



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE DİYARE SIKLIĞI VE
YÖNETİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ZEYNEP BİNİCİ ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. OKTAY DEMİRKIRAN

İSTANBUL- 2019



Bu tez Prof. Dr. Oktay DEMİRKIRAN denetiminde hazırlanmıştır.

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kendisiyle tanışmaktan ve tez hocam olduğu için mutluluk ve gurur duyduğum, tez sürecimde sabır ve hoşgörü ile yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Oktay Demirkıran'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fatiş Altındaş olmak üzere;

Anabilim dalımız öğretim üyelerinden Prof. Dr. Güner Kaya, Prof. Dr. Yalım Dikmen, Prof. Dr. Ercan Türeci, Prof. Dr. Yusuf Tunalı, Prof. Dr. Güniz Köksal, Prof. Dr. Lale Yüceyar, Prof. Dr. Özlem Korkmaz Dilmen, Prof. Dr. Ayşe Çiğdem Tütüncü, Doç. Dr. Ali Ferit Pekel, Doç. Dr. Şafak Emre Erbabacan, Doç. Dr. Pınar Kendigelen, Doç. Dr. Gürcan Güngör, Doç. Dr. Eren Fatma Akçıl'a;

Tecrübelerinden ve bilgilerinden her zaman faydalandığım kıymetli uzmanlarıma;

Eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve fikirleriyle yanımda olan, yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Süha Bozbay'a;

Asistanlığım süresince hep yanımda olan, onları tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim Gençkan'a ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Tüm yoğun bakım ünitesi, ameliyathane ve derlenme ünitesi hemşire, personel ve diğer çalışanlarına;

Sevgi ve fedakârlıkları ile hep yanımda olan, hayatımın her aşamasında beni destekleyen canım aileme;

Ve her süreçte desteğiyle, sevgisiyle, fikriyle yardımını her zaman gösteren, iyi ki hayatımda dediğim çok değerli eşim Fırat Çelik'e;

Teşekkür ederim.

Dr. Zeynep BİNİCİ ÇELİK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TANIMI VE PATOGENEZİ.....	2
2.2 DİYARENİN SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.3 YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA DİYARE NEDENLERİ.....	8
2.3.1 İlaçlar.....	8
2.3.2 Enteral Beslenme.....	9
2.3.3 Total Parenteral Beslenme.....	10
2.3.4 Hipoalbuminemi.....	10
2.3.5 Bağırsak Hipoperfüzyonu.....	10
2.4 DİYARENİN KOMPLİKASYONLARI.....	10
2.5 ÖNLEM VE TEDAVİ.....	11
2.6 BAĞIRSAK FLORA DÜZENLEYİCİLERİ.....	13
2.6.1 PROBİYOTİK.....	13
2.6.2 PREBİYOTİK.....	14
2.6.3 SİNBIYOTİK.....	15
3.MATERYAL VE METOD.....	16
İstatistik Metod:.....	17
4. BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SHEA/IDSA' nın klinik şiddete göre CD enfeksiyonu tedavi önerileri	7
Tablo 2. Çalışmada veri toplamak için kullanılan veri toplama form.....	18
Tablo 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	21
Tablo 4. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ ve APACHE II değerlerinin dağılımı	21
Tablo 5. Hastaların yoğun bakıma yatış tanılarının dağılımı	21
Tablo 6. Hastaların yatış süresi, ölüm ve taburcu olma sayı ve yüzdeleri	22
Tablo 7. Diyare varlığı ve yokluğu, başlangıç zamanı, devam süresi, öncesinde laksatif veya lavman kullanımı.....	23
Tablo 8. Diyare var-yok gruplarının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	23
Tablo 9. Diyare var-yok gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı ve APACHE II değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 10. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yandaş hastalıkları	24
Tablo 11. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yoğun bakıma yatış tanıları	24
Tablo 12. Beslenme durumu ve şekli	25
Tablo 13. Enteral beslenme yolu.....	25
Tablo 14. Kullanılan enteral beslenme ürün formülasyonları.....	26
Tablo 15. Diyare var ve yok gruplarında ilaç kullanımı	26
Tablo 16. Kullanılan antibakteriyel sayısının gruplar arasında karşılaştırılması	27
Tablo 17. Antibakteriyel ve antimikotik kullanımı	28
Tablo 18. Ateş yüksekliği, şok durumu ve mekanik ventilasyon uygulamalarının dağılımı ve karşılaştırılması	28
Tablo 19. Lökosit, nötrofil ve albumin değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 20. VRE taraması, pozitif sonuç yüzdesi ve karşılaştırılması.....	29
Tablo 21. Diyare öncesi ve sonrası dönemde bakılan nitrojen dengesi değerleri	30
Tablo 22. Diyare dönemindeki olgularda beslenme değişikliği ve bağırsak flora düzenleyicilerinin kullanımı.....	30
Tablo 23. Diyare görülen ve görülmeyen olgularda probiyotik kullanımı.....	30
Tablo 24. Enteral beslenme ürünü değişikliği ve diyare sonlanma süresi arasındaki ilişki.....	31
Tablo 25. Probiyotik kullanımı ile diyare sonlanma süresi arasındaki ilişki	31
Tablo 26. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yoğun bakım yatış süresinin karşılaştırılması	32

