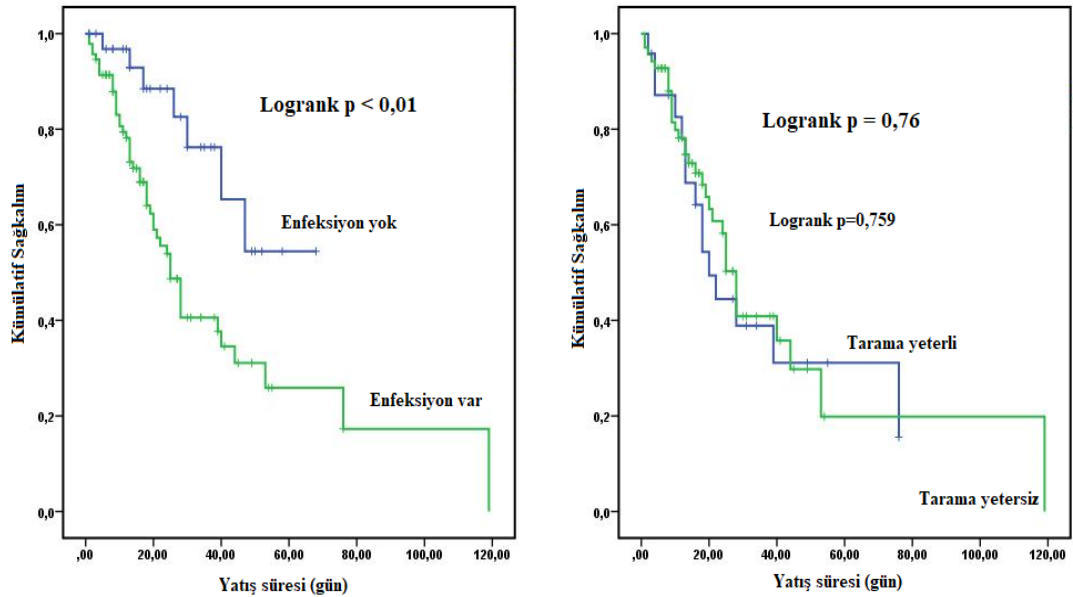
Değişkenler	Hastane Sonlanımı		p
	Sağ n=72	Ölen n=55	
YBÜ öncesi enfeksiyon			
Yok, n (%)	27 (37,5)	7 (12,7)	<0,01
Var, n (%)	45 (62,5)	48 (87,3)	
Tarama yeterliliği			
Yeterli, n (%)	9 (20,0)	15 (31,2)	0,32
Yetersiz, n (%)	36 (80,0)	33 (68,8)	
YBÜ öncesi kültür testi			
Kan, n (%)	29 (40,3)	36 (65,5)	<0,01
Diğer, n (%)	24 (33,3)	43 (78,2)	<0,01
YBÜ öncesi üreme			
Yok, n (%)	19 (26,4)	21 (52,5)	0,64
Var, n (%)	13 (18,1)	19 (47,5)	
Uygun ampirik antimikrobiyal kullanım			
Var, n (%)	10 (13,9)	12 (63,2)	0,47
Yok, n (%)	3 (4,2)	7 (36,8)	
Mikroorganizma			
Gram (-), n (%)	9 (69,2)	12 (63,2)	0,73
Gram (+), n (%)	4 (30,8)	7 (36,8)	

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Kaplan Meier sağkalım analizinde YBÜ öncesi antibiyotik kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla mortalite riski yüksek saptandı ($p=0,04$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. YBÜ öncesi antibiyotik kullanımına göre sağkalım grafiği. Antibiyotik kullanmayanlarda sağkalım oranı daha fazla saptandı ($p=0,04$)



Şekil 4.5. YBÜ öncesi enfeksiyon durumuna ve tarama yeterliliğine göre mortalite riski. Enfeksiyon olan hastalarda olmayanlara kıyasla sağkalım oranı daha düşüktü ($p<0,01$). Enfeksiyon olan hastalarda tarama yeterliliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,76$).

Ölen hastalarda YBÜ yatış nedeni açısından 31 hasta (%56,4) toplum kökenli pnömoni ve 18 hasta (%32,7) sepsis olarak saptandı. Sağkalan hastalarda ise YBÜ yatış nedeni açısından 40 hasta (%55,6) toplum nedenli pnömoni ve 15 hasta (%20,8) sepsis nedenli olarak saptandı. Ölen ve sağkalan hastalarda YBÜ yatış nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

YBÜ’nde antibiyotik kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında mortalite açısından fark izlenmedi. Antibiyotik kullanan hastalarda antibiyotikler sınıflarına göre değerlendirildiğinde de antibiyotik kullanmayanlara kıyasla mortalite açısından anlamlı farklılık göstermedi. Ölen hastalarda yoğun bakım yatışının birinci gününde daha fazla antibiyotik genişletilmesi izlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. YBÜ 1.gün bulgularının sağkalıma göre dağılımı

