

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE SEPSİS VE
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE ANTİBİYOTİK
YÖNETİM PROGRAMININ ETKİLERİ

Dr. Gamze GÜRSOY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2021

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE SEPSİS VE
VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİDE ANTİBİYOTİK
YÖNETİM PROGRAMININ ETKİLERİ

Dr. Gamze GÜRSOY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Ömrüm UZUN

ANKARA
2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca tavsiyeleri ve yardımları ile akademik gelişimime, iş ahlakı ve kişiliği ile kişisel gelişimime tarifsiz katkısı bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle bende hayranlık uyandıran, hem muhteşem bir hoca, hem de muhteşem bir yazar olan hocam sayın Prof. Dr. Ömrüm Uzun'a,

Asistanlık eğitimim süresince titiz ve özverili yaklaşımı ile desteğini, tez danışmanım olmadığı halde danışmanlığını asla esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Gökhan Metan'a,

Sayelerinde tam donanımlı bir Enfeksiyon Hastalıkları uzmanına dönüştüğüm tüm Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezim süresince hasta toplama aşamasında verdiği emek ve desteği için Uzm. Dr. Mehmet Yıldırım'a,

Bu çalışmanın ilgili yoğun bakım ünitelerinde yapılabilmesi adına verdikleri destek için Prof. Dr. Arzu Topeli İskit, Prof. Dr. Seda Banu Akıncı, Prof. Dr. Servet İnci, Prof. Dr. Kaya Yorgancı, Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na,

Verilerin değerlendirilmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Banu Çakır'a,

Tezimin tüm aşamalarında sabır ve destekleri için Bölüm 76 Enfeksiyon Hastalıkları Servisi hemşireleri ve sekreterine,

Bugün olduğum kişi olmamda en büyük katkıya sahip olan, özverili ve sabırlı, biricik aileme,

Son olarak da Türkiye Cumhuriyeti Devleti'nde bir kadın hekim olarak gururla çalışmamı mümkün kılan, hem kadınlara hem Türk hekimlerine verdiği değer ile gelecek nesillere örnek olan ulu önder Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gamze Gürsoy, Yoğun Bakım Ünitelerinde Sepsis ve Ventilatör İlişkili Pnömonide Antibiyotik Yönetim Programının Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Son yıllarda, antibiyotik direnç oranında önemli ölçüde arttığı, buna karşılık yeni geliştirilen antibiyotiklerin sayısında ciddi azalma olduğu görülmektedir. Diğer mikroorganizmalara nazaran bakterilerin hızlı direnç kazanması, bu etkenlerle ciddi enfeksiyon gelişen hastalarda “uygunsuz” tedavi sonucu morbiditenin, mortalitenin ve tedavi maliyetinin daha yüksek olması nedeniyle antibiyotik yönetimi son yıllarda oldukça popüler bir konu haline gelmiştir. Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri’nde izlenmekte olan, sepsis/septik şok veya ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanısı almış olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmada antimikrobiyal tedavi yönetim uygulamasının etkileri araştırılmıştır. Hasta verileri, sadece yerel kılavuzların geliştirildiği ve uygulanmasının teşvik edildiği (2. dönem) ve her hastanın tedavi planına aktif müdahalenin yapıldığı (3. dönem) iki dönemde prospektif olarak toplanmış, veriler retrospektif hasta verileriyle karşılaştırılmıştır. Antimikrobiyal yönetim ilkelerinin uygulanmasının hasta izlemindeki etkileri, geliştirilen skora göre puanlama yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda sepsis kolunda, SOFA skoru hesaplanma oranı ($p<0,001$), antibiyotik uygulamadan önce tam idrar tetkiki ($p=0,001$) ve idrar kültürü alınma oranları ($p=0,003$) müdahaleli 3. dönemde 1. ve 2. dönemlere göre anlamlı şekilde artmıştır. Tedavi öncesi iki set kan kültürü alınması 2. ve 3. dönemde, 1. döneme göre anlamlı olarak artmıştır ($0,034$). Antibiyotik öncesi CRP ve prokalsitonin bakılması 3. dönemde en yüksektir ($p<0,001$). Antibiyotiğin yerel kılavuza uygun doz ($p=0,004$) ve uygun infüzyon süresinde ($p<0,001$) verilme oranı yine 3. dönemde en yüksektir. VİP kolunda tanı anında SOFA skoru hesaplanması 3. dönemde sağlanmıştır ($p=0,027$). Antibiyotik öncesi solunum yolu örneklerinin kültürü ve Gram boyamasının yapılma oranında ($p=0,028$),

antibiyoterapinin kılavuza uygun doz aralığında verilmesinde ($p=0,021$) 2. dönemde bir düşüş olmuş, 3. dönemde bu rakamlar artmıştır. Kalite skorlamasından alınan toplam puanlar hem sepsis hem de VİP kolunda artmıştır.

Anahtar kelimeler: Sepsis, pnömoni, AYP.

ABSTRACT

Gamze Gursoy, The Influence of Antimicrobial Stewardship Program in Patients Diagnosed with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Units, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis, Ankara, 2021. In recent years, the rate of antibiotic resistance has increased significantly, whereas fewer number of new antibiotics has been developed. Antibiotic stewardship has become a very popular topic due to higher emergence of resistance in bacteria compared to other pathogens, and a higher incidence of morbidity, mortality and treatment costs in patients with serious infections caused by these pathogens, and who are treated “inappropriately”. This study was conducted in patients hospitalized in the Intensive Care Units of Hacettepe University Adult and Oncology Hospitals who were diagnosed with sepsis / septic shock or ventilator-associated pneumonia (VAP). In this study, the effects of implementation of an antimicrobial stewardship program (ASP) were investigated. Patient data were collected prospectively in two periods when local guidelines for antimicrobial use were developed and their use encouraged (Period 2), and later, when an active auditing procedure was performed on all patients treated for VIP or sepsis/septik shock (Period 3). Data obtained during these two periods were compared to those collected retrospectively. The effects of ASP were evaluated using scoring systems developed at our center for these infections. In the sepsis arm, the rate of calculating the SOFA score ($p < 0.001$), the rate of sending samples for a complete urine test ($p = 0.001$) and urine culture ($p = 0.003$), the rate of sampling from all possible foci of infection ($p < 0.001$) increased significantly in Period 3. The rate of taking two sets of blood cultures ($p = 0.034$) significantly increased in Period 2 and Period 3. The rate of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin testing ($p < 0.001$) before administration of antibiotic(s) is the highest in Period 3. Similarly, antibiotics were administered at the appropriate dose ($p = 0.004$) and with the appropriate duration of infusion ($p < 0.001$) significantly more frequently during the period of active intervention. In the VAP arm, calculation of SOFA at the time of diagnosis was observed only in Period 3 ($p = 0.027$). A decrease was observed in obtaining respiratory tract samples for culture and Gram staining before antibiotic administration ($p = 0.028$), and administration of antibiotic(s) in accordance with the local guidelines

($p=0.021$) in Period 2, but they increased in Period 3. The total scores obtained from the quality scoring systems increased in both sepsis and VAP patients

Keywords: sepsis, pneumonia, ASP.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar ve Amaç	2
2.2. Sepsis/Septik şok	3
2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni	5
2.4. Yoğun Bakım Hastasında Antibiyotik Kullanımının Özellikleri ve Sık Kullanılan Antibiyotikler	6
2.5. Antibiyotik yönetim programı (AYP)	8
2.5.1. AYP uygulamalarının amaçları	8
2.5.2. AYP uygulamalarının yöntemleri	9
2.5.3. AYP uygulamalarının güçlükleri	11
2.6. Akut faz reaktanlarının uygun kullanımı	11
2.7. AYP ekibi	12
2.8. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın önemi	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Hasta seçimi	14
3.2. Çalışma protokolü	14
3.2.1. Çalışma dönemleri	14
3.3. Verilerin toplanması	16
3.4. İstatistiksel analiz	20
3.5. Sepsis/Septik Şok Yoğun Bakım Değerlendirme Süreci:	22
3.5.1. Sepsis Şüphesinde Yaklaşım	22
3.5.2. VİP Şüphesinde Yaklaşım	23

3.5.3. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin Hastada Sepsis/ Septik Şok ve Pnömoni Tanı, Tedavi, İzlem Kılavuzları	24
4. BULGULAR	32
4.1. Hasta grupları ve özellikleri	32
4.1.1. Sepsis/septik şok hasta grubu	32
4.1.2. VİP hasta grubu	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
SSC	: Surviving Sepsis Campaign
HKP	: Hastane kökenli pnömoni
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
AYP	: Antibiyotik Yönetim Programı
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
qSOFA	: Quick Sequential Organ Failure Assessment
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
TİT	: Tam idrar tetkiki
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
DMD	: Duchenne müsküler distrofi
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
OAB	: Ortalama arteriyel basınç
DTA	: Derin trakeal aspirat
Gg	: Gün
Aa	: Ay
Yyyy	: Yıl
Ss	: Saat
Dd	: Dakika
MRSA	: Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>

ŞEKİLLER

ŞEKİL ADI	SAYFA
Şekil 3.1.: Yoğun bakım ünitelerinde sepsis/septik şoka yaklaşım	22
Şekil 3.2.: Yoğun bakım ünitelerinde VİP'e yaklaşım	23
Şekil 3.3.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şok tanı algoritması	24
Şekil 3.4.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta tedavi algoritması	25
Şekil 3.5.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta antimikrobiyal tedavi izlem algoritması	26
Şekil 3.6.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta tanı, tedavi ve takip skorlama sistemi	27
Şekil 3.7.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni tanı algoritması	28
Şekil 3.8.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni başlangıç ampirik tedavi algoritması	29
Şekil 3.9.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni izlem algoritması	30
Şekil 3.10.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni tanı, tedavi ve izlem kalite skorlaması	31

TABLULAR

TABLO ADI	SAYFA
Tablo 2.1. qSOFA (Quick SOFA) kriterleri	5
Tablo 2.2. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score (Sepsis related) Kriterleri	5
Tablo 4.1. Sepsis/septik şoklu hastaların cinsiyet ve komorbidite sayısı	32
Tablo 4.2. Sepsis/septik şoklu hastaların yaş dağılımı	32
Tablo 4.3. Sepsis/septik şok hastalarının tetkik isteme aşamasından antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen aşamaların sürelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.4. Sepsis/septik şok hastalarının kategorik değişkenler yönünden incelenmesi	35
Tablo 4.5. Sepsis/septik şok hastalarının dönemlere göre toplam kalite skorlaması puanları	37
Tablo 4.6. Sepsis/septik şoklu hastaların konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri	37
Tablo 4.7 VİP hastalarının cinsiyetleri ve komorbidite sayısı	38
Tablo 4.8 VİP hastalarının yaş dağılımı	38
Tablo 4.9. VİP hastalarında tetkik isteme aşamasından antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen aşamaların sürelerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4.10. VİP hastalarının kategorik değişkenler yönünden incelenmesi	40
Tablo 4.11. Hastaların mekanik ventilasyonun başlangıç tarihi ile VİP arasındaki gün sayısı ve VİP tanısının konulduğu gün ile son akciğer grafisi arasındaki gün sayısı	42
Tablo 4.12. VİP hastalarının toplam kalite skorlaması puanları	43
Tablo 4.13. VİP hastalarının konsülte edildiği tarihten itibaren yatış süreleri	43
Tablo 4.14. VİP hastalarının toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi	43

1. GİRİŞ

Sepsis ve VİP, yoğun bakımda izlenen hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir (1). Bunun yanı sıra, tek bir bakteriyemi atağının 66.000 Amerikan dolarına ve nozokomiyal pnömoni tedavisi için tek bir hastane yatışının 44.000 Amerikan dolarına mal olduğu belirtilmiştir (2, 3). Bu enfeksiyon hastalıklarının tanı ve doğru tedavisindeki gecikme, mortalitenin daha da artmasıyla sonuçlanmaktadır (4, 5). Erken tanı için hastayı izleyen hekim ya da hekimler uyanık olmalı, en küçük şüphede gerekli tetkikleri göndermeli ve tanı konulduğu anda uygun tedavi başlanmalıdır. Klinik şüpheden doğru tedavi ve tedavinin kesilmesine dek geçen süreçte çok çeşitli aşamalarda gecikmeler olabilmekte, hatalar yapılabilmektedir. Özellikle ampirik olarak başlanan antimikrobiyallerin olası etken(ler)e ve duyarlılık paternine göre belirlenmesi son derece önemlidir. Son yıllarda, antibiyotik direnç oranının önemli ölçüde arttığı, buna karşılık yeni geliştirilen antibiyotiklerin sayısının ciddi oranda azaldığı gerçeği dikkate alındığında doğru ilacın seçimi güç olmaktadır. Ayrıca, tedavi boyunca kültür sonuçlarına göre tedavinin düzenlenmesi, istenmeyen etkiler ve tedavi yanıtı için hastanın doğru bir şekilde izlenmesi gereklidir. Antibiyotik Yönetim Programı (AYP) adı verilen yaklaşımla hastaların en doğru şekilde tedavisi ve yönetimi mümkün olabilmektedir (6, 7).

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri'nde 2018 yılının ikinci yarısında izole edilen tüm *S. aureus* üremesi olan kan ve DTA kültürlerinin %31,3'ü metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA), tüm Gram negatif bakteri üremelerinin ise %51,3'ü GSBL (+) (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten), %38,2'si *K. pneumoniae* başta olmak üzere, karbapenem dirençli bakterilere aittir (*A. baumannii* ve *S. maltophilia* hariç tutulmuştur). Bu koşullarda erken tanı ve doğru tedavinin ne kadar önemli olduğu açıktır.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerindeki Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan, sepsis/septik şok veya VİP tanısı alan hastalarda AYP'nin etkileri incelenmiş, tanı ve tedavi sürecinde farklı aşamalarda AYP ile iyileşme sağlanması, böylelikle sepsis/septik şok ve VİP hastalarının yönetiminin daha optimal bir duruma getirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar ve amaç

Son yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri yaygın antibiyotik kullanımımızdır (8). Buna bağlı olarak antibiyotik direnç oranı özellikle son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (9). Öte yandan, yeni antibiyotiklerin geliştirilme hızı buna nazaran çok daha yavaştır (10). 1928'de Alexander Fleming'in penisilini keşfinden bu yana günümüze dek sadece 15 yeni antibiyotik sınıfı bulunmuştur (11). Antimikrobiyal ilaç alanındaki keşifler, beraberinde antimikrobiyal direnci de getirmiştir. 2003 yılında ABD'deki yoğun bakım ünitelerindeki *Staphylococcus aureus* izolatlarının yaklaşık % 60'ının metisiline dirençli (MRSA) olduğu bildirilmiştir (10, 12). Bu artış hızı devam ederse, bazı çevrelerin post-antibiyotik çağ dediği döneme girilebilir (13). Bu yüzden birincil amaç eldeki antibiyotiklerin korunması olmalıdır (10). Mevcut antibiyotikler, ancak ihtiyacın azaltılması (bağışıklama, yeterli sanitasyon) (7) ya da antibiyotik kullanımının optimize edilmesi, yani antimikrobiyal yönetim program uygulamaları ile korunabilir.

Antibiyotikler, direnç durumuna göre düşük ve yüksek direnç potansiyeli olan antibiyotikler olarak başlıca iki sınıfta gruplandırılır. Düşük direnç potansiyeli olan antibiyotikler, kullanılan miktar ve süreden etkilenmeksizin direnç gelişimi için çok az eğilime sahip olan antibiyotikler olarak tanımlanabilir. Aksine yüksek direnç potansiyeli olan antibiyotiklerin sınırlı miktarda kullanımında bile direnç problemleriyle karşılaşmaktadır (14).

Antibiyotik direnci gelişmesindeki başlıca mekanizmalar şunlardır:

1.Doğal direnç: Doğal direnç, intrinsek veya uyarılabilir direnç olarak ortaya çıkar. İntrinsek direnç, bakteriyel bir tür içindeki tüm üyelerde olan, önceki antibiyotik maruziyetinden bağımsız olan ve yatay gen transferiyle ilişkili olmayan bir özellik olarak tanımlanabilir. İntrinsek dirençte en yaygın bakteriyel mekanizmalar, dış zarın geçirgenliğinin azalması ve akış pompalarının doğal aktivitesidir. Uyarılabilir direnç ise antibiyotik maruziyeti ve yatay gen transferi ile ilişkilidir (15, 16).

2.Kazanılmış direnç: Dirence neden olan genetik materyalin kazanılması bakterilerde şu üç yolla mümkündür: Transformasyon, transpozisyon ve konjugasyon. Bununla birlikte bakteri, kendi kromozomlarında mutasyonlarla da direnç kazanabilir. Kazanılmış direnç geçici ya da kalıcı olabilir (17, 18).

Çok İlaça Direnç:

Çok ilaca direnç, tanım itibariyle, üç veya daha fazla sayıda antibiyotik sınıfından en az birer antibiyotiğe karşı direnç olmasıdır (19). Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları ve pnömoniler, tüm nedenlere bağlı ölümlerde önemli bir payı oluşturmaktadır (20). Bu durum, hastaneye yatırılan hasta sayısında artış, bakım kalitesinde azalma ve sağlık giderlerine ayrılması gereken bütçede artışı da beraberinde getirmektedir. Çok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonlarla ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte, antibiyotiklerin aşırı kullanımıyla dirençli türlerin seçildiği, buna bağlı olarak da etkisiz tedavi sonucu morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetlerinde artışın olduğu bilinmektedir (21-23).

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri'nde 2018 yılı ikinci yarısında kan ve derin trakeal aspirat örneklerinden elde edilen tüm *S. aureus* üremesi olan kültürlerin %31,3'ü metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), Gram negatif bakteri üremelerinin ise %51,3'ü GSBL (+) (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten); %38,2'si başta *K. pneumoniae* olmak üzere karbapenemaz sentezleyen bakterilere aittir (*A. baumannii* ve *S. maltophilia* hariç tutulmuştur).

İmmünsüpresif tedavilerin yaygın kullanımı ile enfeksiyon riski yüksek hasta popülasyonunun gün geçtikçe artması, hastaneye, özellikle yoğun bakıma yatan hastalardaki çok sayıda ko-morbidite, tanı ve tedaviye yönelik olarak uygulanan invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotiklerin baskısıyla dirençli mikroorganizmaların seçilmesi ciddi enfeksiyonlarda tedavi başarısını düşürmektedir (24).

2.2. Sepsis/septik şok

Sepsis köken itibariyle Homeros'un şiirlerine kadar dayanır. "Sepo" kelimesinden gelmektedir ve bu kelime "çürüyorum" anlamına gelmektedir. Bu terim daha sonra Hipokrat, Aristoteles, Plutarkhos ve Galen tarafından kullanılmıştır (25). Sepsisin patofizyolojisi ve sebebinin aydınlatılması ise 1914 yılında Schottmüller'in "kan dolaşımına mikrobiyal invazyon olmasının belirtileri" tanımıyla mümkün olmuştur (26).