Tablo 27. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların ölüm ve taburcu olma oranları..... 32



ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Bristol Dışkı Çizelgesi	3
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hasta bilgileri	20
Grafik 1. Hastaların yandaş hastalıkları yönünden dağılımı	22



KISALTMALAR

YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
CD:	Clostridium difficile
CDE:	Clostridium difficile enfeksiyonu
ELISA:	Enzim bağı immünosorbent testi
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
CFU:	Koloni oluşturan birim
APACHE II:	Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme skoru
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VRE:	Vankomisin dirençli enterokok
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
PPI:	Proton pompa inhibitörü
H₂RB:	H ₂ reseptör blokeri
KPR:	Kardiyopulmoner resüsitasyon

ÖZET

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2017-03.01.2018 tarihleri arasında takip edilmiş hasta dosyalarını retrospektif inceledik.

Hastalar 'diyare var/yok' olarak iki gruba ayrıldı. 'Diyare var' grubuna günde 3 veya fazla, sıvı veya gevşek dışkılama görülenler dahil edildi. Demografik veriler, yatış tanıları, yandaş hastalıkları, APACHE II skorları, yatış süreleri ve ölüm/taburculuk bilgileri kaydedildi. Hastaların beslenme durumu ve şekli, enteral ürün formülasyonu, lökosit, nötrofil, albumin değerleri, mide koruyucu, antibakteriyel, antimikotik kullanımı, yatış süresi, yoğun bakımdan çıkış bilgileri karşılaştırıldı. Diyarenin yatışın kaçınıcı gününde başladığı, başlangıçtan önceki iki gün içinde laksatif veya lavman uygulaması, dışkıda toksin A, diyare öncesi-sonrası azot dengesi, enteral ürün değişikliği, probiyotik, metronidazol, vankomisin kullanımı incelendi.

Çalışmaya 47 hasta dahil edildi. Diyare görülen hastaların her diyare dönemi incelenerek diyare görülmeyen grupla karşılaştırıldı. Diyare insidansı %68,3 bulundu. Gruplarda demografik veriler ve APACHE II skorları benzerdi. Yatış tanıları iki grupta en sık solunum yetersizliği idi (%60-85); gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Laksatif ve/veya lavman uygulananlarda iki gün içinde diyare geliştiği görüldü ($p=0,012$). İki grupta da enteral beslenme daha fazlaydı (≥ 90). Nazogastrik tüp yoluyla beslenme diyare görülen grupta anlamlı yüksekti ($p=0,041$). Beslenme ürün formülasyonu ile diyare gelişimi arasında fark görülmedi. Antibakteriyel kullanımı iki grupta da yüksek orandaydı (%75, %76); ancak Teikoplanin kullanımı diyare görülmeyen grupta anlamlı yüksekti ($p=0,028$). Diyare görülen grubun yatış süre ortalaması diğerine göre yüksekti ($p<0,001$). Her iki grubun mortalite oranları benzerdi.