Değişkenler	Sağ n = 72	Ölen n = 55	p
YBÜ antibiyotik kullanımı			
Hayır, n (%)	12 (16,7)	6 (10,9)	0,45
Evet, n (%)	60 (83,3)	49 (89,1)	
YBÜ antibiyotik değişimi			
Değişim yok, n (%)	54 (90,0)	38 (77,6)	0,01
Genişletme, n (%)	3 (5,0)	11 (22,4)	
Daraltma, n (%)	3 (5,0)	-	
YBÜ enfeksiyon			
Yok, n (%)	30 (41,7)	19 (34,5)	0,47
Var, n (%)	42 (58,3)	36 (65,5)	
Tarama yeterliliği			
Yeterli, n (%)	5 (11,9)	3 (8,3)	0,61
Yetersiz, n (%)	37 (88,1)	33 (91,7)	
YBÜ kültür testi			
Kan, n (%)	29 (40,3)	26 (47,3)	0,43
Diğer, n (%)	23 (31,9)	27 (49,1)	0,08
YBÜ üreme			
Yok, n (%)	16 (47,1)	16 (55,2)	0,52
Var, n (%)	18 (52,9)	13 (44,8)	
Uygun ampirik antimikrobiyal kullanım			
Var, n (%)	10 (55,6)	8 (61,5)	0,97
Yok, n (%)	8 (44,4)	5 (39,5)	
Mikroorganizma			
Gram (-), n (%)	11 (61,1)	6 (46,2)	0,65
Gram (+), n (%)	7 (38,9)	7 (53,8)	

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Ölen hastalarda ortalanca APACHE II skoru sağkalan hastalara kıyasla yüksekti (24 karşı 16; $p<0,01$). Ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla APACHE II skoru 21'in üzerinde olanların oranı yüksekti (%61,8 karşı %40,3; $p=0,02$). APACHE II skoru 21 üzeri olan hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı (HR:1,91; $p=0,02$) (Tablo 4.14)

Ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla ortalanca ECOG skoru açısından farklılık saptanmadı.. Fakat ölen hastalarda ECOG 4 oranı sağkalanlara kıyasla yüksek saptandı (%21,8 karşı %18,1; $p=0,02$). ECOG skoru 2-3 ve 4 olan olan hastalarda mortalite riski benzer olup ECOG skoru 0 olanlara kıyasla daha yüksek saptandı(Tablo 4.14)

Ölen ve sağkalan hastalarda Charlson indeksinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SOFA skorundaki artışın ise mortalite riskini arttırdığı saptandı (HR:1,15; $p=0,03$).

Sağkalım ile ilişkili olduğu saptanan olası risk faktörleri Tablo 4.14'de gösterildi. Anlamlı bulunan olası risk faktörlerinin dahil edildiği geriye yönelik çok değişkenli Cox regresyon modelinde APACHE II skoru ve SOFA skoru mortaliteyi öngören bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14.YBÜ ilk gün antibiyotik kullanımı ile sağkalım arasındaki ilişki

Değişkenler	Univariable			Multivariable		
	HR	%95 Güven aralığı	p	HR	%95 Güven aralığı	p
Yaş	1,01	0,99-1,03	0,12			
Kanser	1,48	0,86-2,53	0,16			
YBÜ öncesi enfeksiyon	2,92	1,32-6,48	0,01			
YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı	2,03	1,01-4,16	0,05			
YBÜ öncesi yatış süresi	1,01	0,98-1,04	0,44			
YBÜ öncesi antimikrobiyal uygunluk	1,62	0,63-4,20	0,32			
YBÜ yatış süresi	0,99	0,99-1,01	0,20			
YBÜ antibiyotik kullanımı						
Kullanmıyor	ref					
Kullanıyor	1,24	0,53-2,92	0,62			
Antibiyotik değişikliği						
Yok	ref					
Genişletme	1,45	0,70-2,97	0,32			
Daraltma	0,1	0,01-4,70	0,98			
Tarama Yeterliliği						
Enfeksiyon yok	ref					
Yetersiz	1,01	0,56-1,78	0,99			
Yeterli	1,09	0,32-3,70	0,89			
Mikroorganizma						
Yok	ref					
Gram (-)	0,87	0,36-2,12	0,77			
Gram (+)	0,85	0,36-1,99	0,70			
APACHE II skoru						
≤ 21	ref			Ref		
> 21	1,91	1,09-3,34	0,02	1,97	1,06-3,66	0,03
ECOG skoru						
0-1	ref					
2-3	2,75	1,16-6,53	0,02			
4	4,22	1,55-11,48	< 0,01			
Charlson komorbidite skoru						
Düşük	ref					
Orta	1,59	0,27-9,54	0,61			
Ağır	3,52	0,82-15,22	0,09			
Çok ağır	3,65	0,86-15,45	0,08			
SOFA skoru	1,15	1,05-1,26	< 0,01	1,12	1,01-1,25	0,03

Kısaltmalar: YBÜ: Yoğun Bakım Öncesi, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yoğun bakıma yatış öncesi hastalara çoğunlukla antibiyotik tedavi başlandığı ve tarama yapıldığı, ancak kültür taraması yapılan hastaların çoğunda yapılan taramanın yetersiz olduğu saptanmıştır. Ayrıca alınan kültürlerde üreme oranı düşük olarak izlenmiştir. Kültür sonuçlarına göre yoğun bakım yatışında değerlendirilen hastalarda antibiyotik daraltma oranlarının çok az olduğu ve geri kalanında çoğunlukla mevcut antibiyotiğe devam edildiği görülmüştür. ABD’de 6 hastanede yapılan geniş bir kohort çalışmasında da ampirik antimikrobiyal tedavinin bizim çalışmamızda olduğu gibi yaygın olduğu (%60) izlenirken, yeterli kültür tarama oranlarının %59 olduğu ve %58 oranında kültürlerin negatif olduğu izlenmiştir (62). Ampirik antibiyotik tedavi başlanırken odağa uygun kültürlerin ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması oldukça önemlidir. Uygun kültürlerin alınması antibiyotik tedavinin daraltılma şansını artırmakta ve daha uygun antibiyotik tedavi planlanabilmektedir. Ancak çalışmamızda olduğu gibi yetersiz kültür alınması antibiyotik daraltma şansını ne yazık ki düşürmektedir.