Sepsis, enfeksiyöz etkene karşı sistemik ve şiddetli bir yanıttır (27). İnflamatuvar ve homeostatik dengede bozulma sonucunda, hafif trombositopeniden ağır dissemine intravasküler koagülasyon tablosuna kadar geniş bir spektrumda bir koagülopati görülebilir. İlginç bir şekilde, sepsisin başlangıçtaki proinflamatuvar durumunu, genellikle uzun süreli bir immünosupresyon durumu takip eder. Eşlik eden hipoperfüzyon sonucu doku hipoksisi gelişir ve uç organ hasarları görülür (28, 29).

2002 yılında European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), the International Sepsis Forum (ISF), ve the Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından “Surviving Sepsis Campaign” (SSC) adıyla sepsisle mücadele kampanyası başlatılmıştır. Kampanyanın amacı, klinik çalışmalardan elde edilen bilgilerin hasta başı uygulanmasını kolaylaştıran kanıta dayalı kılavuzların geliştirilmesi, böylelikle şiddetli sepsis ve septik şoktan kaynaklanan göreceli ölüm riskinde azalma sağlanmasıdır (30). Halen klinik uygulamalarda SSC'nin 2016 yılında yayınladığı son sepsis rehberi sepsis tanı ve tedavisinde birincil kaynak olarak kullanılmaktadır. Yatak başında quick-Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) skorunun 2 puan ve üzeri olarak hesaplanması (Tablo 2.1) sepsis şüphesini doğurur. Aşık enfeksiyon odağının olmasıyla birlikte Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorunda 2 puan artış olması (tablo 2.2) ile sepsis tanısı konulur (31).

SSC kılavuzlarına göre sepsisli hasta yönetiminde göre ana ilkeler:

1. Sepsiste enfeksiyon kontrolünün sağlanması,
2. Ampirik antibiyotik uygulamasının erken başlanması ve uygunluğunun sağlanması,
3. Gerekğinde de-eskalasyonun yapılması.

Septik şok, sepsisle birlikte yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen düzelmeyen hipotansiyon (ortalama arteriyel basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg tutabilmek için vazopressör tedavisi gerektiren kalıcı hipotansiyon) ve kan laktat düzeyinin ≥ 2 mmol/L olması ile karakterize klinik tablodur. (31). Tüm yoğun bakım yatışları içinde septik şok oranı %8,3-10,4 arasındır, mortalitesi ise %37,3'tür (32). Bu nedenle sepsis ve septik şokta mortaliteyi azaltmak üzere SSC kılavuzları, uygun antibiyotik tedavisinin ilk 1 saatte başlanması gerektiğini savunmaktadır (33).

TABLO 2.1. qSOFA (Quick SOFA) kriterleri:

PARAMETRE	PUAN
Solunum sayısı ≥ 22 /dk	1
Metal durumunda değişiklik	1
Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg	1

Tablo 2.2. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score (Sepsis related) Kriterleri:

SİSTEM	SKOR				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FIO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) solunum desteęiyle	<100 (13.3) solunum desteęiyle
Koagülasyon Trombosit, x10 ³ /µL	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB \geq 70 mmHg	OAB < 70 mmHg	¹ Dopamin <5 veya dobutamin (herhangi bir doz)	¹ Dopamin 5.1- 15 veya epinefrin \leq 0.1 veya norepinefrin \leq 1.0	¹ Dopamin >15 veya epinefrin > 0.1 veya norepinefrin >1.0
SSS 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
İdrar miktarı, mL/gün				<500	<200

FIO₂: inspire edilen oksijen fraksiyonu, OAB: Ortalama arteryel basınç, SSS: santral sinir sistemi,

¹En az 1 saat süreyle mg/kg/dk dozu

2.3. Ventilatör İlişkili Pnömoni

Hastane kökenli pnömoni (HKP), hastaneye yatıştan en az 48 saat sonra meydana gelen akciğer parankimi enfeksiyonu olarak tanımlanır. En az 48 saat mekanik ventilasyon uygulanan hastada pnömoni gelişirse bu durum ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) olarak adlandırılır (34, 35). VİP, yoğun bakım ünitesi hastalarında

hastane enfeksiyonunun önde gelen nedenlerinden biridir (36). İleri yaş, uzamış entübasyon, beslenme tüpü ile beslenme, yaşa bağlı nöromusküler fonksiyonel kapasitede azalma VİP için bilinen risk faktörleridir. Ayrıca yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, transplantasyon ve romatolojik hastalıkların yönetiminde immün sistemi baskılayıcı tedavilerin kullanımıyla bakteriyel enfeksiyonlar daha da yaygınlaşmaktadır. Nüfus yaşlandıkça ve komorbiditeleri, ciddi hastalıkları olan hastaların sağ kalımı arttıkça, çok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyon oranları artış göstermektedir (37). Çoğu çalışma, VİP'in genellikle *Enterobacteriaceae* (%25), *Staphylococcus aureus* (%20), *Pseudomonas aeruginosa* (%20), *Haemophilus influenzae* (%10) ve streptokoklara bağlı olduğunu göstermiştir (38). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve 7 günden fazla mekanik ventilasyon, ÇİD patojenlerin neden olduğu VİP için bağımsız risk faktörleridir (39).

VİP, genellikle alt solunum yolunun mikrobiyal invazyonundan kaynaklanır (40). Siliyer hareket ve mukus tabakası gibi doğal bariyerler entübe hastalarda inhibe olabilir. Bu durum, patojenler için bir rezervuar görevi gören biyofilm tabakanın gelişmesi için bir zemin hazırlar. Yatan hastada stres ülseri profilaksisi için proton pompası inhibitörlerine ve histamin tip 2 reseptör antagonistlerinin kullanımı üst gastrointestinal sistemin kolonizasyonunu kolaylaştırır ve bakteriyel aşırı çoğalma olabilir. Ayrıca sedatize ve sırt üstü yatan bir hastada aspirasyon riski yüksektir (41). VİP daha nadir olarak hematogen yolla da gelişebilir (42).

VİP'in tanısı zor olabilir. Klinik, radyografik ve mikrobiyolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Entübasyon süresi uzadıkça VİP olasılığı artmaktadır. Ateş, oskültasyon bulgularında değişiklik, direkt grafide infiltrasyon artışı ve oksijen ihtiyacının artması, ventilasyon parametrelerinde bozulma durumunda VİP'den şüphelenilmelidir (43).

2.4. Yoğun Bakım Hastasında Antibiyotik Kullanımının Özellikleri ve Sık Kullanılan Antibiyotikler:

Sepsis ve VİP'in yönetimi, önlenmesi ve tedavisi diğer enfeksiyöz tablolara nazaran zordur ve bu durum morbidite ve mortalitenin ciddi bir şekilde artmasına neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar, standart dozaj rejimleri uygulandığında, özellikle tedavisi zor patojenlerle uğraşırken, kritik hastalarda sub-terapötik antibiyotik

konsantrasyonları elde edildiğini göstermiştir (44, 45). Kritik hastalarda farmakokinetik/farmakodinamik hedeflere ulaşmak için, standart dozlardan daha yüksek dozlar gerekebilir. Bu nedenle, zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler (örn., beta-laktamlar) için geleneksel aralıklı bolus dozlarının aksine, yükleme dozlarıyla sürekli veya uzamış infüzyonlar tercih edilmelidir. Etkisi konsantrasyon bağımlı antibiyotiklerde ise (örn., aminoglikozidler), yüksek antibiyotik konsantrasyonları elde etmek için günde bir kez dozlama artık standart olarak kabul edilmektedir (46). Özellikle yenidoğan, pediatri ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar, gebeler, obez, zayıf, yaşlı hastalar gibi farmakokinetik varyasyon gösteren hastalarda kişiye özel tedavi yaklaşımları gerekebilmektedir (47). Kronik böbrek yetmezliğinde antibiyotik dozlarıyla ilgili öneriler olmakla birlikte akut renal hasarda aynı kriterlerin uygulanıp uygulanmayacağı tartışmalıdır. Bu yüzden kritik hastalarda bazı antibiyotiklerde rutin terapötik doz izlemine ihtiyaç vardır (48).

Mikrobiyolojik test sonuçlarının geç raporlanabilmesi nedeniyle antibiyotikler sıklıkla ampirik olarak başlanmaktadır. Kritik hastada başlangıç tedavisinin olası patojenleri kapsaması ve bu patojenlerin kullanılan antibiyotiğe duyarlı olması gerekir. Yoğun bakım ünitesine yatan hastanın kendi florası kısa süre içinde (ortalama 3 gün) kaybolur, daha dirençli olan yoğun bakım ünitesinin bakterileri yerleşir ve bu süreden sonra gelişen enfeksiyonların tedavisinde o ünitenin mikrobiyal “florası” ve duyarlılık durumu dikkate alınmalıdır. Hastane enfeksiyonlarının tedavisinde genellikle geniş spektrumlu ajanlar kullanılır ve uluslararası kılavuzlarda da öneriler direnç durumu dikkate alınarak yapılır (49). Tek bir hastanenin farklı birimlerindeki bakterilerin dağılımı ve direnç durumu bile farklıdır. Bu farklılık durağan olmayıp zaman içinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanma derecesi ve kullanılan antimikrobiyallere göre değişiklik gösterir. Tedavi için uygun antibiyotiği seçerken hastanın konakçı olarak özelliklerinin yanı sıra, güncel direnç durumu göz önünde tutulmalıdır. Bu da aktif bir sürveyansı, bilgi birikimini ve paylaşımını gerektirir.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerindeki yoğun bakımlarda çok ilaç dirençli patojenlere sık rastlanmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavide sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin sayısı bir elin parmaklarını geçmemektedir. Bunların başında piperasilin-tazobaktam, meropenem/ertapenem, teikoplanin/vankomisin, kolistin ve aminoglikozidler gelmektedir. Bu ilaçlar ciddi bir

istenmeyen etki profili taşır. Örneğin, piperasilin-tazobaktam ile trombositopeni ve nefrotoksisite gelişebilir, sepsis b ağılkoagülopati tablosunda bu istenmeyen yan etki ağırlaşp hastayı kanama riski ile baş başa bırakabilir (50). Karbapenemler dahil çok ilaca dirençli gram-negatif bakterilerle gelişen kan dolaşımı enfeksiyonu ve pnömoni tedavisinde sıklıkla kullanılan kolistin, bilinen en nefrotoksik ajanlardan biridir (51). Kolistin nefrotoksisitesinin risk faktörlerinin başında kolistin tedavisinin dozu ve süresi, diğer nefrotoksik ilaçların birlikte uygulanması ve yaş, cinsiyet, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, altta yatan hastalığın şiddeti gibi hasta ile ilişkili faktörler gelir (51). Yoğun bakım hastalarında sık rastlanan ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen durumlarla (diüretik tedavisi, hipotansiyon- şok tablosu, vb.) birleştirildiğinde bu ilacın nefrotoksik etkisi kümülatif şekilde artmaktadır (52).

Antibiyotik tedavisinin uygun sürede, uygun miktarda, doğru endikasyonda verilmesi gerekmektedir. Özel hasta gruplarında (kronik böbrek yetmezliği, pediatrik yaş grubu, kaşektik ya da normalden daha kilolu olan hastalar, vb.) uygun dozlama yapılmalı, istenmeyen etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimleri yakından izlenmelidir (53).

2.5. Antibiyotik yönetim programı (AYP)

Antibiyotik yönetim programı (AYP) uygulaması ilk kez 1970 yılında McGowan ve Finland tarafından ortaya konulmuştur (54). AYP, antibiyotik ile ilişkili istenmeyen olayları ve direnç gelişimini en aza indirmek ve tedaviden en iyi sonucun elde edilmesini sağlamak için antibiyotiklerin kullanımının optimize edilmesi olarak tanımlanabilir (55). Bu uygulamada amaç, var olan kaynakların akılcı kullanımının planlanması, antibiyotiklerin gelecekteki etkinliğinin korunması, tedavinin geliştirilmesi ve maliyet planlamasıdır (55).

2.5.1. AYP uygulamalarının amaçları

- a. Antibiyoterapinin optimize edilmesi,
- b. Enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbidite oranını azaltılması,
- c. Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların ve *C. difficile* oranının azaltılması: *C. difficile* seçilimine neden olacak antibiyotiklerin (klindamisin, beta-laktam, siprofloksasin,vb.) kullanımının mümkün olduğunca azaltılması, mümkünse başka seçeneklerin (tigesiklin, doksisisiklin,vb.) kullanılması (56).
- d. Gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi,

- e. Mevcut kaynakların akılcı kullanımının planlanması,
- f. Antibiyotiklerin gelecekteki etkinliğinin korunması,
- g. Tedavilerin geliştirilmesi,
- h. Maliyet planlaması,
- 1. Kollateral hasarın azaltılması.

2.5.2. AYP uygulamasının yöntemleri:

1. Antibiyotik kullanımının sınırlandırılması: Antibiyotik isteminin belirli bir süre sonunda otomatik olarak durdurulması, bazı antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması (örn. enfeksiyon hastalıkları hekiminin onayının istenmesi), mikrobiyoloji laboratuvarının antibiyotik duyarlılık bildiriminde seçici davranması doğrudan veya dolaylı olarak antibiyotik kullanımını etkiler. Özellikle geniş spektrumlu antimikrobiallerin daha az kullanımı, daha az *C. difficile* enfeksiyonuna, daha az bağırsak mikrobiyotası bozukluğuna, daha az çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonuna ve sonuçta bu antibiyotiklerin korunmasına neden olacaktır (48).

2. Antibiyotiklerin dönüşümlü kullanımı: Bu yöntemle belirli bir antibiyotik sınıfının bir süre kullanılmaması sonucunda o sınıfa karşı bakteri direncinin azaltılması hedeflenir. Buradaki önemli sorun, o antibiyotiğin yeniden kullanılmasıyla direncin kısa sürede yeniden artmasıdır. Öte yandan, bazı direnç mekanizmaları başka tür antibiyotikler tarafından indüklenebilir. Örneğin, anti-anaerobik ajanlar ve sefalosporinler vankomisin dirençli enterokokların (57, 58), siprofloksasin kullanımı ise imipeneme dirençli *P. aeruginosa*'nın seçilmesine katkıda bulunabilir (59). Bir diğer sorun, farklı antibiyotik sınıfları tarafından seçilen direnç mekanizmalarının çoğunun spesifik değil, genel detoksifikasyon mekanizmalarını (pompa aktivasyonları, porinlerdeki azalmalar) aktive etmesidir. Bu nedenle dönüşümlü antibiyotik kullanımı sayesinde mevcut antibiyotiğe ve sırayla verilecek diğer antibiyotiklere karşı direnç gelişimi indüklenebilir (53). Bütün bu sakıncaları nedeniyle bu yaklaşım yaygın kullanılan bir yöntem değildir.

3. Prospektif müdahale ve geribildirim: AYP ekibi tarafından doz ve süre optimizasyonu, istenmeyen etki izlemi açısından düzenli olarak prospektif müdahale ve geri bildirim yapılmasıdır.

4.De-eskalasyon: Tanım olarak, başlangıç tedavisinde verilen geniş spektrumlu antibiyoterapinin mikrobiyolojik sonuçlara göre en yüksek fayda ve en az direnç gelişimi amacıyla daha dar spektrumlu bir tedaviyle değiştirilmesidir (49).

- a. Uygunsa, geniş spektrumlu bir antibiyotikten daha dar spektrumlu bir antibiyotiğe geçiş,
- b. Mevcut mikroorganizma için yapılan gereksiz kombinasyonun ortadan kaldırılması,
- c. Mevcut tabloyu açıklayan non-enfeksiyöz bir nedenin saptanması halinde antibiyoterapinin durdurulması,
- d. Yeterli tedavi süresine uyulması,
- e. Antibiyotik maruziyetinin ve antibiyotik yan etkilerinin azaltılması (60) bu tanımın kapsamına girer.

Ancak patojenin üretilmediği enfeksiyon hastalıklarında de-eskalasyonun güvenli olup olmadığı ve antimikrobialerin optimal süresi belirsizdir (48).

5. Günlük “checklist” yapılması:

- a. Hastada antibiyotiklere cevap verecek bir enfeksiyon var mı?
- b. Hastaya doğru antibiyotik, doğru dozda, doğru doz aralığında ve doğru uygulama süresinde uygulanıyor mu?
- c. Tedavi için daha hedefe yönelik bir antibiyotik kullanılabilir mi?
- d. Hasta toplamda ne kadar süre antibiyotik almalıdır? (60) sorularını içeren bir liste yapılmalı ve bu liste günlük olarak gözden geçirilmelidir.

6. 72. saatte tedavinin gözden geçirmesi:

- a. Bir antibiyotik planı var mı? (isim, doz, uygulama yolu, uygulama aralığı ve planlanan süre),
- b. Tanı yeniden gözden geçirildi mi?
- c. Pozitif mikrobiyolojik sonuçlar mevcutsa, de-eskalasyon mümkün mü? (60) soruları ışığında tedavi 72. saatte yeniden gözden geçirilmelidir.

7. Yerel rehberlerin hazırlanması ve uygulamaya konulması: Her hastanenin büyüklüğü, yerleşimi, direnç paterni, uygulama pratikleri, antibiyotik kullanım alışkanlığı, tam zamanlı Enfeksiyon Hastalıkları uzmanının bulunabilirliği durumu farklıdır. Bu nedenle uygulama pratiği hastaneden hastaneye, hazırlanan yerel rehberlere göre değişmelidir (56).

AYP antibiyotik alan tüm hastalar için ve her gün uygulanmalıdır (61).

2.5.3. AYP uygulamalarının güçlükleri

Bazı durumlarda kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımının yapılmasındaki zorluklar (62), polifarmasi (63), viral ve bakteriyel enfeksiyon ayrımının mutlak yapılamaması (63, 64) bu uygulamanın en sık karşılaşılan güçlüklerindedir. Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların ve *C. difficile* enfeksiyonunun kontrolü AYP'nın amaçlarından biri olmakla birlikte, bu etkenlerin ortaya çıkışındaki mekanizmaların tam bilinmemesi AYP ile kontrol edilmeleri anlamında zorluğa neden olmaktadır (65, 66).

2.6. Akut faz reaktanlarının uygun kullanımı

Yüksek prokalsitonin değerleri, şok türleri arasında ayrım yapılmasında yardımcı olamaz ancak, normal seviyedeki prokalsitonin değerleri, %95 olasılıkla etkenin bakteriyel olmadığını düşündürür. Yani normal prokalsitonin değerleri yüksek olasılıkla nedenin invaziv bir bakteriyel enfeksiyon olmadığını gösterir (67). Prokalsitoninin serum konsantrasyonu son evre böbrek hastalığı olan hastalarda veya kreatinin klerensi 15 mL/dakikadan az olanlarda artar. Yine enfekte olmayan böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz sonrası prokalsitonin seviyesi 0,5 ng/mL ve altına düşer (68). Majör travma veya cerrahi girişim sonrası ilk 24 saatte serum prokalsitonin düzeyleri artar. Bu nedenle prokalsitonin düzeylerinin yorumlanmasında olası enfeksiyon dışı nedenler de dikkate alınmalıdır. Prokalsitonin düzeylerinin izlemi, tedavi süresini kişiselleştirmenin bir yoludur. Genel öneri, prokalsitonin düzeyinin her 2-4 günde bir görülmesi ve konsantrasyonu <0.25 ng/mL olduğunda antimikrobiyal tedaviyi durdurulmasıdır (69). Prokalsitonin birçok klinik çalışmada incelenmiştir ve bu biyobelirtecin antibiyotik tedavisini güvenli bir şekilde kısaltmada yol gösterici olduğu gözlemlenmiştir (69).