Yoğun bakımdaki hastalarda birçok faktör diyareye neden olabilir. Diyare gelişimi hasta tedavisini olumsuz etkileyip, morbiditeyi arttırabilir.

Diyarenin tedavisi kadar önleyici yöntemlerin de önemli olduğunu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the frequency and management of diarrhea in the intensive care unit group. We retrospectively reviewed the patient files that were followed up in the Emergency Intensive Care Unit of Cerrahpaşa Medical Faculty between 01.01.2017-03.01.2018.

Patients were divided into 'diarrhea positive' and 'diarrhea negative' groups. Patients with diarrhea had fluid or loose stools 3 or more times a day. Demographic data, intensive care unit diagnoses, comorbidities, APACHE II scores, length of hospitalization and discharge from intensive care unit were recorded. Nutritional status of the patients, enteral product formulation, leukocyte, neutrophil, albumin values, gastric sparing, antibacterial and antimycotic use, hospitalization time and discharge from intensive care unit were compared. In patients with diarrhea, on the day of hospitalization, laxative and/or enema administration, toxin A in stool, nitrogen balance before and after diarrhea, enteral product change in case of diarrhea, probiotic, metronidazole or oral vancomycin use were examined.

47 patients were included in the study. Each diarrhea period of the patients with diarrhea was examined separately and compared with the group without diarrhea. The incidence of diarrhea was 68,3%. Demographic data and APACHE II scores were similar in patients with and without diarrhea. The most common diagnosis of the intensive care unit was respiratory failure (60-85%) in two groups. There was no statistical difference in terms of hospitalization diagnosis. Diarrhea occurred in two days after laxative and/or enema treatment ($p=0,012$). Enteral nutrition was higher in both groups ($\geq 90\%$). Nasogastric tube feeding was significantly higher in the diarrhea group ($p=0,041$). There was no difference between dietary product formulation and diarrhea development. Antibacterial use was high in both groups (75%); however, Teicoplanin use was significantly higher in the group without diarrhea ($p=0,028$). The mean duration of hospitalization in diarrhea group was higher than non diarrhea group ($p<0,001$). Mortality rates of both groups were similar.

Many factors may cause diarrhea in intensive care unit patients. Development of diarrhea may adversely affect patient treatment and increase morbidity.

We think that preventive methods are as important as the treatment of diarrhea and further studies are needed.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyare, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan bir sorundur. Çalışmalarda yoğun bakımdaki hastalarda diyare insidansı çok geniş bir aralıkta bildirilmiştir (%2-%95), bunun nedenlerinden biri diyarenin standart bir tanımının olmamasıdır (1). Klinik pratikte sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü'nün diyare tanımı olan; günde 3 kez veya daha fazla, sulu veya gevşek dışkılama, kabul görmektedir (2). Yoğun bakımdaki hastalarda diyare farklı nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Diyare olan olgularda hastane yatışının uzadığı, mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir (1).

Yoğun bakımlardaki bu önemli sorundan yola çıkarak (01.01.2017-03.01.2018 tarihleri arası) kliniğimizde yatan hastalarda diyare sıklığını ve yönetimini incelemek için bu retrospektif çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER



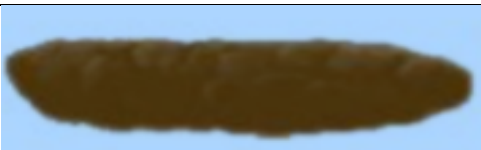



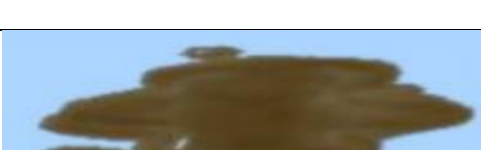
2.1 TANIMI VE PATOGENEZİ

Diyare yoğun bakıma yatış nedeni ne olursa olsun kritik hasta grubunda sık karşılaşılan bir sorundur. Bazı risk faktörleri tanımlanmış olsa da patogenezi, insidansı ve yönetimi konusunda hala eksiklikler bulunmaktadır. Yoğun bakımdaki hasta grubunda diyare insidansı çok geniş bir aralıkta bildirilmiştir (%2-%95), bunun nedenlerinden biri olarak diyarenin standart bir tanımının olmaması düşünülmektedir (3).