Benzer olarak yoğun bakımımızda 2013-2014 yılında yapılan retrospektif çalışmada YBÖ antibiyotik kullanımı %83 olarak bulunmuştur (63). 2016-2107 yılını kapsayan prospektif bu çalışmamızda ise antibiyotik kullanım oranı %70,9 olarak izlenmiştir. Oranlardaki bu azalmanın hastane antibiyotik yönetim politikası ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastanelerde antibiyotik kullanımını etkileyen sosyokültürel ve sosyoekonomik faktörler bulunmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 64 hastanenin tümünde enfeksiyon önleme komitesinin bulunduğu, yazılı antibiyotik kullanım rehberinin ve antibiyotik formüllerinin kullanıldığı raporlanmıştır. Bu hastanelerinin yarısında bazı antibiyotik kullanımının kısıtlandığı, 6’sında otomatik durdurma istemi ve 2’sinde ise antibiyotik istem formu kullanılmaktadır (64).

Antibiyotik kullanma süresi ortalama değeri 7 gün olmakla birlikte 38 güne varan antibiyotik kullanımı gözlenmiştir. Fransa da yapılan nokta prevalans çalışmasında hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda 7 günden fazla antibiyotik kullanımının olduğu raporlanmıştır ve tedavi sürelerinin kısaltılması ve kombinasyonları azaltılması gerektiği vurgulanmıştır (65). Kısa süreli antibiyotik

tedavinin uzun süreli olanlar kadar etkili olduğu kanıtlandığından antibiyotikler için elektronik uyarılar ve durdurma istemlerinin planlanması antibiyotik tedavinin monitorize edilmesini kolaylaştırmak için önemlidir.

Uygun olmayan ampirik antibiyotik kullanım oranımız yaklaşık olarak 1/3 olarak bulunmuştur. Global antibiyotik kullanımının değerlendirildiği çalışmada antibiyotik tüketiminin arttığı ve uygunsuz antibiyotik kullanımının olduğu vurgulanmıştır (66). Bu global çalışmada da Türkiye’de de antibiyotiklerin uygun kullanımına teşvik edilmesi gerektiği bulunmuştur. Bu çalışmada antibiyotik direnç oranları izlem süresince anlamlı farklılık göstermezken, direnç saptanan hastalarda çoğunlukla MDR ve XDR gelişimi izlenmiştir. MDR gram negatif mikroorganizmalarla gelişen yoğun bakım enfeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi hastanemizde de ciddi, mortalitesi yüksek enfeksiyonlara yol açmaktadır (67). Yapılan çalışmalarda YBÜ’lerinde MDR oranları %8,0-%72,1 arasında değişmektedir (68-70). Çalışmamızda YBÜ yatan hastaların 1. gün izleminde antibiyotik kullanan 109 hastanın %3,7’ünde MDR, dördüncü gün izleminde antibiyotik kullanan 97 hastanın %3,1’inde MDR, bir-dört hafta izleminde antibiyotik kullanan 83 hastanın %6’sında MDR belirlenmiştir. Bu durum daha önceden antibiyotik kullanımının MDR gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörü olmasına bağlanabilir (71). Çünkü direncin en önemli etkenlerinden biri antibiyotik kullanımıdır. Araştırmamızda hastaların YBÜ öncesi %70,9’unda antibiyotik tedavisi aldığı belirlenmiştir. Ayrıca YBÜ öncesi üreme saptanan hastalarda çoğunlukla gram negatif enfeksiyonlar saptanmıştır. Bu bulgular araştırmamızda MDR gözlenmesini destekleyici faktörler olarak düşünülmüştür. İspanyol Dahili ve Koroner Bakım Birimleri (SEMICYUC) tarafından geliştirilen “Sıfır Direnç” projesinin temel amacı, YBÜ’de edinilmiş MDR enfeksiyonlarının %10’luk düşüşlerle minimize edilmesidir. Antibiyotik programının temel amacı, MDR’lerin önlenmesi ve etkili mekanizmaların kurulması için üç faktörün denetlenmesidir: (1) reçete edilen antibiyotik denetimi; (2) MDR’nin çapraz kolonizasyonunun önlenmesi ve erken tespiti; (3) rezervuarların ortadan kaldırılması (72).

Çalışmamızda YBÜ yatan hastaların XDR oranları diğer yoğun bakımlarla karşılaştırıldığında kabul edilebilir düşük oranlarda izlenmiştir. Yapılan çalışmalarda YBÜ’lerinde XDR oranları %27,8-66,7 arasında değişiklik göstermektedir (73,74).