C-reaktif protein (CRP) bir diğer akut faz reaktanıdır. CRP, öncelikle karaciğer hepatositlerinde sentezlenir, ancak aynı zamanda düz kas hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, lenfositler ve adipositler tarafından da sentezlenebilir. Geleneksel olarak enfeksiyon ve kardiyovasküler olayların bir belirteci olarak kullanılan CRP'nin, enflamatuar süreçlerde ve kompleman yolunda, apoptozda, fagositozda, nitrik oksit (NO) salınımı ve üretiminde enfeksiyona karşı konakçı yanıtlarında önemli roller oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. 50 mg/L ve üzeri kan CRP düzeyleri yüksek olasılıkla sepsisi düşündürür (70).

Sonuç olarak bu iki parametre ciddi enfeksiyonu olan kritik hastanın izleminde sık olarak kullanılmakta, tedavi yanıtı ve tedavinin sonlandırılmasında yararlı olmaktadır.

2.7. AYP ekibi

Antibiyotik yönetim ekibi, ilgili hasta popülasyonunun klinik yönetimi, bakteriyel epidemiyoloji ve duyarlılık kalıpları, enfeksiyonların laboratuvar tanısı, antibiyotiklerin farmakokinetiği, dozlama ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip üyelerden oluşmalıdır (71). Antibiyotik yönetim programı ekibi ideal olarak bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı, enfeksiyon hastalıkları alanında eğitilmiş bir klinik eczacı, bir klinik mikrobiyolog, bir bilgi sistemleri uzmanı, bir enfeksiyon kontrol uzmanı ve bir hastane epidemiyoloğunun katılımı ile oluşturulur Ekibin temel iki üyesi enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik eczacı olarak tanımlanmıştır. Bu üyeler enfeksiyon kontrol komitesi ve eczane ile yakın bir şekilde çalışmalı ve hastane idaresi tarafından desteklenmelidir. Antibiyotik yönetim ekibinin başarılı olmasını sağlamak için

- 1) Prospektif denetim ve geri bildirim,
- 2) Formüller kısıtlama ve kullanım öncesi onay şeklinde iki temel stratejinin kullanılması önerilmektedir. Her iki stratejinin eğitim programları ile desteklenmesi önem taşımaktadır. Yönetim programlarının etkinliği, yönetim ekibi tarafından belirlenen önlemler ve sonuç ölçütleri ile izlenmelidir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzunda, tedavi süresi, laboratuvar sonuçlarına göre tedavinin değiştirilmesi, oral tedaviye geçiş, hastanede kalış süresi, nüks oranları ve 30 günlük ölüm oranları gibi sonuç ölçütlerinin yönetim ekibinin faaliyetlerinin değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir(72).

2.8. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın önemi

Laboratuvara kabul edilen tüm örneklerin öncelik sıralaması aynı değildir. Hangi hastanın erken bildirilen kültür sonucundan en yüksek yararı göreceği iyi düşünülmeli ve buna göre öncelik verilmelidir. Öncelik listesinde şu hasta grupları yer almalıdır:

- a. Yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan hastalara ait örnekler,
- b. Transplantasyon ünitesi veya hemato-onkoloji birimlerinde izlenen immünkompromize hastalara ait örnekler,
- c. Sepsis şüphesi olan hastalar,

- d. Enfeksiyon Hastalıkları doktoru tarafından öncelikli olarak değerlendirilen hastalar (73).

İzlenebilecek bir diğer yöntem ise kritik hastalara ait örneklerin yayma ve kültür sonucunun acil bildiriminin ilgili birime telefonla yapılmasıdır. Bu bildirim Hacettepe Üniversiteleri Hastaneleri'nde ilgili laboratuvarlar tarafından "kritik değer bildirimi" adı altında yapılmaktadır. Bunun dışında mümkünse kültürler hızlı yöntemlerle (MALDI-TOF) çalışılmalı ve hızlı antibiyotik duyarlılığı bakılabilmelidir.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri İç Hastalıkları-Onkoloji, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nöroloji-İnme, Beyin Cerrahisi ve Genel Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenen, sepsis/septik şok ve VİP tanısı almış olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmada antimikrobiyal tedavi yönetim uygulamaları ilkelere prospektif olarak uygulanmış, eğitim ve aktif müdahale ve geri bildirim dönemlerinin verileri, retrospektif yatan hasta verileriyle karşılaştırılmıştır. Sepsis/septik şok ve VİP için hastanemizde geliştirilmiş kalite skorlama sistemlerine göre bu üç dönem puanlanarak değerlendirilmiş, aksayan aşamaların ortaya çıkarılarak daha sonraki bir iyileştirme program için temel oluşturması, böylelikle antimikrobiyal tedavi ve izlem kalitesinin artırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri İç Hastalıkları, Onkoloji, Genel Cerrahi, Beyin ve Sinir Cerrahisi, Nöroloji ve İnme yoğun bakım ünitelerinde sepsis/septik şok ve VİP tanısı ile izlenmekte olan hastalar ile yapıldı. Çalışma öncesinde hastanenin son 1 yıl içinde ilgili hastalıklarda etken olarak izole edilen mikroorganizmalar ve direnç kalıplarına göre yerel tanı, tedavi ve takip kılavuzları oluşturuldu ve hastanenin bilgi işlem sistemi Nucleus®'a eklendi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri,
- İlgili yoğun bakım ünitelerinde yatan ve yoğun bakımda yatarken sepsis/septik şok ya da VİP tanısı almış hastalar
- İlgili yoğun bakımlarda yatarken sepsis/septik şok veya VİP tanısıyla antibiyoterapi başlanan hastalar

Çalışmaya dahil edilip antibiyotik tedavisi sona eren hastalar, tedavi süresi tamamlandıktan 15 gün sonrasındaki izleminde yeniden antibiyotik kullanımı söz konusu olduğunda çalışmaya yeni bir hasta olarak dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

İnfektif endokardit, osteomyelit, protez enfeksiyonu, fungal pnömoni, fungemi, Lejyoner Hastalığı tanısı almış olan hastalar normalden uzun süreli antibiyoterapi gereksinimi olabileceğinden, bu çalışmadan dışlandı.

3.2. Çalışma Protokolü

3.2.1 Çalışma Dönemleri

Çalışma 3 dönem olarak tasarlandı:

1.dönem: Hastane kılavuzlarının henüz yayınlanmadığı ve müdahalenin olmadığı 2017 ve 2018 yıllarında toplam 50 sepsis/septik şok ve VİP epizodu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane Bilgi-İşlem Birimi'nden 2017 ve 2018 yıllarında İç Hastalıkları-Onkoloji, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nöroloji-İnme, Genel cerrahi ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatarak izlenmiş ve ICD-10'a göre J20-21-22-85, J13-14-15-16-17-18, A41 tanıları sisteme girilmiş olan (pnömoni ve sepsis) hastaların listesi alınarak hastane kayıtları tek tek değerlendirildi. Tanısı konulan ve tedavisi ilk kez ilgili yoğun bakım ünitesinde başlanan sepsis/septik

şok hastaları ile pnömoni tanısını ve tedavisini ilgili yoğun bakım ünitesinde alan, VİP tanı kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların verileri hastane veri tabanından toplandı. Hastalar tedavi başlanan ilk gün, 72. saat, optimal tedavi süresi sonunda ve tedavinin tamamlandığı gün için retrospektif olarak değerlendirildi.

2. dönem: Tanı ve tedaviyi standardize edebilmek için bu dönemde tanı tedavi ve takip algoritmaları geliştirildi, Nucleus® sistemine yüklendi. Hastaların bu kılavuzlar eşliğinde tedavi ve takip edilmesi teşvik edildi. Bu dönemde AYP ekibi tarafından hasta izlemine doğrudan bir müdahale olmadan, sepsis/septik şok ve VİP tanısı alan toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar tedavinin ilk günü, 72. saati, optimal tedavi süresi sonunda ve tedavinin tamamlandığı gün değerlendirildi. Bakım kalitesi ve tedavi uygunluğu ile ilgili skorlama sistemi ile gözden geçirildi.

İkinci dönemin sonlanmasıyla birlikte 1. ve 2. dönemlerdeki verilerin analizi yapıldı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda ve İç Hastalıkları-Onkoloji ve Anesteziyoloji-Reanimasyon Yoğun Bakım Bölümü'nde görevli tüm hekimler ile birer kez olmak üzere toplamda iki kez toplantı yapıldı. Bu toplantılarda çalışma başlangıcından itibaren toplanan veriler ile ilgili geri bildirimde bulunuldu ve antibiyotik tedavisi ve uygun antibiyotik konularında antibiyotik yönetim ekibi tarafından bilgilendirme yapıldı.

3. dönem: Toplam 50 hasta alınan bu dönemde hastaların izleminde AYP ekibinin gerektiğinde müdahalesi oldu. Yoğun bakım ünitelerinde sepsis/septik şok veya VİP şüphesi olan hastalar günlük olarak antibiyotik yönetim ekibi tarafından takip edildi. İkinci dönemde olduğu gibi tanıdan şüphelenip gerekli tetkiklerin istenmesinden antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen süre ve aradaki tüm aşamalar kaydedildi. Antibiyotik alan hastalar hafta içi günlük takip edildi ve bakteriyel enfeksiyon yönetimi kalitesini artırmaya yönelik olarak antibiyotik tedavisi ile ilgili sorunlar saptanarak (doz, uygulama süresi, istenmeyen etkilerin izlenmesi, ilaç-ilaç etkileşimi, v.d.) çözümüne yönelik ilgili hekimlere antibiyotik yönetim ekibi tarafından gerçek zamanlı önerilerde bulunuldu. Bu öneriler hastayı takip eden hekime sözel olarak ve Nucleus® veri tabanına "Enfeksiyon Hastalıkları Yan Dal Vizit Notu" şeklinde iletildi. Benzer şekilde bu aşamada da hastaların antibiyotik tedavi süreleri sona erdiğinde veriler toplandı ve bakım kalitesi ve tedavi uygunluğu ilgili skorlama sistemi ile değerlendirildi. Antibiyotik tedavisi ve taburculuk sonrasında, hastane veri

tabanı kullanılarak 30 gün sonrasında enfeksiyon kaynaklı yeniden yatış durumları sorgulandı.

Hasta Bilgileri:

Hasta demografikleri [yaş, cinsiyet, var olan diğer hastalıklar ve çok ilaca dirençli enfeksiyon risk faktörlerinin varlığı (7 günden uzun mekanik ventilasyon, son 3 ay içinde 3 günden fazla geniş spektrumlu antibiyotik alma öyküsü, son 1 ayda 3 günden uzun hastanede yatma öyküsü, çok ilaca dirençli bakteri ile kolonizasyon, yoğun bakım ünitesi şartlarında 72 saatten uzun süreli yatış, son 1 ay içinde immünesüpresif tedavi alma öyküsü, VİP atağı öncesinde çok ilaca dirençli bakteri ile kolonize olduğu bilinen hasta ile aynı odada kalma öyküsü, renal replasman tedavisi almak) mevcut enfeksiyöz hastalık (antibiyotik endikasyonu, kültür ve duyarlılık testi sonuçları), antibiyotik (ilaç, dozaj, uygulama yolu ve tedavi başlanma ve sonlandırma tarihleri, yan etkiler) hakkındaki bilgiler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edildi.

Antibiyoterapi Uygunluğunun Değerlendirmesi:

Antibiyoterapinin uygunluğu sepsis ve VİP için daha önceden tarafımızca oluşturulmuş skorlama sistemleri ile değerlendirildi (Şekil-3.6. ve Şekil-3.10.). Saptanan eksiklikler veya ilaç ilişkili sorunlarla ilgili öneriler antibiyotik yönetim ekibi tarafından hastadan sorumlu hekimlere iletildi. VİP ve sepsis tedavi uygunluğu kalite indikatörleri seçilen antibiotiğin uygunluğu, etkililiği ve güvenliğe dayalı olarak doğru endikasyon, optimal seçim, doğru dozaj, doğru uygulama yolu, mikrobiyolojik sonuçlara göre doğru tedavi ve uygun tedavi süresi gibi maddelerin her birini değerlendirmek için oluşturuldu.

3.3. Verilerin Toplanması:

Veriler bu çalışma için hazırlanmış Microsoft Excel® veri tabanında toplandı. Verilerin elde edilmesinde hastane genelinde hastaların tüm verilerinin işlenmesi, tetkik ve ilaç istemlerinin yapılması ve verilerin kaydedilmesi için kullanılan hastane bilgisayar yazılımı (Nucleus®) ve hasta yazılı dosyalarından yararlanıldı. Hastalar antibiyotik tedavisi aldıkları dönem boyunca izlendi ve değerlendirildi. Bu değerlendirmeler ilk gün, 72. saat, optimal tedavi süresi sonunda ve tedavinin tamamlandığı gün yapıldı.

Veri Tabanında Toplanan Hasta Bilgileri (Sepsis/Septik Şok):

1. Hastanın komorbiditeleri: Hastaların komorbiditeleri sayısal olarak kaydedildi.
2. Konsültasyon isteme tarih ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
3. Sözlü ya da yazılı öneri verilme tarihi ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
4. Önerilen antibiyotik(ler)in jenerik adları
5. Mikrobiyolojik tetkiklerin gönderilme saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
Hastaya önerilen antibiyoterapi uygulanmadan 2 saat öncesine kadar alınmış kan ve idrar kültürü, 4 saat öncesine kadar alınmış tam idrar tetkili, 24 saat öncesine kadar alınmış olan DTA kültürleri “gönderildi” olarak kabul edildi.
6. Antibiyotiğin istem edilme tarih ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
7. Antibiyotiğin sistemde Enfeksiyon Hastalıkları doktoru tarafından onaylandığı tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
8. Önerilen tedavinin sisteme not olarak eklendiği tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
9. Antibiyotiğin ilk dozunun hemşire tarafından hastaya uygulandığı tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
10. Tanı anında SOFA skoru hesaplanıp hesaplanmadığı ve hesaplandıysa tarih ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
11. Kan laktat düzeyi gönderilip gönderilmediği: Tedavi başlangıcından maksimum 4 saat öncesine kadar gönderilmiş olan kan laktat düzeyleri “gönderildi” olarak kaydedildi.
12. Tanı anında ortalama arteriyel basınç ölçümü yapıp yapılmadığı,
13. Tanı anında iki set kan kültürü alınıp alınmadığı: Tedaviden maksimum 2 saat önce olmak üzere, tedavi başlangıcına kadar alınan kültürler “gönderildi” olarak kabul edildi. Santral kateteri olan hastalardan bir set kan ve bir set kateterden kültür gönderilen hastalar ve santral venöz kateteri olmayan; periferden iki set kan kültürü alınan hastalar “gönderildi” olarak kaydedildi.
14. Odağa yönelik uygun örnek alınıp alınmadığı (kan, idrar, balgam, DTA, dren yeri olan hastalar için dren püvy kültürü, vb.)
15. Antibiyotik öncesi CRP-prokalsitonin gönderilip gönderilmediği: Tanı anından maksimum 2 saat önce ve tedavi anına kadar olan sürede gönderilmiş tetkikleri olan hastaların bilgileri “gönderildi” olarak kaydedildi.

16. 1 saatten kısa sürede antibiyotik tedavisinin başlanıp başlanmadığı,
17. Ampirik tedavinin yerel kılavuza uygun olup olmadığı,
18. Tedavinin uygun doz-uygun doz aralığında verilip verilmediği,
19. Tedavinin uygun infüzyon süresinde verilip verilmediği: Beta-laktam antibiyotikler için 2 ve 3 saatlik infüzyon süresi esas alındı.
20. Tedavi boyunca gelişebilecek olası yan etkiler için izlem yapılıp yapılmadığı, önlem alınıp alınmadığı,
21. Tedavi süresince tedavi yanıt izleminin yapılıp yapılmadığı,
22. Tedavinin 72. saatinde (hastanın mevcut klinik durumuna ve eldeki kültür sonuçlarına göre) mümkünse de-eskalasyon veya gerekiyorsa eskalasyon yapılıp yapılmadığı,
23. Tedavinin mümkünse (tedavi yanıt izlemine göre ve hastanın klinik bulguları izin veriyorsa) 7-10. günde kesilip kesilmediği,
24. Kalite skorum puanı (yerel kılavuzdaki skorum sistemine göre toplam puanın 24 puan üzerinden hesaplanması),
25. 14 günlük mortalite: Tedavi başlangıcından itibaren ilk 14 gün içindeki mortalite,
26. 30 günlük mortalite: Tedavi başlangıcından itibaren ilk 30 gün içindeki mortalite,
27. Toplam yatış süresi: Tedavi başlangıcından itibaren hastanedeki toplam yatış süresi,
28. Toplam yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi: Tedavi başlangıcından itibaren yoğun bakım ünitesindeki toplam yatış süresi,
29. Tedavi sonunda *Candida* kolonizasyonunun gelişip gelişmediği (1 ay içinde kültürlerinde *Candida* spp. izole edilen ve eski kültürlerinde ilgili mikroorganizma bulunmayan hastalar kayıt altına alındı),
30. Tedavi sonunda, çok ilaca dirençli bakteri izole edilen hastalar (1 ay içinde kültürlerinde 3 ayrı sınıftan en az 1'er antibiyotiğe dirençli bir bakteri izole edilen ve eski kültürlerinde ilgili mikroorganizma bulunmayan hastalar),
31. *C. difficile* enfeksiyonu gelişip gelişmediği (antibiyotik tedavisi sonrası en geç 1. ayda gaita *difficile* PCR tetkik sonucu pozitif olan hastalar),
32. Hastanın yoğun bakımdan servise devrolup olmadığı,
33. Servise geçen hastanın yeniden yoğun bakım ünitesine devrolup olmadığı,
34. Hasta eğer taburcu edildiyse 1 ay içinde yeniden hastaneye yatırılıp yatırılmadığı,
35. Tedavi tamamlandıktan sonra 15 gün içinde yeniden aynı enfeksiyon gelişip gelişmediği,

36. Sonuç (Eksitus ya da taburculuk).

Veri Tabanında Toplanan Hasta bilgileri (VİP):