Çalışmalarda dışkı dansitesini ölçen penetrometer, dışkının bağırsak geçiş zamanını gösteren Bristol Dışkı Çizelgesi (Şekil 1) ve klinikte sıklıkla kullanılan dışkının kıvamını, miktarını ve dışkılama sayısını göz önünde bulunduran tanımlamalar mevcuttur (4).

Genellikle günde en az üç sıvı dışkı veya dışkı volümünün yumuşak kıvamlı 250 ml'nin üzerinde olması diyare olarak tarif edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, diyareyi günde üç veya daha fazla, sıvı veya gevşek dışkılama olarak tanımlamaktadır. Bununla birlikte, dışkının kıvamı dışkılama sayısından daha önemli bulunmuştur (2).

Diyare dehidratasyona, elektrolit kaybına ve malnütrisyona sebep olur. Diyare nedeniyle anal bölge yakınındaki yara, pansuman ve femoral kateterlerin dışkı ile teması hastada enfeksiyon riskini artırır. Defekasyon ile uzun süre temas halinde olan ciltte enflamasyon ve enfeksiyon gelişebilir. Ayrıca diyaresi olan kritik hasta grubunda dışkının temizliği için sağlık personeli hastaya daha fazla bakım uygulamak durumunda kalır; hastanın sık hareket ettirilmesi bazı kritik hasta grubunda yaşamı tehdit edici durumlara yol açabilir. Uzayan tedavi ve bakım süreci sağlık personelinin iş yükünün ve maliyetin artmasına da neden olur (4).

Tip 1		Ayrı ayrı sert parçalar
Tip 2		Sosis şeklinde sert parçalar
Tip 3		Sosis şeklinde, yüzeyinde çatlaklar mevcut
Tip 4		Sosis veya yılan şeklinde, pürüzsüz veya yumuşak
Tip 5		Kenarları belirgin iri parçalar
Tip 6		Kenarları düzensiz parçacıklar, lapa kıvamında
Tip 7		Sulu dışkı, sert parça yok

Şekil 1. Bristol Dışkı Çizelgesi

2.2 DİYARENİN SINIFLANDIRILMASI

Patofizyolojik olarak sınıflandırmada; sekretuar, ozmotik, inflamatuvar ve motilite bozukluğuna bağlı olmak üzere 4 tip mevcuttur.

Sekretuar Diyare: Azalan emilim ve/veya artan sekresyona bağlı ortaya çıkar. Klor veya bikarbonat iyon salınımı artabilir, sodyum iyon emilimi azalabilir. Bağırsak lümeninden iyon

salınımı enfeksiyon (enterotoksin), inflamatuvar mediatörler (subepitelyal boşluktan salınmayla) ve sistemik dolaşım (endokrin tümörlerden üretilen peptid hormonlar) yoluyla meydana gelebilir. Dışkı parlak görünümde (3, 5).

Ozmotik Diyare: Emilemeyen veya zayıf emilen maddelerin bağırsak lümenine geçmesiyle veya bağırsak lümeninin emilim kapasitesinin azalmasıyla meydana gelir. Emilemeyen maddeler mannitol veya sorbitol gibi şeker ve alkol içeren çözeltilerdir. Zayıf emilen çözeltiler magnezyum, fosfat, sülfat içerir. Malabsorbsiyon da ozmotik diyareye neden olabilir (3, 5, 6).

İnflamatuvar Diyare: İnflamasyon ve/veya ülserasyon sonucu bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulması hem emilimin bozulmasına hem de sekresyon artışına yol açarak ishali oluşturur. Genellikle dışkıda mukus ve kan bulunur. Dışkının miktarı patolojinin yerine göre değişir, sıklıkla az hacimlidir. Nedenleri arasında enfeksiyon, sitostatik (anti-kanserojen) ilaçlar, hipersensitivite, idiyopatik-immunolojik hastalıklar ve bağırsak tümörleri vardır (3, 5, 6).