Yapılan bir çalışmada daha önceden antibiyotik kullanmış olmanın XDR gram negatif patojenlerle enfeksiyon gelişmesinde en güçlü prediktör faktör olduğu saptanmıştır (75).

Çalışmamızda YBÜ'ye yatan hastaların 1.gün izleminde PDR gözlenmedi, dördüncü gün izleminde antibiyotik kullanan 97 hastanın %1,0'inde, bir-dört hafta izleminde antibiyotik kullanan 83 hastanın %1,2'sinde PDR belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda YBÜ'lerinde PDR olabilir mi? oranları %13,3-33,3 arasında gösterilmiştir (70,74). Uygun tedavinin mortaliteyi ve direnci azalttığı bilinmekte ve ampirik tedavide antibiyotik seçimi lokal antibiyotik direnç paterni ve risk faktörleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Dikkat edilmesi gereken husus hastane kökenli mikroorganizmaların dağılımının yoğun bakımlar arasında farklılıklar gösterebileceği ve zaman içerisinde görülme sıklıklarının değişebileceğidir (76). Bu nedenle YBÜ'lerindeki etken mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek ampirik tedavide yol gösterici olmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir (67).

Yapılan birçok çalışmada enfeksiyon etkeni olarak en sık gram-negatif bakteriler, ardından sırasıyla gram-pozitif bakteriler ve mantarlar gösterilmiştir (77-81). Bunun tam tersi olarak bazı çalışmalarda YBÜ hastalarında gram-pozitif etkenlerin gram-negatif etkenlerden daha çok görüldüğü de bildirilmiştir (78,82). Çalışmamızda gram-negatif etken saptanan hasta sayısı 17 iken gram-pozitif etken saptanan hasta sayısı 14 olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki enfeksiyon etkeni olarak en sık gram-negatif bakterilerin gösterildiği yayınlarla uyumluluk göstermektedir.

Araştırmamızda yoğun bakım öncesinde ve YBÜ'nde antibiyotik başlanma nedeni çoğunlukla toplum kökenli pnömoni ve sepsis olarak saptanmıştır. Fakat antibiyotik başlanma nedenleri mortalite ile ilişki göstermemiştir. Bununla birlikte YBÜ öncesi yatış süresi ölen hastalarda yüksek saptanmıştır. Yatış süresini uzatan ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri pnömonidir. Ayrıca sepsis de yüksek mortalite oranları ile seyreden önemli bir yoğun bakım yatış nedenidir (83). Artan yaş toplum kökenli pnömoni ve sepsis için bir risk faktörü olduğu gibi, YBÜ'lerinde de mortalite oranlarını etkileyen bir faktör olarak birçok çalışmada karşımıza çıkmaktadır. Furchs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 75 yaş üstünde mortalitenin

arttığı ve yaşın mortaliteyi belirlemede bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (84). Öte yandan yaşın mortalite üzerine etkisi olmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (85,86). Bizim çalışmamızda ölen hastalarda sağkalanlara kıyasla ortalama yaş yüksek gözlenmesine karşın istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

Kan kültürü, sepsis ve bakteriyemilere yol açan mikroorganizmaların izole edilerek tanımlanması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyon etkenlerinin ortaya konulması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılarak doğru tedavinin yönlendirilmesinde ve mortalitenin azaltılmasında kan kültürü sonuçları büyük önem göstermektedir (87). Kan kültürlerinden izole edilen bakterilerin çeşitliliği ve antibiyotiklere olan duyarlılıkları, coğrafik bölgelere, hastane florasına, hastanede kullanılan antibiyotiklere ve hastaneye yatan hasta profillerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle her hastanenin belli aralıklarla kendi bakteri dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarını çıkarıp bu sonuçlara göre tedavi protokolleri oluşturması gerekmektedir. Çalışmamızda kan kültürü alımı hastaların izlem süresi boyunca anlamlı azalma göstermiştir. Bu durumun antibiyotik yönetimi ve tedavi seyri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. YBÜ öncesi kan kültürü ve diğer kültür alınan hastaların oranı ölen grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu durum kritik hastalarda daha fazla tetkik yapılmasına bağlanmaktadır.

Araştırmamızda tüm popülasyonda mortalite oranı yaklaşık %30 olup çalışmamızın ikincil amacı antibiyotik yönetiminin mortalite üzerine etkisini incelemektir. YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı, YBÜ yatışının 1. günü antibiyotik spektrumunun genişletilmesi mortaliteyi etkilerken, çok değişkenli analizlerde sadece APACHE II (HR 1,97 [%95 güven aralığı 1,06-3,66]) ve SOFA (HR 1,12 [%95 güven aralığı 1,01-1,25]) skorunun mortaliteyi etkilediği tespit edilmiştir. İtalya’da yapılan bir çalışmada 242 hastanın 29’unda nozokomiyal enfeksiyonlar saptanmıştır ve aynı çalışmada ölen 19 hasta olup bu hastaların %26,3’ünde nozokomiyal enfeksiyonlar saptanmıştır (88). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise YBÜ’de yatan 335 hastanın %23,9’unda enfeksiyon saptanmış ve mortalite açısından YBÜ’de edinilen enfeksiyonun bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (89). YBÜ’ne yatış nedenlerinin toplum kökenli pnömoni ve sepsis gibi ağır nedenlere bağlı olması, ölen hastalarda yüksek yaş ortalaması olması, ve kanser gibi altta yatan