1. Hastanın komorbiditeleri: Komorbiditeler sayı olarak kaydedildi.
2. Konsültasyon isteme tarih ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
3. Sözlü ya da yazılı öneri verilme tarihi ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
4. Önerilen antibiyotik(ler)
5. Mikrobiyolojik tetkiklerin gönderilme saati: 24 saat öncesine kadar alınmış olan derin trakeal aspirat (DTA) kültürleri “gönderildi” olarak kabul edildi.
6. Antibiyotiğin istem tarih ve saati: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
7. Antibiyotiğin sistemden Enfeksiyon Hastalıkları doktoru tarafından onaylandığı tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
8. Önerilen tedavinin sisteme not olarak eklendiği tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
9. Antibiyotiğin ilk dozunun hemşire tarafından hastaya uygulandığı tarih ve saat: gg.aa.yyyy ss:dd olarak kaydedildi.
10. Tanı anında SOFA skoru hesaplanıp hesaplanmadığı,
11. İnvaziv mekanik ventilasyonun başlama tarihi ile VİP tanısı konulan gün arasındaki süre: gg olarak kaydedildi.
12. VİP gelişen tarih ile son akciğer grafisi arasındaki süre: gg olarak kaydedildi.
13. VİP tanısının klinik tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığı,
14. VİP tanısının radyolojik tanı kriterlerini karşılayıp karşılamadığı,
15. Antibiyotik tedavisi öncesi Gram boyama için solunum yolu örneği alınıp alınmadığı,
16. Antibiyotik tedavisi öncesi kültür için solunum yolu örneği alınıp alınmadığı,
17. Gerekli olmadığı halde hastadan solunum yolu bakteriyel paneli gönderilip gönderilmediği,
18. İnfluenza mevsiminde solunum yolu viral panelinin gönderilip gönderilmediği,
19. Antibiyotik öncesi CRP- prokalsitonin gönderilip gönderilmediği (tanı anından maksimum 2 saat önce ve tedavi anına kadar olan sürede),
20. Ampirik tedavinin yerel kılavuza uygun olup olmadığı,
21. Tedavinin uygun doz-uygun doz aralığında verilir verilmediği,
22. Tedavinin uygun infüzyon süresinde verilir verilmediği (Beta-laktam antibiyotikler için 3 saatlik infüzyon süresi esas alındı),

23. Tedavi boyunca gelişebilecek olası yan etkiler için izlem yapılıp yapılmadığı, önlem alınıp alınmadığı,
24. Tedavi süresince tedavi yanıt izleminin yapılıp yapılmadığı,
25. Alternatif tedavi olduğu halde tedavide kinolon tercih edilip edilmediği,
26. Tedavinin 72. saatinde mümkünse (hastanın mevcut klinik durumuna ve eldeki kültür sonuçlarına göre) de-eskalasyon veya gerekiyorsa eskalasyon yapılıp yapılmadığı,
27. Tedavinin mümkünse (tedavi yanıt izlemine göre ve hastanın klinik bulguları izin veriyorsa) 7. günde kesilip kesilmediği,
28. Kalite skorumla puanı (yerel kılavuzdaki skorumla sistemine göre toplam puanın 16 puan üzerinden hesaplanması),
29. 14 günlük mortalite: Tedavi başlangıcından itibaren ilk 14 gün içindeki mortalite,
30. 30 günlük mortalite: Tedavi başlangıcından itibaren ilk 30 gün içindeki mortalite,
31. Toplam yatış süresi: Tedavi başlangıcından itibaren hastanedeki toplam yatış süresi,
32. Toplam yoğun bakım ünitesindeki yatış süresi: Tedavi başlangıcından itibaren yoğun bakım ünitesindeki toplam yatış süresi,
33. Tedavi sonunda *Candida* kolonizasyonunun gelişip gelişmediği (1 ay içinde kültürlerinde *Candida* spp. izole edilen ve eski kültürlerinde ilgili mikroorganizma bulunmayan hastalar kayıt altına alındı),
34. Tedavi sonunda, çok ilaca dirençli bakteri izole edilen hastalar (1 ay içinde kültürlerinde 3 ayrı sınıftan en az 1'er antibiyotiğe dirençli bir bakteri izole edilen ve eski kültürlerinde ilgili mikroorganizma bulunmayan hastalar),
35. *C. difficile* enfeksiyonu gelişip gelişmediği (antibiyotik tedavisi sonrası en geç 1. ayda gaita *difficile* PCR tetkik sonucu pozitif olan hastalar),
36. Hastanın yoğun bakımdan servise devrolup olmadığı,
37. Servise geçen hastanın yeniden doğum bakım ünitesine devrolup olmadığı,
38. Hasta eğer taburcu edildiyse 1 ay içinde yeniden hastaneye yatırılıp yatırılmadığı,
39. Tedavi tamamlandıktan 15 gün içinde ikinci atak gelişip gelişmediği,
40. Sonuç (Eksitus ya da taburculuk).

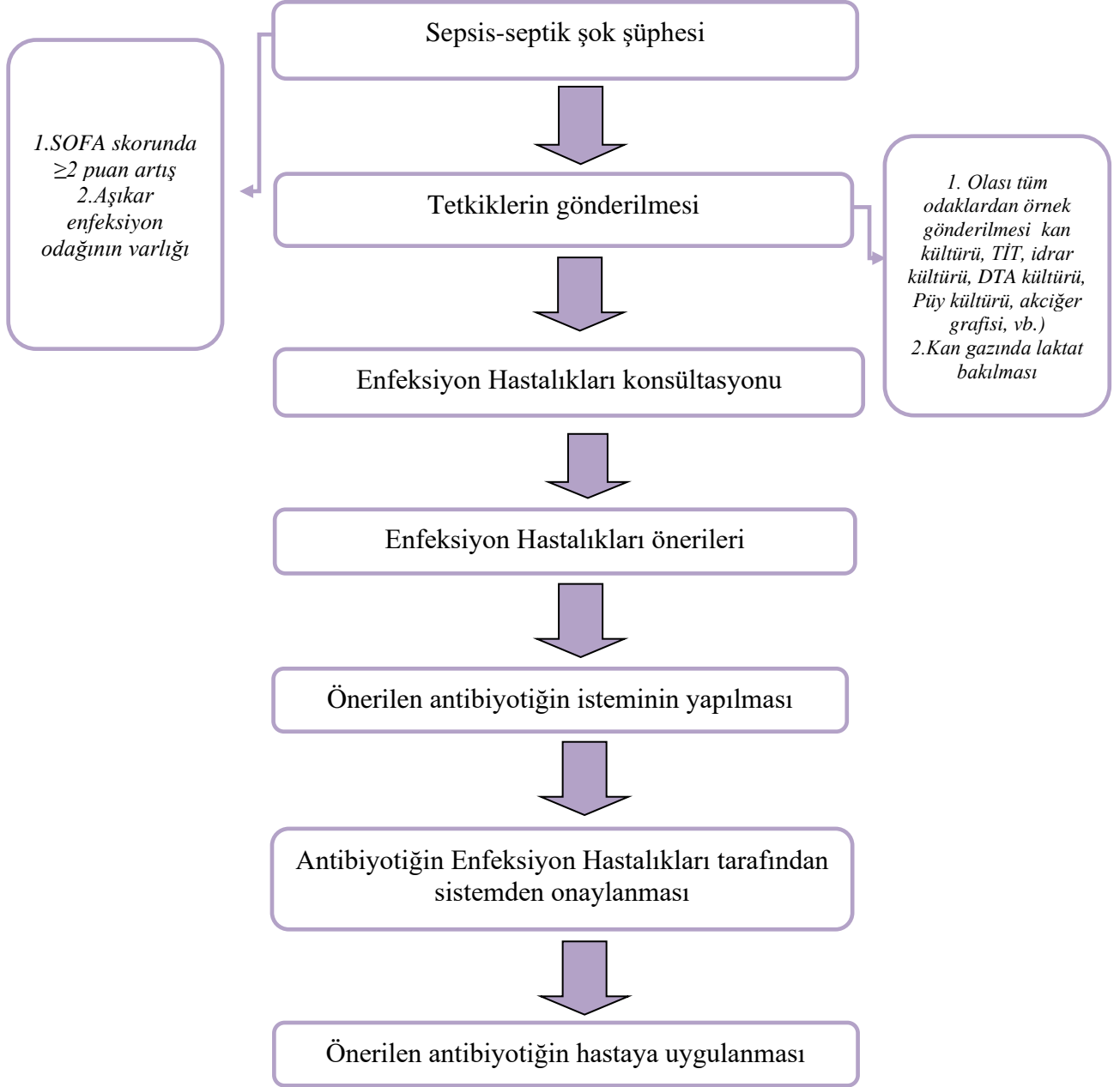
3.4. İstatistiksel analiz:

Elde edilen sonuçlar IBM SPSS Statistics for MacOS, version 27.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve yüzde olarak verildi. Kategorik

değişkenlerin incelenmesinde Pearson-Ki kare testi ve Fisher Freman Halton testi; sürekli değişkenlerin incelenmesinde Mann Whitney U testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

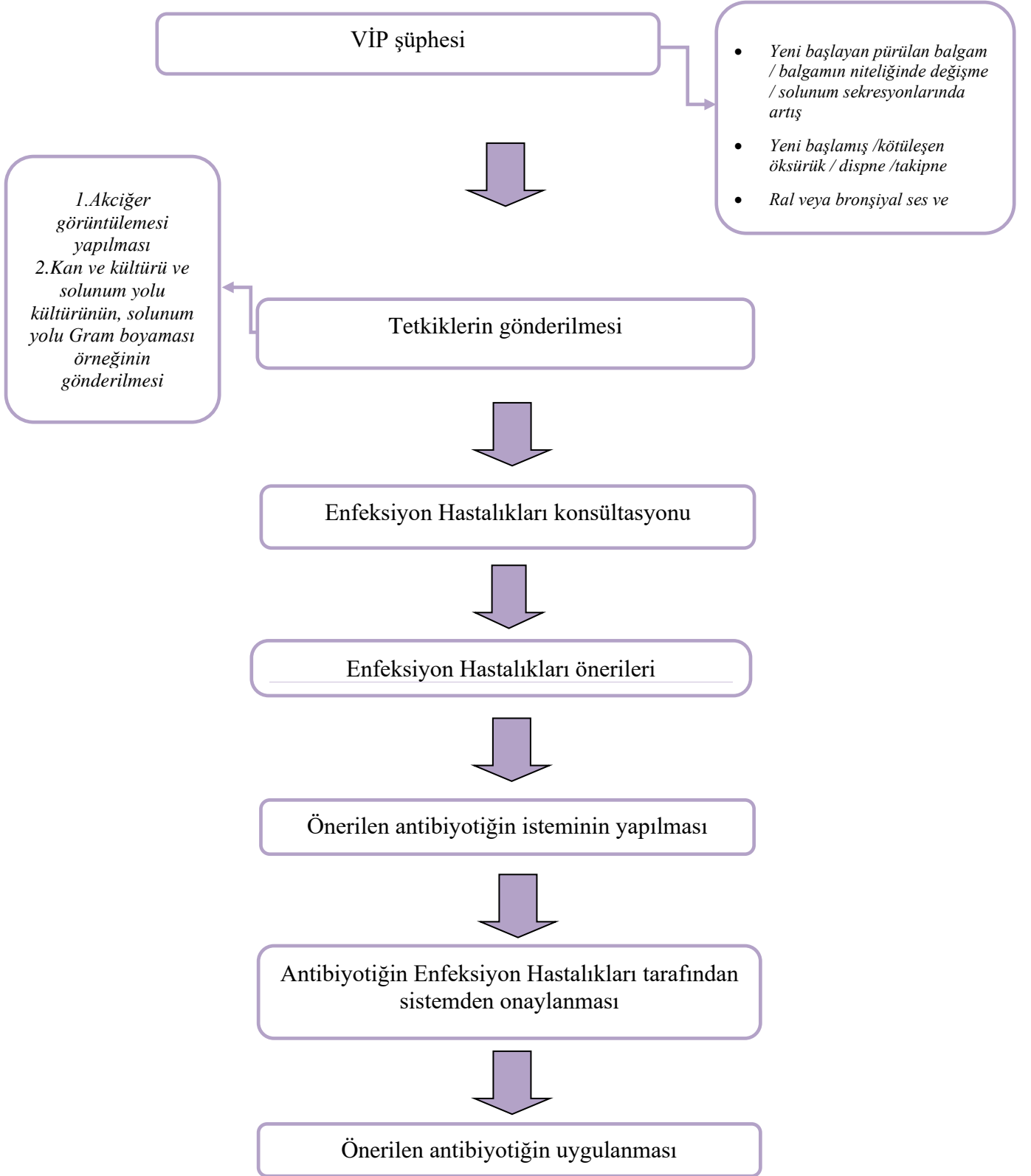
3.5. Sepsis/Septik Şok Yoğun Bakım Değerlendirme Süreci:

3.5.1. Sepsis Şüphesinde Yaklaşım:



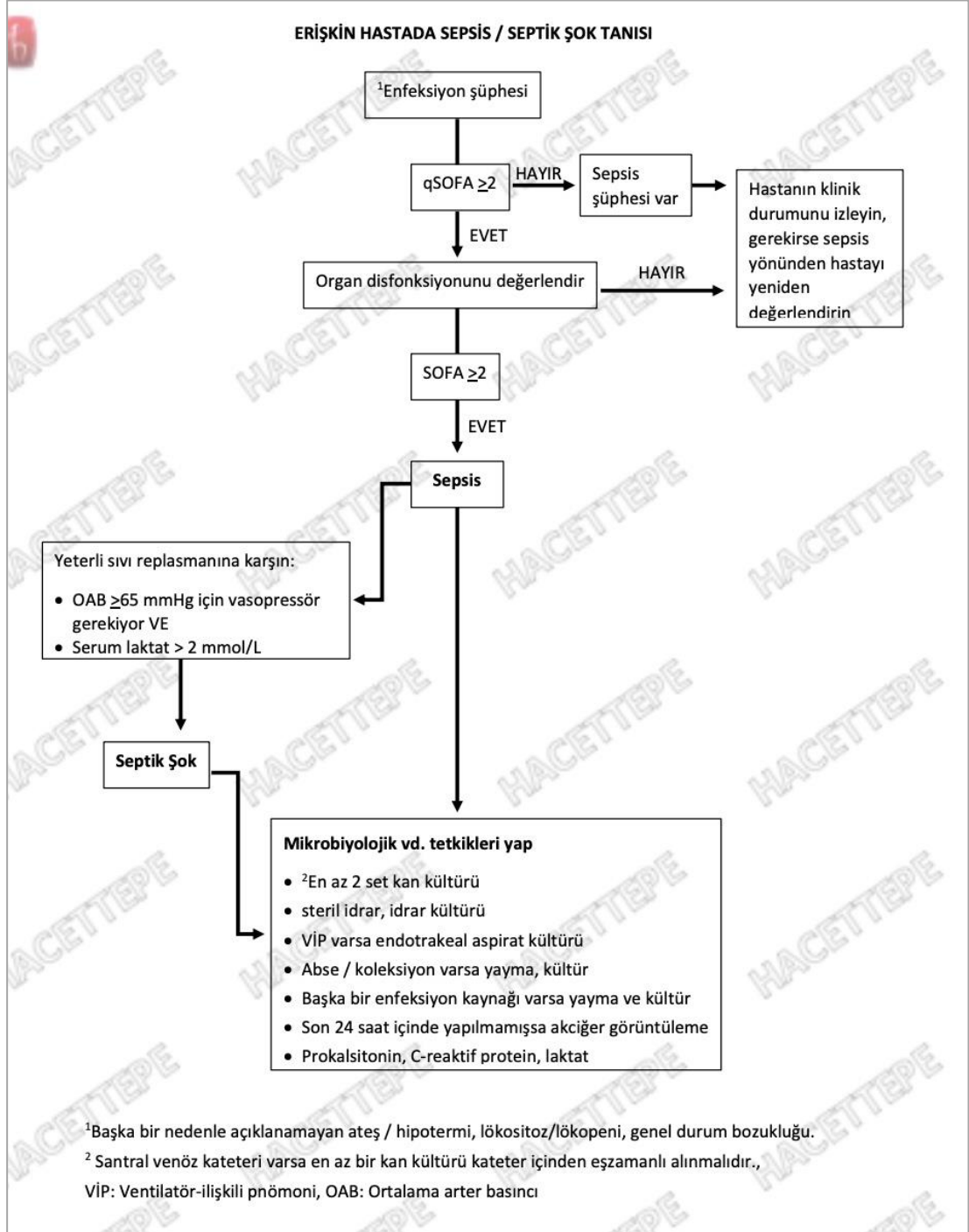
Şekil 3.1.: Yoğun bakım ünitelerinde sepsis/septik şoka yaklaşım