Motilite Bozukluğuna Bağlı Diyare: Azalmış peristaltizm ile ince bağırsakta patojen bakteri miktarı artar. Ayrıca ince bağırsak ve kolon motilitesinin artmasından dolayı bağırsak mukozası ile lümendeki içerik emilim için yeterli temas süresini bulamaz. Nedenleri arasında irritabl bağırsak sendromu, karsinoid sendrom, diyabetik nöropati, hipertiroidi, ileoçekal rezeksiyon, enfeksiyon, skleroderma, idiyopatik psödoobstrüksiyon, postgastrektomi, postvagotomi sendromları yer almaktadır (3, 7, 8).

Diyarenin devam ettiği süreye göre; 2 haftadan kısa süreli ise **akut diyare**, 2-4 hafta arasında ise **persistant diyare**, 4 haftadan uzun süreli ise **kronik diyare** olarak sınıflandırılır. Her birinin etiyolojisi, klinik yaklaşımı ve tedavisi farklı olduğundan bu ayrım da önemlidir (2, 8).

Yoğun bakımda tedavi gören kritik hastalarda diyare nedenleri enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayanlar olarak da ikiye ayrılmaktadır. Enfeksiyöz diyare içinde en sık görülen neden Clostridium Difficile (CD)'dir. Ayrıca CD, enfeksiyöz nedenli olduğu düşünülmeyen diyarelerin %15-20'sinde, semptomatik olmayan hastaların da %30'unda etken olarak saptanmıştır (8, 9, 10).

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Clostridium difficile (CD) anaerobik, toksin üreten gram pozitif bir basildir. Üretilen toksin inflamasyonu tetikler, bağırsak mukozasının nekrozuna neden olur, hatta kolon dilatasyonuna sebep olup perforasyona yol açabilir. Bağırsak mukozasının florası bozulduğunda CD kolite neden olarak diyare meydana gelir (3).

Salınan toksinlerden Enterotoksin A nötrofilik inflamasyona neden olur ve kolon mukozasına hasar verir. Sitotoksin B'nin de kolon mukozası üzerinde yıkıcı etkileri vardır ve Toksin A dan 10 kat daha fazla sitotoksik etkiye sahiptir (8).

Dışkıda enzim bağılı immünosorbent testi (ELISA) ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle toksin A ve/veya B nin gösterilmesiyle tanı konur. Dışkı testlerinin özgüllük ve duyarlılığı çok değişkenlik göstermektedir, bu yüzden klinik şüphe yüksek ise ampirik tedavi başlanmalıdır (8).

Hastalarda sulu veya nadiren de kanlı ishal gözlenir. Batında alt kadran ağrısı, ateş ve lökositöz gözlenebilir.

Clostridium difficile enfeksiyonu (CDE) diyare dışında çeşitli semptomlara sebep olabilir. Eşlik eden semptomlar hastalığın şiddetini gösterir. Bunlar;

- Şiddetli abdominal ağrı, distansiyon
- Günde >10 ishal
- Kreatinin yüksek (>2 mg/dl) ya da yükselme eğiliminde olması
- Hipoalbuminemi (<2,5 mg/dl)
- Hipovolemi
- Laktik asidoz
- Lökositöz (>15.000)
- İleus veya toksik megakolon
- Hemodinamik instabilite
- Organ hasarıdır (8, 11).

Mortalitenin artmasına neden olan belirtiler:

- Şiddetli lökositöz veya lökopeni ($\geq 35.000/\mu\text{L}$ veya $<4.000/\mu\text{L}$)
- Nötrofil hakimiyetinin artması (nötrofil bandı $\geq\%10$)

- Yaş ≥ 70 yıl
- Başıklığın baskılanmış olması
- Kardiyorespiratuvar sistem bozukluğu (mekanik ventilasyon veya vazopressör desteği)'dur (8, 12).

Sık karşılaşılan risk faktörleri:

- Antibiyotik kullanımı
- Yaş > 60 yıl
- Uzun süreli hastane yatışı
- Şiddetli hastalığın mevcut olması
- Gastrik asit baskılayıcı ilaç kullanımı olarak belirtilmiştir (13, 14, 15).