hastalıkların ağırlığı ve YBÜ Charlson skoru, SOFA ve APACHE II skorlarının yüksekliği nedenleriyle tüm hasta grubunda mortalite oranının yüksek bulunması çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalar APACHE II, SOFA gibi skorlamaların yoğun bakım mortalitesini tahmin etmede değerli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (90). Aygencel G. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da APACHE II ve SOFA gibi skorlama sistemlerinin yoğun bakım mortalitesi açısından anlamlı prognostik faktörler olduğu ortaya konmuştur (91). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda bu skorlama sistemleri ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (92). Araştırmamızda ortanca APACHE II skoru ve ortanca SOFA skoru ölen hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Bununla yanı sıra APACHE II ve SOFA skorları mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler olarak belirlenmiştir. Yoğun bakıma kabul edilmeden önce hastaların fonksiyonel durumlarının yoğun bakım mortalitesini etkilediği bilinmektedir (93). Çalışmamızda ölen ve sağkalan hastalarda ortanca ECOG performans skorları benzer saptandı. Fakat ECOG 0-1 olan hastalara kıyasla ECOG 2-3 ve ECOG 4 olan hastalarda mortalite riski daha yüksek saptandı.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak, çalışma süresinin kısa (5 aylık) olması ve tek merkezli olması nedeniyle genellenebilme sıkıntısıdır. Ancak daha önceki çalışmamızda da (63) görüldüğü üzere yoğun bakım öncesi antibiyotik kullanım oranının merkezimizde %83 olması nedeniyle kurumumuz özelinde enfeksiyon ve antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulması gereklidir. Bulguların antibiyotik direnç gelişimine etkili olup olmayacağının belirlenmesi mümkün olmamakla birlikte, dirençli patojenlerin antibiyotik kullanan hastalarda gözlenip, kullanmayanlarda gözlenmemesi direnç ve antibiyotik kullanım ilişkisine vurgu yapmaktadır.

Çalışmamızda verilerin prospektif olarak kaydedilmiş olması ve ülkemize ait enfeksiyon surveyans verileri yeterli olmasına rağmen, ülkemizde yoğun bakım öncesi ve yoğun bakım sürecinde antibiyotik ve enfeksiyon yönetimi ile ilgili süreç verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmamızın öncü rolünün olması güçlü yanlarıdır. Ayrıca ülkemizde kısıtlı antibiyotik politikaları uygulanmasına rağmen böyle bir sonuca ulaşılması, aslında antibiyotik kullanımının sadece branşa göre kısıtlanmasından çok, enfeksiyon tanısından itibaren enfeksiyon yönetim

politikalarının oluşturulması gerektiğini vurgulaması açısından önemlidir. Son olarak da çoğunlukla yoğun enfeksiyon sorunu nedeniyle akla gelen yoğun bakım ünitelerinde, YBÜ’de ilk gün antibiyotik kullanan hastalarda yüksek oranda dirençli patojenlerin görülmesi, esas sorunun yoğun bakım öncesi dönemde olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, YBÜ yatışı öncesi antibiyotik kullanım sıklığının ve süresinin oldukça yüksek, yapılan kültür taramalarının yetersiz, uygun olmayan ampirik tedavi başlama sıklığının yüksek, ve antibiyotik daraltma uygulamasının düşük olduğunun gösterilmesi, enfeksiyon ve antibiyotik yönetimi politikalarının oluşturulması gerektiğine işaret etmektedir.



7. SONUÇLAR

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitelerinde 5 aylık dönemde incelenen 127 hastanın %73,2'sinde yoğun bakıma yatış öncesi enfeksiyon taraması yapılmış olmakla birlikte %74,2'sinde tarama yetersiz bulunmuştur. Üreme oranı %34,4'tür.
- YBÜ öncesi hastaların %70,9'una antibiyotik başlanmıştır. Antibiyotik daraltma sadece %2,2 oranında uygulanmıştır. Antibiyotik kullanma süre ortanca değeri 1 gün olmakla birlikte 38 güne varan antibiyotik kullanımı gözlenmiştir. Uygun olmayan ampirik antibiyotik kullanım oranı %31,2'dir.
- YBÜ izleminde 1. gün antibiyotik kullanma oranı %85,8 iken, 4. günde bu oran %82,2, 1-4. hafta döneminde ise %76,1'dir ($p<0.001$). Aynı dönemlerde antibiyotik daraltma uygulaması sırasıyla %2,8, %1,0 ve %3,6'dır.
- YBÜ izleminde antibiyotik kullanan hastalarda 1. gün MDR (çok ilaç dirençli) patojen üreme sıklığı %3,7, XDR (yaygın ilaç dirençli) patojen üreme sıklığı %9,2'dir. YBÜ izlem sürecinde direnç oranlarında belirgin artış izlenmemiştir.
- YBÜ öncesi antibiyotik kullanımı, enfeksiyon varlığı ve YBÜ yatışının 1. günü antibiyotik spektrumunun genişletilmesi mortaliteyi etkilerken, çok değişkenli analizlerde sadece APACHE II (HR 1,97 [%95 güven aralığı 1,06-3,66]) ve SOFA (HR 1,12 [%95 güven aralığı 1,01-1,25]) skorunun mortaliteyi etkilediği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alp E and Damani N. Healthcare-associated infections in intensive care units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *Journal Of Infection In Developing Countries* 2015; 9: p. 1040-1045.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J and et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: p. 2323-2329.
3. Öncül A, Koçulu S, Elevation K. Bir Devlet Hastanesi'nin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Etfal Hastansi Tıp Bülteni* 2012; 46(2): s. 61-6.
4. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis*. 2006; 43 (2): p. 82-88.
5. Tas SS and Kahveci K. Surveillance of Hospital Infections in Long-term Intensive Care Unit and Palliative Care Centre; a 3-Year Analysis. *J Contemp Med* 2018; 8(1): p. 1-6.
6. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnönü Univ Tıp Fak Derg* 2007; 14(2): s. 69-73.
7. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg* 2010; 24(1): s. 12-19.
8. Ding JG, Sun QF, Li KC and et al. Retrospective analysis of nosocomial infections in the intensive care unit of a tertiary hospital in China during 2003 and 2007. *BMC Infect Dis* 2009; 9: p. 115.
9. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. *ANKEM Derg* 2009; 23(2): s. 136-42.
10. Akalin H. Antimikrobiyal direnç ve önleme politikaları. *ANKEM Derg* 2011;25(3): s. 190-195.
11. Drew RH, White R, MacDougall C, et al. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists on Antimicrobial Stewardship Guidelines from the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5): p. 593-607.

12. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, and et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diag Microb Infect Dis* 2006; 55: p. 293-301.
13. Moore DL. Nosocomial infections in newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. 2004: p. 851-83.
14. Haley RW, Culver DH, White JW, and et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985; 121(2): p. 182- 205.
15. Akıcı A. Akılcı ilaç kullanımı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Yayını 1. Baskı, Ankara. 2013: s. 8-141.
16. Öztürk R. Akılcı antibiyotik kullanımı ve ülkemizde antimikrobik maddelere direnç sorunu. *Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi Şubat 2008* (61); s. 1-16
17. Martin EA. *Concise Colour Medical Dictionary* 5rd edition. The Bath Press. New York: Oxford University Press 2010; p.100-120
18. Ritter J, Flower R, Henderson G, et al. *Rang & Dale's Pharmacology* 8th Edition. London 2015: Churchill Livingstone p. 600-630.
19. World Health Organization. Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspectives on Medicines. Geneva 2005; p1-6
20. İlhan N. Toplumda antibiyotik kullanımı sıklığı ve hekimlerin antibiyotik reçetesi yazma durumları ile ilişkili etmenlerin belirlenmesi araştırması. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı. Ankara, 2011: s. 48-49.
21. Russel L, Ellen T, Victoria F. High frequency of pseudobacteremia at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(3): p. 200-202.
22. Bhat N, O'Brien KL, Karron RA, and et al. Pneumonia Methods Working Group, et al. Use and evaluation of molecular diagnostics for pneumonia etiology studies. *Clin Infect Dis* 2012; 54(2): p. 153–159.
23. Mylotte JM and Tayara A. Blood cultures: Clinical aspects and controversies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(3): p. 157-163.
24. Yüce A. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(49): s. 74-80
25. Perilla MJ, Ajello G, Bopp C, and et al. Manual for the laboratory identification and antimicrobial susceptibility testing of bacterial

pathogens of public health importance in the developing world. *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella* serotype Typhi, *Shigella*, and *Vibrio cholera*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and World Health Organization (WHO), 2003.

26. Tekeli E ve Çevik MA. Antibiyotik kullanımının genel prensipleri. Ankara: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S; Antibiyotikler 2008: s. 107-26.
27. Pillai SK, Eliopoulos GM, Moellering RC. Principles of antiinfective therapy. Philadelphia: (editors: Mandell GL, Bennett, Dolin R). Principles and practice of Infectious Diseases 2010: p. 264-78
28. Ulusoy S. Antimikrobiyal ilaçların kullanımında genel prensipler (editörler: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2008: s. 219-27
29. Mamikoğlu L ve İnan D. İdrar yolu enfeksiyonları. (editörler: Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2008: s. 1487-99.
30. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, and et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. Clin Infect Dis 1995; 20 (2): p. 230-232
31. Arıkan AÖ. Antibiyotik duyarlılık testlerinde antibiyotiklerin seçimi. Flora 1997;2; s. 85-90.
32. Sever C, Kulahci Y, Duman H. Prediction of mortality and causes of death in a burn centre: a retrospective clinical study. J Clin Anal Med 2011;2(3): p. 24-6
33. Ak O, Batirel A, Ozer S, and et al. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospective cohort study. Med Sci Monit 2011;17(5): p. 29-34.
34. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, and et. al. Edusepsis Study Group. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. Crit Care. 2012 Nov 18;16(6): p. R223.
35. Tseng CC, Huang KT, Chen YC, and et. al. Factors predicting ventilator dependence in patients with ventilator-associated pneumonia. Scientific World Journal, 2012: p.1-10.
36. Çelikel T. Sepsis: Genel Bakış. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5(2): s. 73-74