3.5.2. VİP Şüphesinde Yaklaşım:

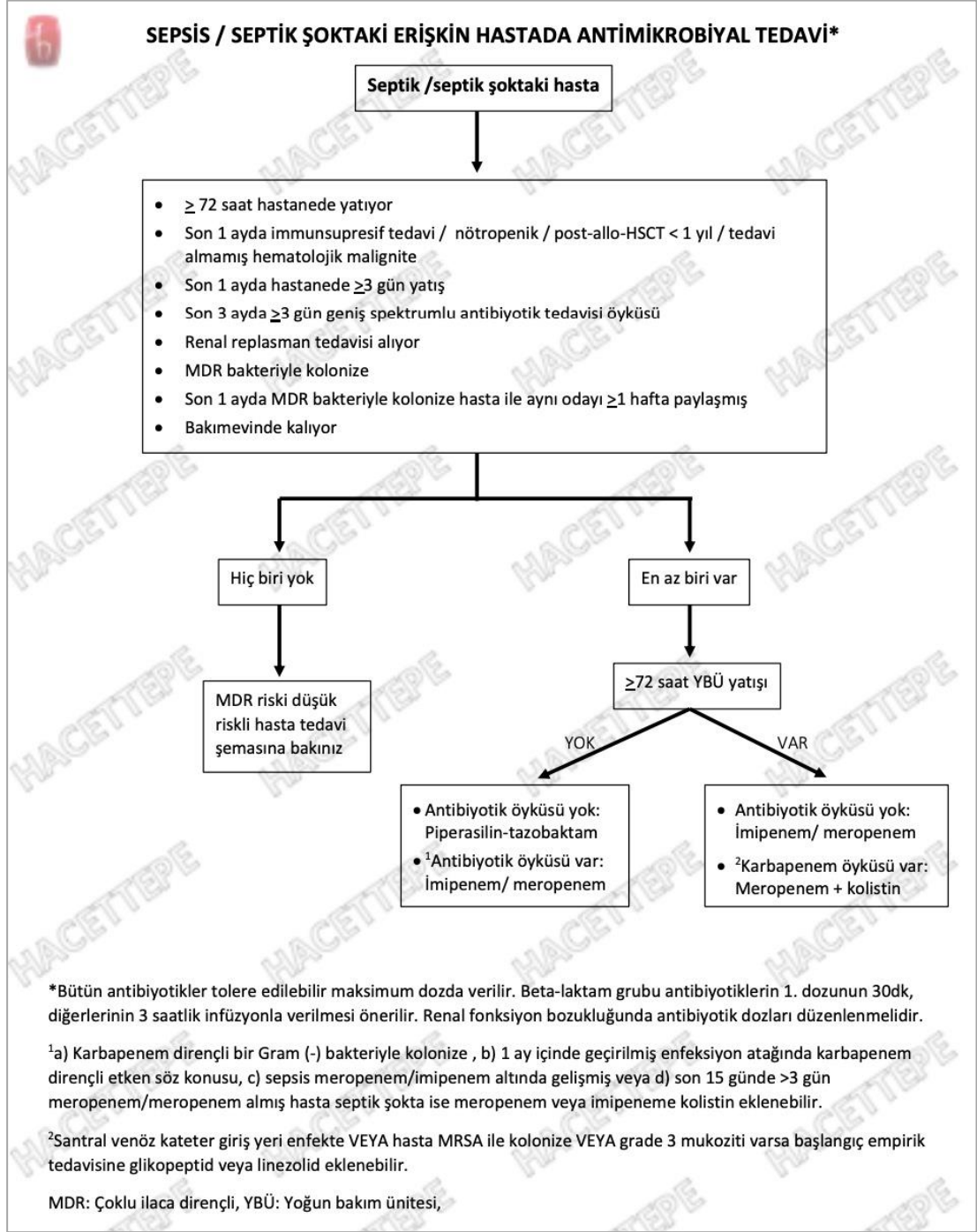


Şekil 3.2.: Yoğun bakım ünitelerinde VİP'e yaklaşım

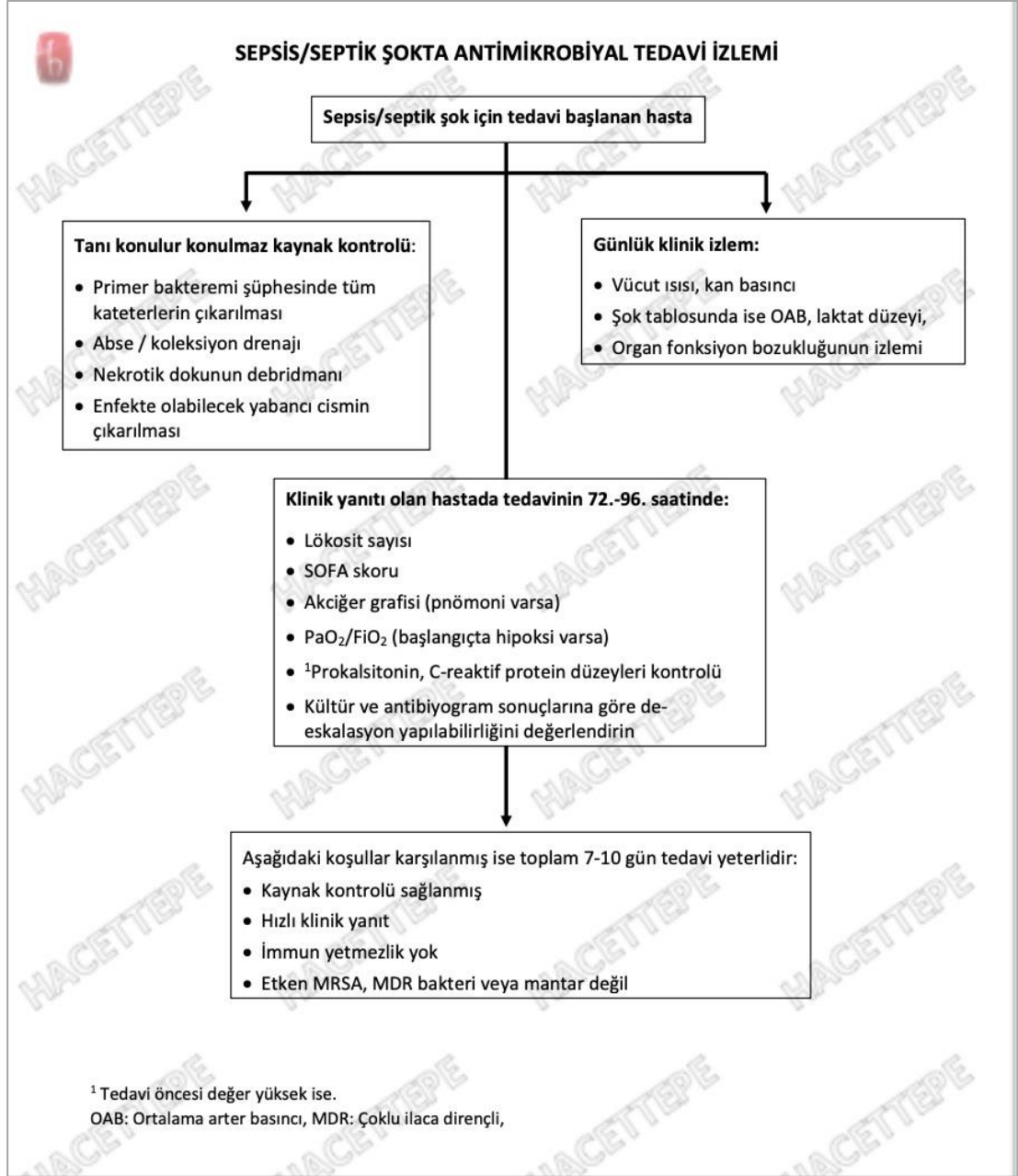
3.5.3. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Erişkin Hastada Sepsis/ Septik Şok ve Pnömoni Tanı, Tedavi, İzlem Kılavuzları



Şekil 3.3.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis-septik şok tanı algoritması



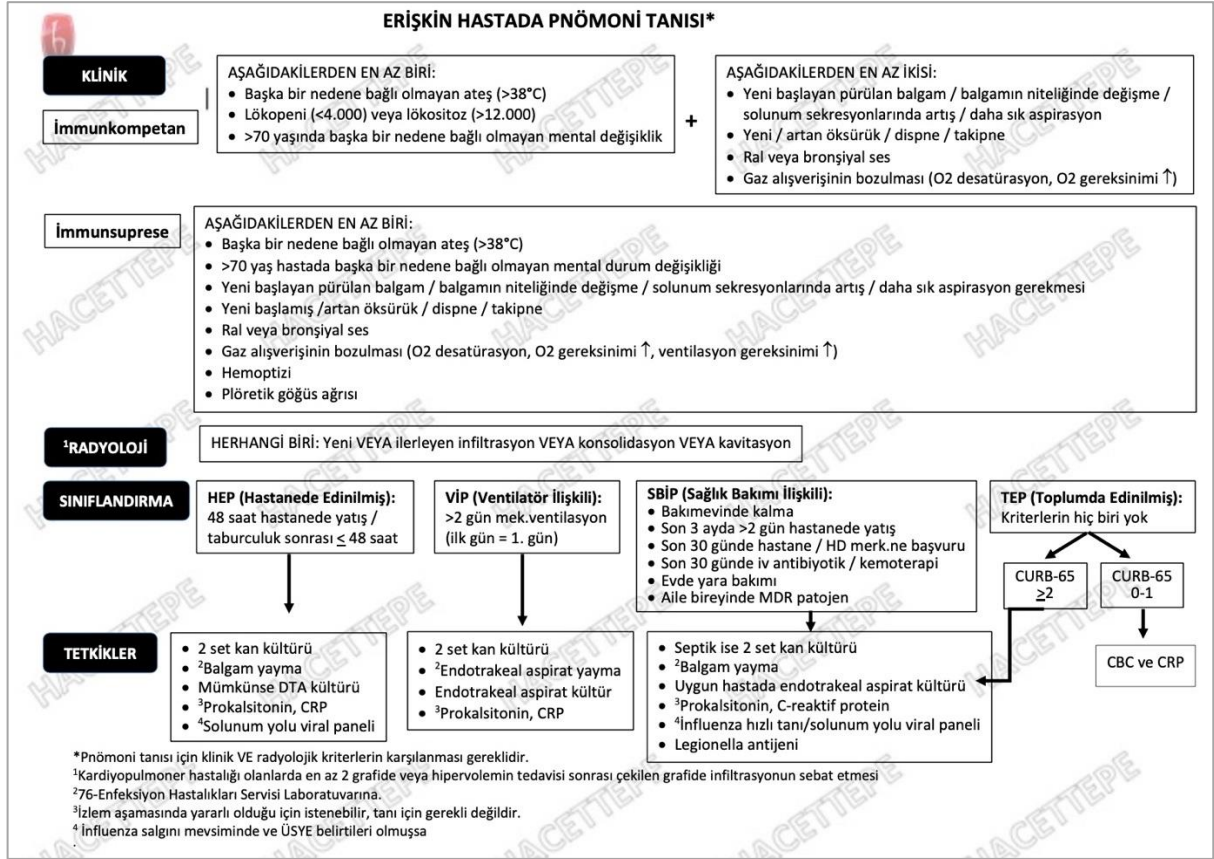
Şekil 3.4.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta tedavi algoritması



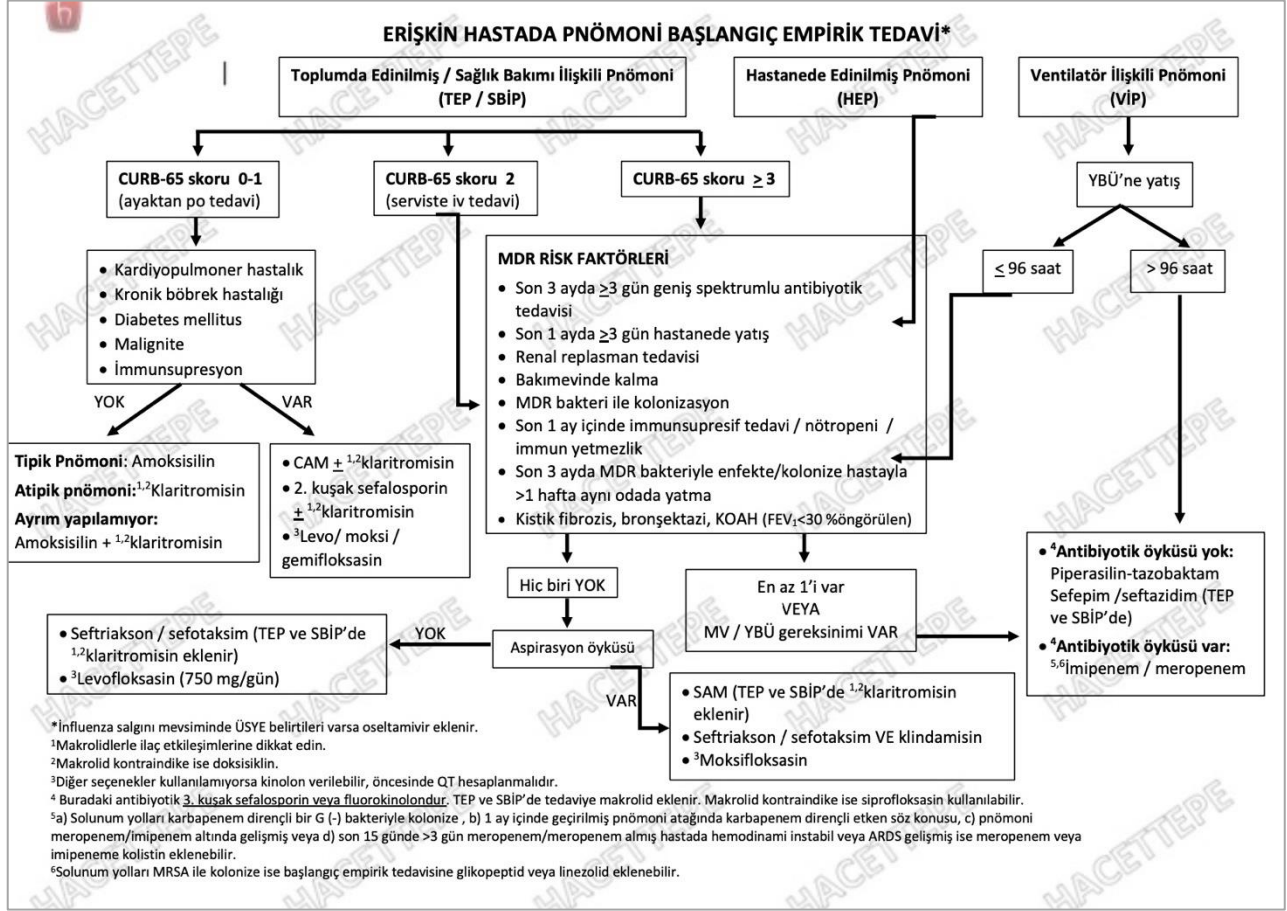
Şekil 3.5.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta antimikrobiyal tedavi izlem algoritması

Kalite indikatörü	Skor
TANI	
SOFA hesaplanması	3
Septik şok şüphesinde laktat bakılması	1
Septik şok şüphesinde ortalama arter basıncı değeri hesaplanması	1
En az 2 set kan kültürü alınması	3
Tam veya steril idrar tetkiki	1
İdrar kültürü yapılması	1
Pnömoni / abse veya koleksiyon veya dren varsa uygun örneklerin alınması	2
PCT vb. inflamasyon indikatörlerinin istenmesi	1
TANI MAKSİMUM PUAN	13
TEDAVİ	
Sepsis tanısından antibiyotiğin ilk dozunun verilmesine kadar geçen sürenin 1 saatten kısa olması	3
Empirik tedavinin HÜ Erişkin Hastanesi Sepsis kılavuzuna uygun olması	3
Antibiyotiklerin uygun dozda verilmesi	1
Antibiyotiklerin uygun doz aralığında verilmesi	1
Antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin izlemi ve istenmeyen etki geliştiğinde önlem alınması	1
Antibiyotiklerin diğer ilaçlarla etkileşiminin izlemi ve gereken önlemlerin alınması	1
TEDAVİ MAKSİMUM PUAN	10
İZLEM	
Tedavi yanıtı için gereken izlemin (klinik, lab, radyolojik) yapıp yapılmadığı	1
De-eskalasyon mümkün olduğu halde yapılmaması	-2
Koşulları karşıladığı halde tedavinin 7. -10. gün kesilmemesi	-1
MAKSİMUM TOPLAM PUAN	24

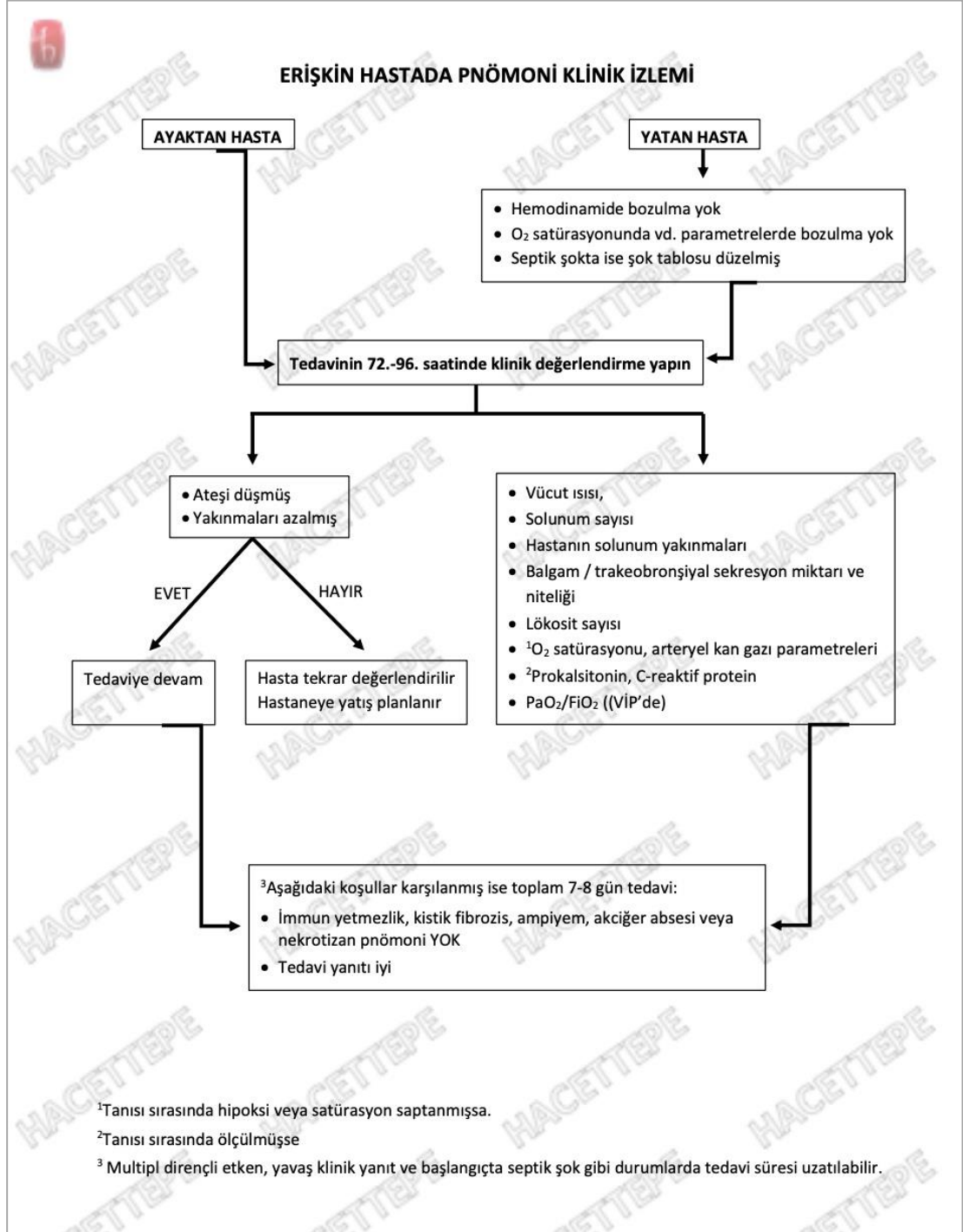
Şekil 3.6.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri sepsis/septik şokta tanı, tedavi ve takip skorlama sistemi



Şekil 3.7: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni tanı algoritması



Şekil 3.8.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni başlangıç ampirik tedavi algoritması



Şekil 3.9.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni izlem algoritması

Kalite indikatörü	Skor
TANI	
Pnömoni Klinik Tanı Kriterlerinin Karşılanması	1
Pnömoni Radyolojik Tanı Kriterlerinin Karşılanması	1
*Hastane dışından başvuran hastada CURB-65 hesaplanması	1
Pnömoninin edinildiği yerin belirlenmesi	0 (İsteğe bağlı)
*Ayaktan tedavi edilecek hastada mikrobiyolojik tetkik (balgam yayma/kültür/PCR) istenmesi	-1
Yatan/yatırılan hastada antibiyotik öncesi Gram boyama için örnek alınması	1
Yatan/yatırılan hastada antibiyotik öncesi kültür için solunum örneği ¹ alınması	2
Yatan/yatırılan hastada influenza mevsiminde gerekli tanı tetkikinin yapılması	2
Yatan/yatırılan hastada antibiyotik öncesi prokalsitonin ve C-reaktif protein için kan örneği alınması	1
Yatan/yatırılan hastada endike olmadığı halde solunum bakteriyel PCR istenmesi	-1
TANI MAKSİMUM PUAN	9
TEDAVİ	
Başlangıç empirik antimikrobiyal tedavinin HÜ Erişkin Hastanesi Pnömoni Tedavi Algoritmasına uygun olması	3
Algoritma dışı antibiyotik başlandığında gerekçe notunun konulması	2
Antibiyotiklerin uygun dozda verilmesi	1
Antibiyotiklerin uygun doz aralığında verilmesi	1
Antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin izlemi ve istenmeyen etki geliştiğinde önlem alınması	1
Antibiyotiklerin diğer ilaçlarla etkileşiminin izlemi ve gereken önlemlerin alınması	1
Başka tedavi seçenekleri bulunduğu halde fluorokinolon başlanması	-1
TEDAVİ MAKSİMUM PUAN	9
İZLEM	
Tedavi yanıtı için gereken izlemin (klinik, lab, radyolojik) yapılması	1
De-eskalasyon mümkün olduğu halde yapılmaması	-2
Koşulları karşıladığı halde tedavinin 7. gün kesilmemesi	-2
MAKSİMUM TOPLAM PUAN	16

*Sadece ayaktan başvuran / ayaktan tedavi edilecek hastalar için geçerlidir.