Tedavisinde en önemli yaklaşım hastalığa neden olduğu düşünölen antibiyotiklerin imkânı varsa kesilmesidir. Orta şiddetteki CD enfeksiyonunun %25'inde 48 saat içinde antibiyotiklerin kesilmesiyle semptomlarda azalma görölmektedir. Hastalara sıvı resüsitasyonu yapılmalı ve varsa elektrolit dengesizliği düzeltilmelidir. Eğer antibiyotiğe devam edilmesi zorunlu ise klindamisin, sefalosporinler veya geniş spektrumlu penisilin dışı antibiyotiklerin tercih edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda antiperistaltik ajanlardan da kaçınmak gereklidir (11, 16).

Hafif ve orta şiddetteki olgularda başlangıç tedavisi olarak 500 mg oral metronidazolün günde üç kez, 10-14 gün kullanılması önerilir. Metronidazol intoleransı veya allerjisi olan hastalar, hamile veya emziren kadınlar ile şiddetli enfeksiyonu olan hastaların 125 mg oral vankomisini günde dört kez, 10-14 gün kullanması önerilmektedir. Eğer olgunun durumu ciddi ve komplike ise, 500 mg oral vankomisin (veya nazogastrik tüpten) günde dört kez ve ek olarak 500 mg IV metronidazol her sekiz saatte bir kez önerilmektedir. Fidaksomisin, CD'ye etkili geniş spektrumlu yeni bir makrolid antibiyotiktir. Tedavi maliyeti yüksek olmasına rağmen, yüksek riskli gruptaki hastalarda nüks eden CD enfeksiyonu oranını düşürdüğü için önemli bir antibiyotiktir. Doz olarak 10 gün süreyle, günde iki kez 200 mg oral kullanımı önerilmektedir (11, 15, 16, 17).

Tablo 1. SHEA/IDSA' nın klinik şiddete göre CD enfeksiyonu tedavi önerileri (11)

KLİNİK GÖZLEM	LABORATUVAR DEĞERLERİ VE HASTANIN GENEL DURUMU	ÖNERİLEN TEDAVİ
HAFİF-ORTA	Lökosit <15,000 hücre/ μ l Serum kreatinin <1,5 mg/dl	Metronidazol 500 mg günde 3x1, oral, 10-14 gün
ŞİDDETLİ	Lökosit \geq 15,000 hücre/ μ l Serum kreatinin \geq 1,5 mg/dl	Vankomisin 125 mg günde 4x1, oral, 1-14 gün
ŞİDDETLİ-KOMPLİKE	Hipotansiyon veya şok, ileus ve/veya megakolon; organ hasarı (örneğin ARDS); koagülopati	Vankomisin 500 mg günde 4x1 oral veya nazogastrik tüp yoluyla ve beraberinde metronidazol 500 mg iv günde 3x1

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, CD: Clostridium difficile, IV: İntravenöz, SHEA/IDSA: Amerika Sağlık Epidemiyolojisi Derneği/ Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Disease Society of America)

CD enfeksiyonu tedavisinde antibiyotiklere alternatif olarak bağırsak flora düzenleyicilerinden probiyotik ve prebiyotikler kullanılabilir, bağırsak mikrobiyal flora transferi ve immünoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Bağırsak flora düzenleyicilerinin kullanılmasının özellikle kolon florasının dengesini sağlayarak CD enfeksiyonu önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Fekal transplantasyon da alternatif tedavi yaklaşımı olarak yine kolon florasını düzenlemek amacıyla sağlıklı vericilerden alınarak uygulanmaktadır. CD kolonizasyonunda immün yanıt önemli olduğundan intravenöz immüoglobulinler tedavi amaçlı olarak hastalara uygulanabilmektedir (16).

Hastanede CD enfeksiyonundan korunmak için Amerika Hastane Epidemiyolojisi Derneği (Society for Hospital Epidemiology of America) tarafından belirlenmiş rehber göre;

- Sağlık personeli elini sabunla yıkamalı ve hastalara dokunmadan önce eldiven giymeli,
- Çevresel yüzeyler sporisidal temizleyiciler ile temizlenmeli,

- Semptomatik hastalar eğer varsa özel odalara yerleştirilmeli,
- Rektal termometreler kullanılmamalı,
- Mümkünse kullanılan antibiyotiklerin kesilmesi sağlanmalıdır (6, 18, 19).