37. Witt MD and Chu LA. Infections in the critically ill. In: Bongard FS, Sue DY editor. Current critical care diagnosis and treatment. 2. Edition. Lange medical books/ McGrawHill; 2002: p. 391-434.
38. O'NEILL J. Tackling drug-resistant infections globally. The Review on Antimicrobial Resistance 2016; p.35-40
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017
40. WHO. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2014.
41. Hekimoğlu CH, Oku FC ve Batır E. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı Ve Antibiyotik Direnç Raporu (Editör: Şencan İ). TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Ankara 2016.
42. Çiftçi A ve Aksoy A. Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics 2015; 1(2): p. 1-10.
43. Patterson JE. Antibiotic utilisation. CHEST 2001; 119 (2), p. 426-430.
44. World Health Organization. Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspective on Medicines. Geneva 2005
45. Cookson B. Infection and antimicrobial prescribing control in the new millennium: nightmare or nirvana? Journal of Clinical Pathology 2000; 53 (1), p. 66-70.
46. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, and et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases, 1987.40(5): p. 373-383.
47. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine, 1985. 13(10): p. 818-829.
48. Comis RL and Schnal MD. Opportunities for the ECOG-ACRIN cancer research group within the new National Clinical Trials network. Semin Oncol. 2015; 42(1): p.1-3.
49. Arts DG, de Keizer NF, Vroom MB, and et al., Reliability and accuracy of sequential organ failure assessment (SOFA) scoring. Critical care medicine 2005. 33(9): p. 1988-1993.
50. WHO. BMI classification. Erişim adresi: (Erişim tarihi: 25.01.2018).

http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

51. Bacakoğlu F. Yoğun Bakım Gerektiren Ağır Toplum Kökenli Pnömoni. Yoğun Bakım Derg 2010; 1: s. 25-30.
52. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu Cep Kitabı. Türk Toraks Dergisi 2009.
53. ECDC, Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3): p. 268-81.
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Urinary Tract Infection (UTI) Events. Erişim adresi: (Erişim tarihi: 10.04.2018) <https://www.cdc.gov/nhsn/faqs/faq-uti.html>
55. Mazuski JE and Solomkin JS. Intra-Abdominal Infections. Surg Clin N Am 89 2009; p. 421–437.
56. Freifeld, Alison G, Sepkowitz KA, and et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases, 2011, 52.4: p. e56-e93.
57. Tülek N ve Tanyel E. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarına genel bakış. (editörler:Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008 (Cilt 1): s.1375-88.
58. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, and et al. Practice Guidelines For The Diagnosis And Management Of Skin And Soft Tissue Infections: 2014 Update By The Infectious Diseases Society Of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2): p. e10-52.
59. Castella A, Charrier L, DiLegami V, and et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2006; 27(8): p. 835-840.
60. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, and et al; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001; 32(9): p. 1249-72.
61. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, and et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): p. 801-810.

62. Braykov NP, Morgan JD, Schweizer ML, and et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation six hospitals: an observational cohort study, *Lancet Infect Dis* 2014; 14: p. 1220-1227
63. Kara A, Sahar IM, Güllü MN, and et al, The characteristics of antibiotic use and changing patterns in an intensive care unit, *Yoğun Bakım Derg* 2016; 7: p 53-6
64. Hulscher M, Grol R, van der Meer J. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach, *Lancet Infect Dis* 2010; 10: p 167-75.
65. Robert, J, Pean y, Varon E. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009, *J Antimicrobial Chemother* 2012; 67: p. 1020-1026
66. Van Boeckel T, Gandra S, Ashak A. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data, *Lancet Infect dis* 2014; 14: p. 742-50
67. İnan D, Saba R, Ögünç D, and et al. Nosocomial infections in Akdeniz University intensive care unit. *J Intens Care* 2002; 2(2): p. 129-35.
68. Gupta R, Malik A, Rizvi M, and et al. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017; 9: p. 47-50.
69. Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, and et al. Comparison of septic shock due to MDR *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in ICU patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 19. pii: AAC.02562-17.
70. Özcan ATD, Özbalcı N, Peker K. Yoğun Bakım Ünitelerinde Takip Edilen Olguların Nosokomial Enfeksiyon Açısından Retrospektif Olarak İncelenmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013; 53 (3).
71. Baran G, Erbay A, Bodur H, and et al. Risk factors for nosocomial imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*, 12: 16-21, 2008
72. Montero JG, Lerma FÁ, Gallego PR, and et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU “Zero Resistance” program. *Crit Care*. 2015;19: p. 114.
73. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *J Pathog*. 2016; 2016: 4065603.
74. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-

resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43(1): p. 52-9.

75. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, and et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012. 33(8): p. 817-30.
76. Kaya S, Yılmaz G, Çakır E, and et al. Device Associated Hospital Infections in Neurology-Neurosurgery Intensive Care Unit of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine. *Journal of Neurological Sciences* 2010;27(3):302-3010.
77. Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units, *Intensive Care Med* 1994;20 (3): p. 1-4.
78. Ertürk A, Çopur A, Köksal E ve ark. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları: *ANKEM Derg* 2012;26(1): p. 1-9.
79. Vincent JL, Rello J, Marshall J, and et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: Results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study, *JAMA* 2009; 302(21): p. 2323-9.
80. Sevinç C, Şahbaz S, Uysal Ü ve ark. Hastane kökenli pnömoni olgularında etken dağılımı ve prognoza etkili faktörler, *Tüberk Toraks* 2007; 55(2): p. 153-9.
81. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Derg* 2010;8(1): p. 13-17.
82. Ak O, Batırel A, Özer S ve ark. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study, *Med Sci Monit* 2011;17(5): p. 29-18.
83. Dellinger RP, Levy MM, and Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (vol 36, pg 296, 2008). *Critical Care Medicine*, 2008. 36(4): p. 1394-1396.
84. Fuchs L, Chronaki CE, Park S, and et al. ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: p. 1654-61.
85. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: p. 818-29.