¹ Alınabiliyorsa DTA örneği tercih edilmelidir. Hasta entübe değilse balgam ve diğer yollarla alınan solunum yolu örnekleri de kabul edilir. VIP hastasında DTA örneği alınmalıdır.

Şekil 3.10.: Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri pnömoni tanı, tedavi ve izlem kalite skorlaması

4. BULGULAR

4.1. Hasta Grupları ve Özellikleri

4.1.1 Sepsis/Septik Şok Hasta Grubu ve Özellikleri

Çalışmaya 1. dönem için 37, 2. dönem için 39 ve 3. dönem için 37 olmak üzere toplam 113 sepsis/septik şok tanısı alan hasta dahil edilmiştir.

Tablo 4.1. Sepsis/septik şok hastalarının cinsiyeti ve komorbidite sayısı

		1. dönem		2.dönem		3.dönem		P değeri
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	24	64,9	19	48,7	15	40,5	0,103
	Kadın	13	35,1	20	51,3	22	59,5	
Komorbidite Sayısı	1	16	43,2	4	10,3	8	21,6	
	2	7	18,9	9	23,1	9	24,3	
	3	5	13,5	11	28,2	7	18,9	
	4	4	10,8	9	23,1	6	16,2	
	5	5	13,5	4	10,3	3	8,1	
	6	0	0	1	2,6	3	8,1	
	7	0	0	1	2,6	0	0	
	8	0	0	0	0	1	2,7	

Dönemler arasında cinsiyet ve komorbite sayısı açısından fark bulunmamaktadır (p=0,103, p=0,092).

Tablo 4.2. Sepsis/septik şok hastalarının yaş dağılımı

	n	Ortalama (yıl)	Standart Sapma (yıl)	P değeri	Dönemlerin ikili karşılaştırması
1.dönem	37	62,86	16,236	0.007	1. vs. 2. P= 0,010 1. vs 3. p= 0,028 2. vs 3. p= 0,939
2.dönem	39	72,72	11,537		
3.dönem	37	71,59	15,251		

İkinci ve 3. dönemdeki hastaların yaş ortalamasının 1. dönemdeki hastaların yaş ortalamasından daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,007).

Tablo 4.3. Sepsis/septik şok hastalarının tetkik isteme aşamasından antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen aşamaların sürelerinin karşılaştırılması

		n	Medyan (dk)	Min (dk)	Mak (dk)	P değeri	İkili karşılaştırmalar
Tetkik - Konsültasyon	1.dönem	9	76,0	-43	325	0,032	1. vs. 2. p=0,106
	2.dönem	39	-52,0	-1766	11520		1. vs. 3. p= 0,046
	3.dönem	37	-6,0	-840	196		2. vs. 3. p=0,125
Konsültasyon - Öneri	2.dönem	39	73	0	1032	0,102	
	3.dönem	37	42	0	361		
Öneri- İstem	2.dönem	39	35	0	720	0,720	
	3.dönem	37	27	0	365		
İstem - Onay	1.dönem	37	41,0	0	780	0,009	1. vs. 2. p=0,018
	2.dönem	39	16,0	0	285		1. vs. 3. p=0,030
	3.dönem	37	12,0	0	351		2. vs. 3. p=1,000
Onay - Antibiyotik	1.dönem	37	66,0	0	966	<0,001	1. vs. 2. p<0,001
	2.dönem	39	15,0	0	216		1. vs. 3. p=0,033
	3.dönem	37	25,0	0	532		2. vs. 3. p=0,184
Konsültasyon - Antibiyotik	1.dönem	12	179,0	85	739	0,502	
	2.dönem	39	205,0	30	1334		
	3.dönem	37	206,0	0	660		
Konsültasyon - İstem	1.dönem	12	79,0	0	566	0,133	
	2.dönem	39	141,0	0	1032		
	3.dönem	37	76,0	0	484		

Açıklamalar: Tetkik-Konsültasyon (Sepsis şüphesiyle tetkik istenmesinden Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonuna kadar geçen süre; negatif değerler konsültasyondan önce tetkiklerin istendiğini göstermektedir.) Konsültasyon-Öneri (Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istenmesinden gerekli önerilerin yapılmasına kadar geçen süre), Öneri-İstem (Enfeksiyon Hastalıkları önerilerinin iletilmesinden antibiyotik için istem verilmesine kadar geçen süre), İstem-Onay (Antibiyotik istemi yapılmasından EHU onayına dek geçen süre), Onay-Antibiyotik (EHU onayından antibiyotiğin ilk dozunun verilmesine kadar geçen süre)

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istendikten sonra hastayı değerlendiren Enfeksiyon Hastalıkları hekimi önerilerini sözel yapmakta, yazılı notu genellikle daha geç koymaktadır. Bu nedenle, retrospektif veri toplanan 1. dönemde önerinin ne zaman yapıldığını belirlemek mümkün olmamış ve “Konsültasyon-Öneri” ve “Öneri-İstem” sürelerinin ölçümü 1. dönemde yapılmamıştır. 2. ve 3. dönemlerde, konsültasyondan öneriye kadar ve öneriden antibiyotiğin istem edilmesine kadar olan ortalama süreler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,102 ve p=0,720). 1.dönem için

mikrobiyolojik tetkiklerin gönderilmesi ve konsültasyon istenmesi arasındaki süre arasında geçen ortalama süre üçüncü döneme göre daha uzundur ($p=0,032$). Birinci dönemde antibiyotik isteminin yapılmasından onaylanmasına kadar geçen süre ($p=0,009$) ile antibiyotiğin onaylanmasından uygulanmasına kadar ($p<0,001$) geçen ortalama süre 2. ve 3. döneme göre daha uzundur. Konsültasyon istenmesinden antibiyotiğin uygulandığı ana kadar geçen toplam süre ve konsültasyon istenmesinden antibiyotik isteminin verilmesine kadar geçen toplam süre dönemler arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,502$, $p=0,133$).

Tablo 4.4. Sepsis/septik şok hastalarının kategorik değişkenler yönünden incelenmesi

Değişken	1.dönem	2.dönem	3.dönem	P değeri	İkili karşılaştırmalar
Enfeksiyon doktorunun sepsis düşünmesi, n (%)	35/37 (94,6)	37/39 (94,9)	34/37 (91,9)	0,895	
Yeni antibiyotik başlanması / mevcut ilacın değişmesi, n (%)	37/37 (100)	39/39 (100)	35/37 (94,6)	0,210	
Sepsis tanısı öncesi SOFA skoru hesaplanması, n (%)	1/37 (2,7)	5/39 (12,8)	14/37 (37,8)	<0,001	1. vs. 2. p=0,201 1. vs. 3. p<0,001 2. vs. 3. p=0,012
Antibiyotik öncesi laktat bakılması	21/37 (56,8)	12/39 (30,8)	18/37 (48,6)	0,065	
Antibiyotik öncesi ort. arter basıncı hesaplanması, n (%)	37/37 (100)	38/39 (97,4)	37/37 (100)	1,000	
Antibiyotik uygulanmadan önce iki set kan kültürü alınması, n (%)	3/37 (8,1)	10/39 (25,6)	12/37 (32,4)	0,034	1. vs. 2. p=0,042 1. vs. 3. p=0,009 2. vs. 3. p=0,514
Antibiyotik öncesi tam idrar tetkiki gönderilmesi, n (%)	9/37 (24,3)	14/39 (35,9)	24/37 (64,9)	0,001	1. vs. 2. p=0,272 1. vs. 3. p<0,001 2. vs. 3. p=0,012
Antibiyotik öncesi idrar kültürü gönderilmesi, n (%)	11/37 (29,7)	15/39 (38,5)	25/37 (67,6)	0,003	1. vs. 2. p=0,423 1. vs. 3. p=0,001 2. vs. 3. p=0,011
Olası enfeksiyon odaklarının hepsinden kültür alınması, n (%)	12/37 (32,4)	13/39 (33,3)	27/37 (73,0)	<0,001	1. vs. 2. p=0,933 1. vs. 3. p<0,001 2. vs. 3. p=0,001
Antibiyotik öncesi CRP/ prokalsitonin bakılması, n (%)	9/37 (24,3)	18/39 (46,2)	31/37 (83,8)	<0,001	1. vs. 2. p=0,001 1. vs. 3. p<0,001 2. vs. 3. p=0,001
Konsültasyon ve antibiyotiğin ilk dozunun uygulanması arasında geçen süre < 1 saat, n (%)	4/37 (10,8)	3/39 (7,7)	5/37 (13,5)	0,712	
Verilen antibiyotiğin kılavuza uygunluğu, n (%)	24/37 (64,9)	26/39 (66,7)	29/37 (78,4)	0,386	
Antibiyotik dozunun kılavuza uygunluğu, n (%)	19/37 (51,4)	23/39 (59,0)	32/37 (86,5)	0,004	1. vs. 2. p=0,504 1. vs. 3. p=0,001 2. vs. 3. p=0,007
Antibiyotiğin doz aralığının kılavuza uygunluğu, n (%)	29/37 (78,4)	30/39 (76,9)	34/37 (91,9)	0,174	
Antibiyotiğin infüzyon süresinin kılavuza uygunluğu, n (%)	2/37 (5,4)	2/39 (5,1)	23/37 (62,2)	<0,001	1. vs. 2. p=0,504 1. vs. 3. p=0,001 2. vs. 3. p=0,007
Antibiyotiğe bağlı istenmeyen etkilerin izlemi, n (%)	37/37 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	1,000	
Antibiyotiğe tedavi yanıtının izlemi, n (%)	37/37 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	1,000	

Tablo 4.4. Sepsis/septik şok hastalarının kategorik değişkenlerinin incelenmesi (devam)

Değişken	1.dönem	2.dönem	3.dönem	P değeri	İkili karşılaştırmalar
72.st. mümkünse de-eskalasyon/eskalasyon, n (%)	24/37 (82,8)	31/39 (81,6)	34/37 (91,9)	0,392	
Mümkünse tedavinin 7.-10. gün kesilmesi, n (%)	13/37 (59,1)	20/39 (58,8)	27/37 (73,0)	0,383	
Tedavi başlangıcından itibaren 14. günde eksitus, n (%)	15/37 (40,5)	8/39 (20,5)	9/37 (24,3)	0,123	
Tedavi başlangıcından itibaren 30. günde eksitus	23/37 (62,2)	16/39 (41,0)	17/37 (45,9)	0,159	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan Candida izolasyonu, n (%)	9/37 (28,1)	15/39 (39,5)	16/37 (43,2)	0,410	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan çok ilaca dirençli bakteri izolasyonu, n (%)	6/37 (18,8)	9/39 (23,7)	8/37 (21,6)	0,882	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan <i>C. difficile</i> izolasyonu, n (%)	1/37 (3,2)	0	0	0,295	
Antibiyotik tedavisi sonrası yoğun bakımdan servise devir, n (%)	9/37 (24,3)	10/39 (25,6)	10/37 (27,0)	0,965	
Yoğun bakımdan servise giden hastanın tekrar yoğun bakıma devri, n (%)	3/9 (33,3)	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)	0,811	
Hastaneden taburcu olan hasta, n (%)	7/37 (18,9)	11/39 (28,2)	12/37 (32,4)	0,403	
Hastane yatışı sırasında eksitus olan hasta, n (%)	30/37 (81,1)	28/39 (71,8)	25/37 (67,6)	0,403	
Tedavi süresi tamamlandıktan sonra 15 gün içinde yeniden sepsis tanısı, n (%)	7/20 (35,0)	4/29 (13,8)	5/29 (17,2)	0,061	
Taburculuktan sonraki 1 ay içinde yeniden hospitalizasyon, n (%)	0/7 (0)	2/11 (18,2)	3/12 (25,0)	0,281	

Üçüncü dönemde hastalardan SOFA skoru hesaplanması ($p<0,001$) en yüksek oranda olmuştur. Antibiyotik uygulamadan önce iki set kan kültürü gönderilmesi ($p=0,034$) 2. ve 3. dönemlerde 1. döneme göre anlamlı şekilde daha yüksektir. antibiyotik öncesi tam idrar tetkiki (TİT) ($p=0,001$) ve idrar kültürü gönderilmesi ($p=0,003$), tüm olası odaklardan örnek gönderilmesi ($p<0,001$), antibiyotik öncesi

CRP ve prokalsitonin gönderilmesi ($p<0,001$) oranı müdahaleli 3. dönemde en yüksek olmuştur.

Hastalara verilen antibiyotik(ler)in yerel algoritmalara uygunluğu dönemlere göre farklı bulunmamıştır ($p=0,386$). Buna karşılık, antibiyotiğin dozunun uygunluğu her üç dönemde değişiklik göstermektedir. Antibiyotik dozunun yerel kılavuzlara uygunluğu 3. dönemde en yüksek, 2. dönemde ise ikinci sıradadır. Birinci dönemde antibiyotiğin kılavuza uygun dozda olması durumu ise daha düşüktür ($p=0,004$). Antibiyotik 3. dönemde 1. ve 2. dönemlere göre daha yüksek oranda uygun infüzyon süresinde verilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 4.5. Sepsis/septik şok hastalarının dönemlere göre toplam kalite skorlaması puanları

	n	Toplam Kalite Skorlama Puanı			
		Ortalama	Standart Sapma	P değeri	Dönemlerin ikili karşılaştırması
1.dönem	22	8,50	3,76	<0,001	1. vs. 2. $p=0,351$
2.dönem	35	9,91	3,56		1. vs. 3. $p<0,001$
3.dönem	32	14,84	3,92		2. vs. 3. $p<0,001$

Üçüncü dönemde toplam kalite skorlaması puanları birinci ve ikinci dönemlere göre daha yüksektir ($p<0,001$).

Tablo 4.6. Sepsis/septik şoklu hastaların konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri

		n	Medyan	Min.	Mak.	p
Hastanın konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede yatış süresi (gün)	1.dönem	37	21	1	180	0,316
	2.dönem	39	29	1	310	
	3.dönem	37	30	2	150	
Hastanın konsülte edildiği tarihten itibaren yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (gün)	1.dönem	37	16	1	180	0,097
	2.dönem	39	28	1	305	
	3.dönem	37	28	2	150	

Hastaların konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri dönemlere göre farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0,316$, $p=0,097$).

4.1.2 VİP Hasta grubu

Birinci dönem için 13, 2. dönem için 11, 3. dönem için 13 hasta olmak üzere toplam 37 VİP hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 4.7 VİP hastalarının cinsiyetleri ve komorbidite sayısı

		1.dönem		2.dönem		3.dönem		P değeri
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	10	76,9	8	72,7	5	38,5	0,102
	Kadın	3	23,1	3	27,3	8	61,5	
Komorbidite Sayısı	0	0	0	1	9,1	0	0	
	1	7	53,8	1	9,1	4	30,8	
	2	1	7,7	2	18,2	2	15,4	
	3	3	23,1	3	27,3	2	15,4	
	4	0	0	3	27,3	4	30,8	
	5	2	15,4	1	9,1	1	7,7	

Her üç dönemde yer alan hastalar cinsiyet ve komorbidite sayılarına göre farklılık göstermemektedir (p=0,102, p=0,246).

Tablo 4.8 VİP hastalarının yaş dağılımı

	n	Ortalama (yıl)	Standart Sapma (yıl)	P
1.dönem	13	61,15	19,25	0,669
2.dönem	11	67,73	14,69	
3.dönem	13	65,08	19,22	

Dönemlere göre gruplanan hastalar yaşları bakımından farklılık göstermemektedir (p=0,669).

Tablo 4.9. VİP hastalarının tetkik isteme aşamasından antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen aşamalarının sürelerinin karşılaştırılması

		n	Medyan (dk)	Min (dk)	Mak (dk)	P değeri	Dönemlerin ikili karşılaştırması
Tetkik - Konsültasyon	1.dönem	6	82,0	6	508	0,463	
	2.dönem	11	31,0	0	390		
	3.dönem	13	48,0	0	1980		
Konsültasyon-Öneri	2.dönem	11	90	0	390	1,000	
	3.dönem	13	89	0	1020		
Öneri - İstem	2.dönem	11	40	0	240	0,776	
	3.dönem	13	27	4	960		
İstem - Onay	1.dönem	6	160,0	20	233	0,015	1. vs. 2. p= 0,029 1. vs. 3. p=1,000 2. vs. 3. p=0,052
	2.dönem	11	7,0	0	33		
	3.dönem	13	113,0	0	580		
Onay - Antibiyotik	1.dönem	6	7,0	0	102	0,323	
	2.dönem	11	8,0	0	48		
	3.dönem	13	39,0	0	292		
Konsültasyon - Antibiyotik	1.dönem	6	522,0	295	603	0,092	
	2.dönem	11	212,0	3	509		
	3.dönem	13	420,0	88	1561		
Konsültasyon - İstem	1.dönem	6	294,5	58	345	0,491	
	2.dönem	10	207,5	4	450		
	3.dönem	13	157,0	0	1040		

Açıklamalar: Tetkik-Konsültasyon (Sepsis şüphesiyle tetkik istemekten Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonuna kadar geçen süre; negatif değerler konsültasyondan önce tetkiklerin istendiğini göstermektedir.) Konsültasyon-Öneri (enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmesinden gerekli önerilerin yapılmasına kadar geçen süre), Öneri-İstem (Enfeksiyon Hastalıkları önerilerinin iletilmesinden antibiyotik için istem verilmesine kadar geçen süre), İstem-Onay (Antibiyotik istemi yapılmasından EHU onayına dek geçen süre), Onay-Antibiyotik (EHU onayından antšibiyotiğin ilk dozunun verilmesine kadar geçen süre)

Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu istendikten sonra hastayı değerlendiren Enfeksiyon Hastalıkları hekimi önerilerini sözel yapmakta, yazılı notu genellikle daha geç koymaktadır. Bu nedenle retrospektif veri toplanan 1. dönemde önerinin ne zaman yapıldığını belirlemek mümkün olmamış ve “Konsültasyon-Öneri” ve “Öneri-İstem” sürelerinin ölçümü 1. dönemde yapılmamıştır.

Birinci dönemdeki hastaların istem-onay arasında geçen ortalama süre ikinci grupta yer alan katılımcılara kıyasla daha uzundur (p=0,015). Diğer süreler arasında dönemlere göre farklılık saptanmamıştır (p=0,463, p=0,323, p=0,092, p=0,491).