2.3 YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDA DİYARE NEDENLERİ

- İlaçlar
- Enteral beslenme
- Total parenteral beslenme
- Postpilorik infüzyon
- İleri yaş
- Hipoalbuminemi (<2,6 g/dl)
- Enfeksiyon
- Sepsis
- Çoklu organ yetersizliği
- Hipertermi, hipotermi
- Bağırsak hipoperfüzyonu

2.3.1 İlaçlar

Sorbitol veya magnezyum içeren oral ilaçlar, teofilin, antibiyotikler (amoksisilin, eritromisin, klindamisin), kardiyak ilaçlar (digoksin, propranolol, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri), osmolar bileşikler (laktoz), laktüloz, H₂ reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri, laksatifler diyareye neden olabilir (9, 10, 20).

Antibiyotikler bağırsak florasını değiştirerek kolon mikroflorasını uzaklaştırıp yerine patojen olanların kolonize olması, bağırsak peristaltizmini değiştirmesi ve kolona toksik etki yapması ile diyareye neden olur (9, 10, 20).

Antibiyotiklerin yan etkisi olarak bilinen diyare özellikle de klindamisin, tetrasiklin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin ve sefalosporinle daha çok bildirilmiştir. Neredeyse bütün antibiyotikler özellikle de klindamisin, geniş spektrumlu sefalosporinler ve florokinolonlar CDE ile ilişkili bulunmuşlardır (9, 10, 21, 22).

Gastrik asit supresyon ilaçları olan proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokleri ilaçlar yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar gastrik alkalinizasyon sonucu gastrik pH'ı yükseltir ve pH 4'ün üzerine çıktığında mide ve ileal

bölgede bakterilerin kolonizasyon riskini arttırarak diyareye neden olur (23, 24). Özellikle de CD kolonizasyonunda risk faktörü oldukları gösterilmiştir (23). Bu yan etki proton pompa inhibitörlerinde daha fazla görülmüştür (25).

Enteral yolla verilen elektrolit içeren ilaçlar, magnezyum ve fosfat gibi takviye edici ürünler ve magnezyum içeren antiasidlerin gastrointestinal mukozaya iritan etki yaparak diyareye neden oldukları bilinmektedir (9).

Yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda likid ilaçlar enteral yolla tedavide sıklıkla uygulanmaktadır. Bu ilaçların çoğu hiperosmolar bileşikler ve sorbitol içermektedirler. Hiperosmolar ilaçlar özellikle büyük miktarda verildiklerinde gastrointestinal intoleransa neden olarak ozmotik diyareye neden olurlar. Sorbitol, likid ilaçları tatlandırmak için kullanılan şekerli alkoldür ve osmotik diyareye, bulantıya, batında kramplara neden olur (9, 26, 27).

Yoğun bakımda yatan kritik hastalarda sık karşılaşılan bir diğer sorun da konstipasyondur. Konstipasyon, hastaların rahatsızlığını arttırmakta ve tedavi sürecinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Bu yüzden tedavisinde sıklıkla laksatifler, eğer laksatiflere cevap alınamazsa lavman kullanılmaktadır. Fakat kullanılan laksatif ve lavmandan sonra hastalarda diyare meydana gelebilir (9, 28).

2.3.2 Enteral Beslenme

- Osmotik yük artışı kullanılan beslenme ürününün hiperosmolar, hipertonic olması ve sorbitol gibi yüksek ozmolariteye sahip madde ve ilaç içermesiyle meydana gelir. Verilen ilaç ve beslenme ürünü gözden geçirilmeli, mümkünse daha dilüe verilmeli ve sorbitol gibi maddeler varsa çıkarılması önerilmektedir. Aralıklı ve yüksek hacimli beslemenin de diyareye neden olduğu gösterilmiş ve bolus besleme yerine sürekli besleme seçilmesi önerilmektedir.