86. Sacanella E, Perez-Castejon JM, Nicolas JM, and et al. Mortality in healthy elderly patients after ICU admission. *Intensive Care Med* 2009; 35: p. 550-5.
87. Kim HJ, LEE NY, Kim S, and et al. Characteristics of microorganisms isolated from blood cultures at nine university hospitals in Korea during 2009. *Korean J Clin Microbiol* 2011; 14: p. 48-54.
88. Bianco A, Capano MS, Mascaro V, and et al. Prospective surveillance of healthcare-associated infections and patterns of antimicrobial resistance of pathogens in an Italian intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Apr 3;7: p. 48.
89. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, and et al. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2006;10(2): p. R66.
90. Soares M, Fontes F, Dantas J, and et al, Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*, 2004. 8(4): p. R194-203.
91. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz SG, and et al. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*, 2014. 29(4): p. 618-26.
92. Lamia B, Hellot MF, Girault C, and et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive care medicine*, 2006. 32(10): p. 1560-1568.
93. Soares M, Salluh JIF, Spector N, and et al., Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for > 24 hrs. *Critical Care Medicine*, 2005. 33(3): p. 520-526.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -829

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 09 AĞUSTOS 2016 SALI
Toplantı No : 2016/16
Proje No : GO 16/529 (Değerlendirme Tarihi: 09.08.2016)
Karar No : GO 16/529- 27

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Arzu Topeli İSKİT' in sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Burçin HALAÇLI ve Uzm. Dr. Nazmiye Ebru Ersoy ORTAÇ ile birlikte çalışacakları, Arş. Gör. Şamil RUSTAMOV' un uzmanlık tezi olan, GO 16/529 kayıt numaralı ve **"Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Needet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Ek 2. Charlson Komorbidite Skoru

KOMORBİDİTELER	VAR	PUAN
Miyokart Enfarktusu		1
Konjestif Kalp Yetmezliği		1
Periferik Vasküler Hastalık		1
Serebro Vasküler Hastalık (Hemipleji yok)		1
Demans		1
KOAH		1
Bağ Doku Hastalığı		1
Peptik Ülser		1
Hafif KC Hastalığı (PHT olmadan)		1
DM (end organ hasarı yok)		1
DM (Retinopati , Nefropati , Noropati)		2
Hemipleji		2
Orta-Ciddi Renal Hastalık(kreatin> 3 mg/dl ,diyaliz,transplant		2
Solid malignite (metastaz yok)		2
Lösemi (AML ALL KML KLL PV)		2
Lenfoma (NHL HL MM)		2
Orta-Ciddi KC hastalığı(PHT MEVCUT)		2
Solid malignite(Metastazik)		6
AIDS		6
40 yaş üstü her dekata 1 puan ekle		

Charlson Komorbidite Ağırlık Skoru

Düşük	0
Orta	1-2
Ağır	3-4
Çok Ağır	≥ 5

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

Ek 3. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru II (APACHE II)

Fizyolojik Değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
OAB (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	≤49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (spontan/mekanik)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksijenasyon									
FİO ₂ ≥0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
FİO ₂ ≤0.5 ise PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		≤20
Lökosit (/mm ³ x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		≤1
GKS									
A. Toplam akut fizyolojik skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B. Yaş puanı (yıl): < 44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75=6 puan									
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa									
Toplam APACHE II Skoru = A+B+C									

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

Ek 4. ECOG Skoru

Skor	Kriter
0	Tam aktif tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabiliyor (Karnofsky 90-100)
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor Örneğin; Hafif ev ve ofis işleri (Karnofsky 70-90)
2	Ayakta ve kendi bakımını yapabiliyor, ancak herhangi bir işte çalışmıyor ve gündüz saatlerinin yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor (Karnofsky 50-60)
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin yarısından fazlasında yatıyor veya sandalye de oturuyor (Karnofsky 30-40)
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı (Karnofsky 10-20)

Kaynak: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982[90]

Ek 5. SOFA Skoru

	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum					
PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤300	≤200	≤100
Koagulasyon					
Trombosit 10 ³ /mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer					
Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Bilirubin (mol/l)	<20	20-32	3.3-101	102-204	>204
Kardiyovasküler					
Hipotansiyon	yok	MAP<70	Dopa≤5	Dopa >5	Dopa >15
			Dobu*	Epi ≤0.1	Epi>0.1
				Nor ≤0.1*	Nor >0.1*
Merkezi sinir sistemi					
Glasgow koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Kreatinin (μmol/l)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
İdrar çıkışı (ml/gün)				<500	<200
* En az saat μg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı					
MAP:Ortalama arter basınç;Dopa:Dopamin; Dobu:Dobutamin; Epi: Epinefrin; Nor: Norepinefrin					

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