Tablo 4.10. VİP hastalarının kategorik değişkenler yönünden incelenmesi

Değişken	1.dönem	2.dönem	3.dönem	P değeri	İkili karşılaştırmalar
Enfeksiyon doktorunun VİP düşünmesi, n (%)	12/13 (92,3)	10/11 (90,9)	12/13 (92,3)	1,000	
Yeni antibiyotik başlanması / mevcut ilacın değişmesi, n (%)	13/13 (100)	11/11 (100)	13/13 (100)	1,000	
VİP tanısı öncesi SOFA skoru hesaplanması, n (%)	0/13 (0)	0/11 (0)	9/13 (69,2)	0,027	1. vs. 2. p=1,000 1. vs. 3. p=0,030 2. vs. 3. p=0,044
Hastanın pnömoni klinik tanı kriterlerini karşılaması, n (%)	10/13 (76,9)	9/11 (81,8)	13/13 (100)	0,237	
Hastanın pnömoni radyolojik tanı kriterlerini karşılaması, n (%)	9/13 (69,2)	9/11 (81,8)	13/13 (100)	0,030	1. vs. 2. p=0,386 1. vs. 3. p=0,039 2. vs. 3. p=0,199
Antibiyotik öncesi hastadan solunum yolu örneği gram boyaması, n (%)	10/13 (76,9)	3/11 (27,3)	10/13 (76,9)	0,028	1. vs. 2. p=0,015 1. vs. 3. p=1,000 2. vs. 3. p=0,015
Antibiyotik öncesi hastadan solunum yolu örneği kültürü gitmesi, n (%)	10/13 (76,9)	3/11 (27,3)	10/13 (76,9)	0,028	1. vs. 2. p=0,015 1. vs. 3. p=1,000 2. vs. 3. p=0,015
Gerekmediği halde solunum yolu bakteriyel paneli istenmesi, n (%)	1/13 (7,7)	0/11 (0)	1/13 (7,7)	0,339	
İnfluenza mevsiminde influenza PCR istenmesi, n (%)	7/13 (53,8)	9/11 (81,8)	9/13 (69,2)	0,375	
Antibiyotik öncesi CRP/ prokalsitonin bakılması, n (%)	8/13 (61,5)	4/11 (36,4)	11/13 (84,6)	0,066	
Verilen antibiyotiğin kılavuza uygunluğu, n (%)	11/13 (84,6)	7/11 (63,6)	13/13 (100)	0,056	
Antibiyotik dozunun kılavuza uygunluğu, n (%)	11/13 (84,6)	8/11 (72,7)	13/13 (100)	0,164	
Antibiyotiğin doz aralığının kılavuza uygunluğu, n (%)	13/13 (100)	8/11 (72,7)	13/13 (100)	0,021	1. vs. 2. p=0,044 1. vs. 3. p=1,000 2. vs. 3. p=0,044
Antibiyotiğin infüzyon süresinin kılavuza uygunluğu, n (%)	1/13 (7,7)	0/11 (0)	10/13 (76,9)	<0,001	1. vs. 2. p=1,000 1. vs. 3. p<0,001 2. vs. 3. p<0,001
Antibiyotiğe bağlı istenmeyen etkilerin izlemi, n (%)	13/13 (100)	11/11 (100)	13/13 (100)	1,000	
Alternatif antibiyotik grubu verilebileceği halde kinolon başlanması, n (%)	0/13 (0)	1/11 (9,1)	1/13 (7,7)	0,746	
Antibiyotiğe tedavi yanıtının izlemi, n (%)	13/13 (100)	11/11 (100)	13/13 (100)	1,000	

Tablo 4.10. VİP hastalarının kategorik değişkenler yönünden incelenmesi (devam)

Değişken	1.dönem	2.dönem	3.dönem	P değeri	İkili karşılaştırmalar
72.st. mümkünse de- eskalasyon/eskalasyon, n (%)	8/12 (61,5)	8/10 (80,0)	11/12 (91,7)	0,264	
Mümkünse tedavinin 7. gün kesilmesi, n (%)	9/13 (69,2)	6/10 (60,0)	10/12 (83,3)	0,575	
Tedavi başlangıcından itibaren 14. günde eksitus, n (%)	0/13 (0)	0/11 (0)	1/13 (7,7)	1,000	
Tedavi başlangıcından itibaren 30. günde eksitus	1/13 (7,7)	1/11 (9,1)	3/13 (23,1)	0,591	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan Candida izolasyonu, n (%)	2/12 (16,7)	2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	0,713	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan çok ilaca dirençli bakteri izolasyonu, n (%)	2/12 (16,7)	1/10 (10,0)	2/10 (20,0)	1,000	
Antibiyotik sonrası 1. ayda hastadan C. difficile izolasyonu, n (%)	0/12 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	1,000	
Antibiyotik tedavisi sonrası yoğun bakımdan servise devir, n (%)	5/13 (38,5)	3/11 (27,3)	3/13 (23,1)	0,743	
Yoğun bakımdan servise giden hastanın tekrar yoğun bakıma devri, n (%)	2/5 (40,0)	0/3 (0)	1/3 (33,3)	0,761	
Hastaneden taburcu olan hasta, n (%)	11/13 (84,6)	7/11 (63,6)	7/13 (53,8)	0,252	
Hastane yatışı sırasında eksitus olan hasta, n (%)	2/13 (15,3)	4/11 (36,4)	6/13 (46,2)	0,252	
Tedavi süresi tamamlandıktan sonra 15 gün içinde yeniden VİP tanısı, n (%)	4/13 (30,8)	2/9 (22,2)	1/12 (8,3)	0,360	
Taburculuktan sonraki 1 ay içinde yeniden hospitalizasyon, n (%)	0/11 (0)	3/7 (42,8)	0/7 (0)	0,021	1. vs. 2. p=0,044 1. vs. 3. p=1,000 2. vs. 3. p=0,044

3.dönemdeki hastalarda pnömoni tanısı öncesi SOFA skoru hesaplanma oranı %69,2 iken 1. ve 2. dönemde hiçbir hastada SOFA skoru hesaplanmamıştır (p=0,027). Birinci ve 3. dönemdeki hastalardan antibiyotik uygulanmadan önce solunum yolu örneğinden gram boyaması ve kültürü gitmesi 2. döneme göre daha yüksektir (her ikisi için p=0,028).

Antibiyotiğin kılavuza uygun doz aralığında verilme oranı yine dönemlere göre farklı bulunmuştur. Birinci ve 3. dönemdeki hastalara verilen antibiyotiğin kılavuza uygun doz aralığında olması durumu 2. döneme göre daha yüksektir (p=0,021). Antibiyotiğin kılavuza uygun infüzyon süresinde verilmesi 3. dönemdeki hastalarda anlanlı şekilde daha yüksek orandadır (<0,001).

Hastaların taburculuktan sonraki 1 ay içinde yeniden hospitalize edilmesi durumu dönemlere göre farklılık göstermektedir. 2. dönemdeki hastaların %42,8'i taburculuktan sonraki 1 ay içinde yeniden hospitalize edilmiştir. Buna karşılık, 1. ve 3. dönemdeki hastaların hiç biri taburculuktan sonraki 1 ay içinde yeniden hastaneye yatmamıştır (p=0,021).

Diğer durumlar ise dönemlere göre farklılık göstermemektedir.

Tablo 4.11. Hastaların mekanik ventilasyonun başlangıç tarihi ile VİP arasındaki gün sayısı ve VİP tanısının konulduğu gün ile son akciğer grafisi arasındaki gün sayısı

		n	Medyan (gün)	Min. (gün)	Mak. (gün)	p
Mekanik ventilasyonun başlangıç tarihi ile VİP arasındaki gün sayısı	1.dönem	13	4	0	22	0,165
	2.dönem	11	9	2	60	
	3.dönem	13	5	0	12	
VİP tanısı konulduğu gün ile son akciğer grafisi arasındaki gün sayısı	1.dönem	13	0	0	3	0,839
	2.dönem	11	0	0	1	
	3.dönem	13	0	0	3	

Hastaların mekanik ventilasyonun başlangıç tarihi ile VİP arasındaki gün sayısı ve VİP tanısı konulduğu gün ile son akciğer grafisi arasındaki gün sayısı dönemlere göre farklılık göstermemektedir (p=0,165, p=0,839).

Tablo 4.12. VİP hastalarının toplam kalite skorlaması puanları

Toplam Kalite Skorlaması Puanı					
	n	Medyan	Min-Mak.	P değeri	Dönemlerin ikili karşılaştırması
1.dönem	13	12	6-13	0,001	1. vs. 2. p=1,000
2.dönem	10	11	9-15		1. vs. 3. p= 0,001
3.dönem	12	15	12-16		2. vs. 3 p=0,008

Üçüncü dönemde toplam kalite skorlaması puanı 1. ve 2. dönemden daha yüksektir (p=0,001).

Tablo 4.13. VİP hastalarının konsülte edildiği tarihten itibaren yatış süreleri

		n	Medyan (gün)	Min. (gün)	Mak. (gün)	P değeri
Hastanın konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede yatış süresi	1.dönem	13	32	12	245	0,058
	2.dönem	11	58	18	114	
	3.dönem	13	37	9	78	
Hastanın konsülte edildiği tarihten itibaren yoğun bakım ünitesinde yatış süresi	1.dönem	13	31	9	245	0,080
	2.dönem	11	56	18	113	
	3.dönem	13	37	5	78	

VİP hastalarının konsülte edildiği tarihten itibaren hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri dönemlere göre farklılık göstermemektedir (p=0,058, 0,080).

Tablo 4.14. VİP hastalarının toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi

Toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)						
	n	Medyan	Min.	Mak.	p	Dönemlerin ikili karşılaştırması
1.dönem	13	6	0	245	0,029	1. vs. 2. p=0,030
2.dönem	11	39	11	145		1. vs. 3. p=1,000
3.dönem	13	15	0	78		2. vs. 3. p=0,151

İkinci dönemdeki hastaların toplam invaziv mekanik ventilasyon süresi 1. dönemdeki hastalara göre daha yüksektir (p=0,029). Diğer dönemler arasında ise anlamlı farklılık yoktur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri İç Hastalıkları, Onkoloji, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nöroloji-İnme, Beyin Cerrahisi ve Genel Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri'nde, 22.04.2017 ve 23.09.2020 tarihleri arasında sepsis/septik şok ve VİP tanısı ile yatarak izlenen toplam 150 hasta ile yapılmıştır. Çalışma retrospektif 1. dönem ve prospektif olan iki ayrı dönemden oluşmaktadır. 1.dönemde, 22.04.2017 ve 24.10.2018 tarihleri arasında VİP ve sepsis tanısı alan 50 hasta bulunmaktadır. Bu dönemdeki hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. İkinci dönemin başlangıcında, henüz hasta alınmamışken, yerel tanı-tedavi ve takip kılavuzları oluşturulmuş ve yayınlanmış, hastane bilgi işlem sistemi Nucleus®'a konulmuştur. Bu dönemde yerel kılavuzlara uyum konusunda bir müdahalede bulunulmamış, sadece her araştırma görevlisi rotasyon grubuna bu kılavuzlara nasıl ulaşabilecekleri anlatılarak kullanmaları teşvik edilmiştir. İkinci dönemde, 04.04.2019 ve 29.08.2019 tarihleri arasında ilgili tanılarla yatarak izlenen 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu dönemin sonunda 1. ve 2. dönemlerin sonuçları yoğun bakım ekipleri ve Enfeksiyon Hastalıkları ekibi ile yapılan iki ayrı toplantıda paylaşılmıştır. Bu dönemin sonunda 3.dönem başlamış 50 adet sepsis/septik şok ve VİP hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu dönemde AYP ekibi hastaların tedavilerini günlük olarak izlemiş ve yerel kılavuzlar eşliğinde, gereken müdahalelerde bulunmuştur.

Antimikrobiyal yönetim programının etkilerinin incelenmesi amacıyla sepsis ve VİP'in seçilme nedeni, hastanemizde yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda enfeksiyon yönünden en çok sorun yaratan hastalıkların bunlar olmasıdır; bu iki hastalığın izleminde bir düzelme sağlanıp sağlanmayacağı araştırılmıştır.

Sepsis/septik şok ve VİP her yaş grubunda görülebilmekle birlikte bu çalışmadaki hastaların yaş ortalaması hem sepsis/septik şok hem de VİP kolu için 60 yaşın üzerindedir. Çalışmalar hem sepsis hem de pnömoni için, yaşın mortalitede bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (74, 75).

Pietropaoli ve arkadaşlarının çalışmasında ağır sepsis için kadın cinsiyetin daha fazla risk oluşturduğu bulunmuştur (76). Yine bir çalışmada kadın cinsiyetin nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Bu çalışmada ise hem VİP hem de sepsis/septik şok kolunda dönemler arasında

cinsiyet yönünden bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu iki hastalık her iki cinsiyette de eşit oranda görülmüştür. Sepsis kolu için toplamda 55 kadın, 58 erkek hasta çalışmaya dahil edilmişken; VİP kolunda 14 kadın, 23 erkek hasta mevcuttur.

Sepsis ve septik şok, enfeksiyon hastalıklarının acillerinden biridir. Geç tanı ve uygun olmayan tedavi ile mortalite ve morbidite ciddi boyutta artmaktadır (78, 79). Bu nedenle, Survival Sepsis Campaign (SSC) kılavuzları, sepsiste mortaliteyi azaltmak için uygun antibiyotik tedavisinin ilk 1 saatte başlanmasını önermektedir (33). VİP ile ilgili böyle bir süre önerisi olmamakla birlikte VİP şüphesinden itibaren 3 saat içinde tanının konulup uygun tedavinin başlanmasının mortaliteyi azaltması beklenebilir. Bu iki ciddi enfeksiyon hastalığında klinik şüphe ile başlayıp antibiyotiğin hastaya uygulanmasına dek geçen süreçte gecikmeler yaşanabilir. İyileştirme için bu sürecin en küçük parçalarına bölünmesi ve her birinin etkisinin incelenmesi gerekir.

Hastanemizde yoğun bakım ekibi bir hastada sepsis/septik şok veya VİP'den klinik olarak şüphelendiği anda gerekli tetkikleri isteyip en kısa sürede Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalına danışmaktadır. Konsültasyonlar sözel olabilmekle birlikte geçmişte geç yanıt verilmesi şeklinde geri bildirimlerin olması nedeniyle hastanenin bilgi işlem sistemi Nucleus® üzerinden konsültasyon istenmesi gerekliliği getirilmiştir. Buna karşın, az sayıda hasta enfeksiyon hastalıkları viziti sırasında danışılmaktadır. Bu hastaların anında değerlendirilmesi ve önerilerin yapılması elbette tanıdan tedavinin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen süreci kısaltmaktadır. Bu tip danışılan hastalarla ilgili sürecin ne kadar olduğuna ilişkin sağlıklı bir veri olmadığından dolayı ve ayrıca bu danışmaların rutinden ziyade istisna olması nedeniyle sadece bilgi işlem sistemi üzerinden konsültasyon istenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastayı izleyen primer doktorun tam olarak ne zaman klinik şüphesinin olduğunu belirlemek mümkün değildir. Pratikte sepsis veya VİP şüphesi doğar doğmaz hastadan tetkikleri istenip Enfeksiyon Hastalıklarına danışılmaktadır. Ancak bazen tetkikler klinik şüpheden önce, “tarama” amaçlı gönderildiğinden tetkiklerin istenme zamanının her durumda klinik şüpheden hemen sonra olduğunu ileri sürmek mümkün değildir. Konsültasyon istenme zamanının klinik şüphe ile daha korele olması mantıklıdır. Bu nedenle, klinik şüphe-ilk antibiyotik dozunun uygulanması

sürecinin, bir başka deyişle, tanıdan tedavinin ilk dozuna dek geçen sürenin ölçülebilir ve güvenilir olduğu varsayılmıştır.

Beklenenin aksine, çalışmanın her 3 döneminde de sepsis/septik şoklu hastalarda konsültasyon-antibiyotik uygulanması medyan süreleri arasında bir farklılık olmamıştır (1. dönemde 179 dk, 2. dönemde 205 dk, 3. dönemde 206 dk, $p=0,502$). Konsültasyon istenmesinden öneri yapılmasına ve öneri doğrultusunda istem verilmesine kadar geçen süre müdahaleli 3. dönemde 2. döneme göre biraz kısalmakla birlikte anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır. Sepsis/septik şok düşünülen hastalar danışıldıktan sonra yaklaşık ilk bir saat içinde değerlendirilip gerekli öneriler yapılmıştır (2. dönemde medyan 73 dk, 3. dönemde medyan 42 dk). Bu süre, araştırma görevlisinin hastayı görmesi ve değerlendirmesini ve sorumlu Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı ya da öğretim üyesine danışarak önerilerini almasını içermektedir. Bu açıdan bakıldığında, 3. dönemdeki 42 dk.lık süre uzun görünmekle birlikte sürecin işleyişi aslında hızlıdır. Enfeksiyon Hastalıkları önerileri doğrultusunda antibiyotik istemi yapılması ise yoğun bakım ekibinin sorumluluğundadır. Üçüncü dönemde 2. döneme göre bir düzelme sağlanamaması, çalışmanın tasarımı gereği, yoğun bakım ekibine bu konuda gerçek zamanlı bir müdahale olmaması ile açıklanabilir. İstem hızlandırılması için uyarılar ancak eğitim toplantısında ve rastgele olarak vizitler sırasında yapılmıştır. Yaklaşık yarım saat sonra antibiyotik isteminin yapılması böyle acil bir durumda yoğun bakımın iç dinamiklerinde gerekli düzenlemeler yapılarak daha öne çekilebilir. Öte yandan, istemi yapılan antibiyotiğin Enfeksiyon Hastalıkları onayında 2. dönemde anlamlı bir hızlanma olmuştur (1. dönemde medyan 41 dk. 2. dönemde medyan 16 dk, $p=0,018$). Bu durum 3. dönemde de devam etmiştir. (medyan 12 dk.). Bu çalışmanın yapılıyor ve müdahale olmasa da verilerin toplanıyor olduğunun bilinmesi 2. dönemdeki hızlanmayı sağlamış olabilir, çünkü 1. dönemle 2. dönem arasındaki tek fark – 1. dönemin retrospektif olması dışında – yerel tanı ve tedavi kılavuzlarının geliştirilip sisteme yüklenmiş olmasıdır. Bunun da antibiyotik onayının hızlanmasında doğrudan bir katkısı olması şüphelidir. İkinci dönemde algoritmaların varlığının esas olarak antibiyotik tedavisi uygunluğunu etkilemesi beklenir. Üçüncü dönemin başındaki geri bildirim toplantısı bu davranışın pekişmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Sepsis/septik şoklu hastada EHU onayı alınan antibiyotiğin ilk dozunun uygulanmasına kadar geçen süre 1. dönemde medyan 66 dk. iken 2. dönemde anlamlı bir azalma sağlanmış (medyan 15 dk.), 3. dönemde ise biraz yavaşlama (medyan 25 dk.) olmuştur. Müdahalenin olmadığı 2. dönemdeki iyileşmede bu çalışmaya yoğun bakım üniteleri konsültanlarının gösterdiği ilgi, yine çalışmadan haberli Enfeksiyon Hastalıklarının yoğun bakım konsültanlarının vizitlerdeki uyarıları rol oynamış olabilir, ancak bu konuda elimizde ölçülmüş bir veri olmadığından bunlar varsayım olarak kalmaktadır. Üçüncü dönemdeki medyan sürede 10 dk.lık gecikme uzun olmasa bile önemlidir, müdahaleli dönemde olmaması beklenir. Bunun nedenlerini bilmemekle birlikte 3. dönemin COVID-19 pandemisine denk gelmesi, rutin hasta hizmetinin her alanındaki aksamalardan onay sürecinin de payını aldığını düşündürebilir. Yatak sayılarının artırılmasıyla yoğun bakımlarda ve konsültan Enfeksiyon Hastalıkları ekibinde hekim başına düşen hasta sayısındaki artış sepsis ve VİP tanısı ile izlenen hastaların bakım kalitesinde düşüşü beraberinde getirmiş olabilir.

Yoğun bakımlarda sepsis/septik şok yönetiminde kalite değerlendirmesi yapıldığında ortalama toplam kalite puanının müdahalenin olduğu 3. dönemde anlamlı şekilde arttığı (1. dönemde 8,50 puan, 2. dönemde 9,1 puan, 3. dönemde 14,84 puan) gözlemlenmiştir. Bu da AYP uygulamasının ne kadar önemli bir etki yaratabileceğinin kanıtıdır. Tek tek kalite indikatörleri incelendiğinde, tedavi öncesi SOFA skorunun hesaplanmasında, laktat düzeyi bakılmasında daha fazla bir iyileşme sağlanabileceği görülmektedir.

Sepsis kolunda antibiyotik başlanmadan önce iki set kan kültürü alınması oranının 2. ve 3. dönemde arttığı görülmüştür. Yerel kılavuzların hazırlanıp kullanımının teşvik edilmesinin 2. döneme yansıyan sınırlı olumlu etkilerinden biri de budur. AYP ekibi tarafından yapılan müdahale sepsiste etkenin belirlenmesine yönelik büyük önem taşıyan bu tetkikin yapılma oranını daha da arttırmıştır. Kan kültürü alımı etkeni saptamak için önemlidir ve kültürün antibiyotikten önce alınması kültür sonuçlarının bozulmaması açısından önemlidir (80). Yapılan bir çalışmada sepsis hastalarında antibiyotik öncesi alınan kültür pozitifliğinin antibiyotik sonrası alınan kan kültürüne göre %23 oranında daha fazla olduğu görülmüştür (81). Kan kültürünün tek set yerine iki set (2 aerob + 2 anaerob kan kültürü şişesine) alınması alınan kan volümünün fazla olması sebebiyle mikroorganizmanın izole edilme ihtimalini

artırmaktadır (82). Burada asıl önemli sorun, 3. dönemde bile hastaların ancak üçte birinde antibiyotik uygulanmadan önceki 2 saat içinde iki set kan kültürü alınmış olmasıdır. Tek set kültürde hem üreme olasılığı daha düşük hem de kontaminasyonu ayırt etmek daha zor olmaktadır. Olası enfeksiyon kaynağının belirlenmesi için örneklerin mikrobiyolojik tetkiklerinin yapılma oranı, benzer şekilde 3. dönemde daha yüksektir.

Antibiyotik tedavisiyle ilgili olarak, seçilen antibiyotiğin yerel kılavuza uygunluğunda 3. dönemde biraz iyileşme sağlanmış ama anlamlı bir değişiklik olmamıştır (1. dönemde %64,9, 2. dönemde %66,7, 3. dönemde %78,4). Buna karşılık, antibiyotiğin dozunda ve infüzyon süresinde anlamlı bir düzelme sağlanmış, uygun infüzyon süresi oranı 1. ve 2. dönemlerdeki %5'lerden 3. dönemde %62'ye çıkmıştır. Tedavinin 72. saatinde kültür sonuçları elde olan hastalarda tedavinin de-eskalasyonu veya eskalasyonu her 3 dönemde de yüksek bir oranda yapılmıştır. Bu da Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalının hasta izleme pratiğinde sevindirici bir durumdur. Tedavinin istenmeyen bir sonucu olarak çok ilaca dirençli bakterilerle enfeksiyon/kolonizasyon, *C. difficile* ve *Candida spp.* ile kolonizasyon/enfeksiyon oranlarında her 3 dönemde bir farklılık yoktur. Antibiyotik tedavi uygunluğunun bu tip etkilerinin izlemi için daha uzun bir süre gerekebilir.

Sonuç olarak, sepsis/septik şok tanısı konulan hastada ilk 1 saatte tedavi ilkesinden hala uzakta oluşumuz, bu sürecin farklı aşamalarında iyileştirme çalışmaları yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Yoğun bakım hastasında VİP tanısı konulması zordur. Kalp yetmezliği, hipervolemi, pulmoner tromboemboli, pulmoner hemoraji, eşlik edebilen primer veya metastatik kitleler, portabl akciğer grafisinin kalite sorunları, ateş ve genel durum bozukluğunun enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz çok sayıdaki nedeni tanıda gecikmelere ve suboptimal tedaviye yol açar (83). İnvaziv solunum desteği alan hastada derin trakeal aspirat kültürleri her zaman pnömoniyi işaret etmez. VİP tanısı için klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik belirti ve bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Pratikte, solunum aygıtı bağlı hastada ateş, lökositoz, CRP yüksekliği gibi sistemik inflamasyon bulgularının yanında başka bir nedenle açıklanamayan oksijen gereksiniminin artması VİP tanısını akla getirir. Sepsis/septik şoktan farklı olarak kan akciğer görüntülemesi, gerekirse bilgisayarlı tomografi, derin trakeal aspirat örneğinin

alınarak mikrobiyolojik tetkiki gerekir (84). Öte yandan VİP gelişimi sepsis/septik şok kadar dramatik olmayabilir. Bütün bu nedenler, VİP şüphesinde ve şüphe geliştikten sonra tanı konulana dek gecikmeye neden olabilir. Nitekim, bu çalışmada VİP hastalarında konsültasyon-antibiyotik uygulanması medyan süreleri oldukça uzun olup (1. dönemde 522 dk, 2. dönemde 212 dk, 3. dönemde 420 dk.) 3 dönem arasında farklılık yoktur. VİP şüphesi olan hastalarda neredeyse 6 saat sonra antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya alınan VİP grubundaki hasta sayısının çok az olması, sağlıklı değerlendirmeyi engelleyebilir. VİP hastalarında konsültasyon - antibiyotik ilk dozu sürecinin sadece antibiyotik istemi sonrası EHU onay alınmasında 2. dönemde çok belirgin bir hızlanma görülmektedir (1. dönemde medyan 160 dk, 2. dönemde 7 dk, 3. dönemde 113 dk.). Bunun nedeni anlaşılamamıştır. Antibiyotik onayı veren hekimin gayretli çalışması bir etken olabilirse de aynı dönemde sepsis/septik şok hastalarında düzelme olmakla birlikte bu kadar hızlı bir onay olmamıştır. VİP grubunda konsültasyondan antibiyotiğin ilk dozunun hastaya uygulanmasına kadar geçen aşamaların hemen hepsinde gerek Enfeksiyon Hastalıkları, gerekse Yoğun Bakım ekibinin sorumluluğunda olan alanlarda ciddi iyileştirmeler yapılması gereklidir.

Sepsis/septik şoka benzer şekilde, VİP yönetiminin toplam kalite puanının müdahalenin olduğu 3. dönemde anlamlı şekilde arttığı (1. dönemde medyan 12 puan, 2. dönemde 11 puan, 3. dönemde 15 puan) görülmektedir. Bu iyileşme SOFA skorunun hesaplanmasında, pnömoni için radyolojik tanı kriterlerinin karşılanmasında sağlanmıştır. İlginç olarak, solunum yollarından mikrobiyolojik tetkik örneği 2. dönemde en az gönderilmiştir (1. dönemde %76,9, 2. dönemde %27,3, 3. dönemde %76,9). Bunun nedenleri kesin olmamakla birlikte yoğun bakımda çalışan ekibin ilgisi, daha doğrusu ilgisizliği rol oynamış olabilir. 2. dönemde derin trakeal aspirat örneğinin alınmasını engelleyecek bilinen bir neden (örnek kabının tükenmesi, mikrobiyoloji laboratuvarının kültür ve gram boyama işleyişinde değişiklik, vb.) yoktur. Üçüncü dönemde verilen antibiyotiğin infüzyon süresinde anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Sepsise benzer şekilde süperenfeksiyon veya dirençli patojenlerin seçilmesi şeklinde bir eğilim gözlemlenmemiştir.

Verilen antibiyotiğe bağlı olası yan etkilerin izlemi hem sepsis hem de VİP kolunda dönemler arasında fark göstermemiş olup %100'dür. Bunun temel nedeni yoğun bakım hastalarına her gün önce araştırma görevlisi, daha sonra konsültan

öğretim üyesiyle birlikte ziyaret yapıyor olması, ayrıca yoğun bakım enfeksiyon ekibinde bir klinik eczacının rutin olarak bulunmasıdır. Antibiyotiklerin dozu, dozlaşma aralığı, infüzyon süresi, gereken durumlarda serum düzeylerinin izlemi, ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda klinik eczacının yadsınamaz katkıları olmaktadır. Tüm hastalar olası yan etkiler açısından takip edilmiş ve bunun için önlem alınmıştır. Literatürde sepsis ve VİP tanısı alan hastalarda buna yönelik bir izlem yapıldığına dair bir veri bulunmamıştır. Bu parametre bu çalışmayı özgün nitelikte kılmaktadır.

Toplam invaziv mekanik ventilasyon (IMV) süresi VİP kolunda dönemlere göre farklılık göstermiş olup 2. dönemde 1. döneme göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu farkın nedeni kesin olarak bilinmemektedir.

14 ve 30 günlük mortalite hem sepsis hem de VİP kolunda dönemler arasında farklılık göstermemektedir. Bunun nedeni olarak yoğun bakımlarda mortalitenin birden fazla nedeni olması, hastaların primer hastalıkları, entübasyon ihtiyacını doğuran ve sepsise neden olan değiştirilemez faktörlerin varlığı gösterilebilir. Lindsay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da AYP uygulamalarının mortalite üzerinde bir etkisi olmadığı vurgulanmıştır (85). Ancak Okumura ve arkadaşlarının yaptığı çalışma bunun tam tersini gösterir niteliktedir ve AYP programlarının mortaliteyi azalttığını vurgulamaktadır (86). Ayrıca, çalışmamızda olgu sayısının nispeten az olması mortalite üzerinde bir etkiyi göstermede yetersiz kalmayı açıklayabilir.

Hastaların yoğun bakım ünitesinden servise devrolma oranı hem sepsis hem de VİP kolunda dönemler arasında fark etmemiştir. Hastanemizde yoğun bakımlardan servise devri hastanın serviste izlenebilir duruma gelmesinin yanı sıra servislerde yer olması da etkilemektedir, bu nedenle servise devir oranının yoğun bakım hizmetinde bir kalite göstergesi olarak kullanılması halihazırda mümkün değildir.

Bu çalışmada çeşitli kısıtlılıklardan söz edilebilir. İlki, çalışmaya dahil edilen hastaların sayısının az oluşudur. Bunun nedeni hem hastane yatak kapasitesi hem de yoğun bakım yataklarının yavaş döngü hızıdır. Ayrıca çalışma hafta içi şartlarında yapılmış olup tanı ve tedavisi haftasonu yapılan hiçbir hasta (çalışmanın ilk günü yapılan değerlendirmenin yapılamıyor oluşu) nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

Diğer bir kısıtlılık bazı hastalarda İç Hastalıkları-Onkoloji yoğun bakım ünitelerinden Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü'ne resmi olarak konsültasyon

atılmaması ve buna bağlı olarak retrospektif döneme ait hastalar değerlendirilirken bu yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan hastaların konsülte edildiği saat ve antibiyotiğin uygulandığı saat arasındaki net sürenin bilinmemesidir. Hastanemiz çalışma düzeninde İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümleri oldukça iyi iletişim içinde olduğundan hastalar, bazen resmi konsültasyon yolu ile değil, telefonla ilgili hekime ulaşılmaması yolu ile konsülte edilmekte ve bu sayede daha hızlı bir şekilde tanı ve tedavi sağlanması amaçlanmaktadır.

Üçüncü kısıtlılık, hasta ölümlerinin sepsis ya da VİP kaynaklı mı yoksa diğer nedenler kaynaklı mı olduğunun çoğu zaman anlaşılabilmesidir. Benzer şekilde, 1. ayda rehospitalize edilen hastaların rehospitalizasyon nedenlerinin kendi kronik hastalık durumları nedeni mi yoksa enfeksiyöz bir süreç kaynaklı mı olduğu tam ayırt edilememiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Sepsis/septik şok ve VİP için ileri yaş risk faktörüdür.
2. Sağlıklı bir takip sisteminin oluşturulabilmesi adına tüm hastaların sistemden konsülte edilmesi gerekmektedir.
3. AYP ekibinin oluşturulması ve bu ekibin günlük vizitlerle hastaları değerlendirmesi, bakım kalitesinin iyileştirilmesi yönünden elzemdir.
4. AYP ekibinin müdahalesi ve yerel kılavuzların oluşturulup uygulamaya geçirilmesi bakım kalitesinde artışa sebep olmaktadır.
5. COVID-19 pandemisi döneminde hasta bakım kalitesinde bazı basamaklarda aksaklık olma olasılığı vardır.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları-Onkoloji, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nöroloji-İnme, Beyin Cerrahisi ve Genel Cerrahi Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenmekte olan, sepsis/septik şok ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısı almış olan hastalarda yapılmıştır. Çalışmada antimikrobiyal tedavi yönetim uygulaması prensipleri prospektif olarak uygulanmış ve eğitim müdahalesi öncesi ve sonrası verilerle, retrospektif yatan hasta verileri karşılaştırılmıştır. Hasta bakım kalitesi ile ilgili birçok parameter değerlendirilmiştir. Bu faktörlerin hepsinin düzeltilmesi veya önlenmesi elbette ki mümkün değildir. Ancak yoğun bakım ekipleri ve AYP ekibinin ortak çalışması ile bakım kalitesi daha da iyileştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_06-508.pdf.
2. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Public Health*. 2015;8(2):127-35.
3. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis*. 2015;38:32-5.
4. Machado FR, Salomão R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T, et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):586-91.
5. Cheng AC, Buising KL. Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009;53(5):618-24.
6. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6(2):209-22.
7. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-56.
8. Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(12):241-3.
9. Conly J, Johnston B. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16(3):159-60.
10. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1113-23.
11. <https://www.merckmanuals.com/home/infections/antibiotics/overview-of-antibiotics>.
12. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control*. 1999;27(6):520-32.
13. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *Jama*. 1996;275(4):300-4.
14. Cunha CB, Opal SM. Antibiotic Stewardship: Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):831-43.
15. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:33-9.
16. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(6-7):287-92.
17. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-33.
18. Coculescu BI. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *J Med Life*. 2009;2(2):114-23.

19. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
20. Nielsen SL. The incidence and prognosis of patients with bacteremia. *Dan Med J.* 2015;62(7).
21. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* 2015;40(4):277-83.
22. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1645-58.
23. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus.* 2017;9(6):e1403-e.
24. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M, et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1318-23.
25. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2077.
26. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):256-63.
27. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(6):701-6.
28. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):115-25.
29. Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119835043-.
30. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective. *Surg Infect (Larchmt).* 2010;11(3):275-81.
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
32. Vincent J-L, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England).* 2019;23(1):196-.
33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
34. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):388-416.
35. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
36. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data

- summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38(2):95-104.e2.
37. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira Vdo A, Sanvicente C, Sartori J, Pacheco EF. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):339-48.
 38. Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50(6):742-63; discussion 63-5.
 39. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaut D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):531-9.
 40. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, et al. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):910-7.
 41. Phillips-Houlbracq M, Ricard JD, Foucrier A, Yoder-Himes D, Gaudry S, Bex J, et al. Pathophysiology of *Escherichia coli* pneumonia: Respective contribution of pathogenicity islands to virulence. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(2):290-6.
 42. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Front Pharmacol*. 2019;10:482-.
 43. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-associated Pneumonia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
 44. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142(1):30-9.
 45. Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015;19(1):28.
 46. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070-82.
 47. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):886-93.
 48. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1187-97.
 49. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.
 50. Chen H, Fan Z, Guo F, Yang Y, Li J, Zhang J, et al. Tazobactam and piperacillin-induced thrombocytopenia: A case report. *Exp Ther Med*. 2016;11(4):1223-6.
 51. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):801-10.

52. Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173286.
53. Rice LB. Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):805-18.
54. McGowan JE, Jr., Finland M. Usage of antibiotics in a general hospital: effect of requiring justification. *J Infect Dis*. 1974;130(2):165-8.
55. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
56. Cunha CB. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):797-803.
57. Padiglione AA, Wolfe R, Grabsch EA, Olden D, Pearson S, Franklin C, et al. Risk factors for new detection of vancomycin-resistant enterococci in acute-care hospitals that employ strict infection control procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(8):2492-8.
58. Donskey CJ, Schreiber JR, Jacobs MR, Shekar R, Salata RA, Gordon S, et al. A polyclonal outbreak of predominantly VanB vancomycin-resistant enterococci in northeast Ohio. Northeast Ohio Vancomycin-Resistant Enterococcus Surveillance Program. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):573-9.
59. Aubert G, Pozzetto B, Dorche G. Emergence of quinolone-imipenem cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* after fluoroquinolone therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1992;29(3):307-12.
60. Septimus EJ. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):819-29.
61. Cunha CB. An Overview of Antimicrobial Stewardship Programs: Imperatives, Interventions, and Innovations. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):xxi-xxiii.
62. López-González L, Candel FJ, Viñuela-Prieto JM, González-Del Castillo J, García AB, Pena I, et al. Useful independent factors for distinguish infection and colonization in patients with urinary carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolation. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):450-7.
63. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32.
64. Schute LL. [Clinical differences between viral and bacterial infections]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(30):1592; author reply
65. Chia BY, Teo JQ, Lee W, Liew YX, Ee RP, Chlebicki MP, et al. Do antimicrobial stewardship programme interventions reduce the rate of and protect against *Clostridium difficile* infection? *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:312-5.
66. Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, et al. Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713-38.
67. Trippella G, Galli L, De Martino M, Lisi C, Chiappini E. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(11):1041-57.

68. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(5):975-9.
69. Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskouie S. Effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med*. 2020;28(1):37-46.
70. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24(10):1052-6.
71. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *plos one*. 2010;5(11).
72. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77.
73. Bouza E, Muñoz P, Burillo A. Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):883-98.
74. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.
75. Gutiérrez F, Masiá M, Mirete C, Soldán B, Rodríguez JC, Padilla S, et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect*. 2006;53(3):166-74.
76. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med*. 2010;7(5):422-37.
77. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2506-11.
78. Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson M, Holmbom M, Hällgren A, Berg S, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1223-34.
79. Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:765205-.
80. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, Stabler SN, Akhter M, Davidson AC, et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):547-54.
81. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):326-31.
82. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(11):3546-8.

83. Zaitsev AA, Sinopalnikov A. [A "difficult" pneumonia: problems of differential diagnosis]. *Voen Med Zh.* 2015;336(5):21-8.
84. Cunha BA. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am.* 2001;85(1):79-114.
85. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):748-56.
86. Okumura LM, Silva MM, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(3):246-52.