- İlaç kaynaklı: Bu grupta en çok; antibiyotikler, mide asit baskılayıcı ilaçlar, magnezyum içeren antiasidler, oral magnezyum ve fosfat tuzları yer almaktadır. Bu ilaçlar gözden geçirilmeli ve mümkün oldukça azaltılması ya da kesilmesi önerilmektedir.

- Sindirim sistemi enfeksiyonu: Clostridium difficile enfeksiyonu (CDE) ve bakteriyel enfeksiyon düşünülüp gerekli tetkik ve tedavi yapılmalıdır.

- Beslenme ürününün kontaminasyonu: Hazırlama ve bekleme sırasında kontaminasyon gelişebilir. Beslenme torbası ve tüpü her 24 saatte 1 değiştirilmeli; seyreltilmiş veya dilüe ürünler 4 saatte, yoğun kıvamlı ürünler 8 saatte bitirilmelidir.

- Düşük lifli ürünle beslenmenin de diyareye neden olduğu bilinmektedir.

• Laktoz intoleransı olan olgularda laktoz içeren besinler diyareye yol açabilir (3, 9, 29, 30).

2.3.3 Total Parenteral Beslenme

Kritik hasta grubunda beslenme yolu olarak öncelikle en uygun fizyolojik yol olan enteral beslenme yolu seçilmesi önerilmektedir. Bazen şiddetli hastalık, malnütrisyon, sindirim sisteminin kullanılmaması gereken durumlar ve hastanın enteral beslenmeyi tolere edememesi nedeniyle parenteral beslenme yolu kullanılmaktadır. Ancak parenteral beslenme nedeniyle bağırsak mukozası atrofiye uğrayabilir ve bağırsak florası bozulabilir. Floranın bozulması ve patojen bakterilerin üremesiyle hastalarda diyare gelişebilir (31).

2.3.4 Hipoalbuminemi

Serum albümin normal seviyesi 3,5 g/dl ile 5 g/dl arasındadır. Albumin seviyesi beslenme yetersizliği, fizyolojik stres, hastalık durumu ile ilişkili olarak azalabilir, bu nedenle hastanede tedavi altında olan hastalarda düşük serum albümin düzeylerine sık rastlanılır. Serum albümini plazma onkotik basıncının %65'inden sorumlu bir proteindir. Hipoalbuminemi ($\leq 2,5$ g/dl) durumunda onkotik basınç azalarak bağırsak lümeninden kapiller alana sıvı Emilimi azalır, bağırsak lümenine sıvı-elektrolit sekresyonu olur ve diyare meydana gelir. Hipoalbuminemi aynı zamanda sindirim sisteminde ödeme neden olur ve bu ödeme mide boşalmasının süresinin uzaması, anormal bağırsak hareketleri ve bağırsaktan emilimin azalmasına neden olur (3, 23, 32, 33).

2.3.5 Bağırsak Hipoperfüzyonu

Akut mezenter iskemili olguların %80 kadarında diyare mevcuttur (23). İskemik kolit dolaşım bozukluğun olduğu farklı durumların hepsinde meydana gelebilir. Bunlar: şok, hipovolemi, dehidratasyon, kardiyak disfonksiyon, aritmi, kardiyak cerrahi sonrası komplikasyonlar, sepsis, miyokard enfarktüsü, epinefrin- digital- diüretik kullanımınıdır. Farklı mekanizmalarla meydana gelen şok durumlarında arteriyel vazokonstriksiyon ile mezenterik kan akımı azalır ve bunun sonucunda bağırsak mukozasında ülseratif lezyonlar oluşur. Bu lezyonlar bağırsak içeriğinin emilimini bozar. İskemik kolit ile meydana gelen diyare genellikle kanlıdır ve abdominal ağrı, distansiyon, ateş, lökositoz ile beraberdir (3, 5, 15, 23, 34).

2.4 DİYARENİN KOMPLİKASYONLARI

Diyare morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur (1, 3).

Kritik hasta grubunda diyare nedeniyle oluşan sıvı kaybı hemodinami ve perfüzyon bozukluğuna yol açar. Hem perfüzyonun bozulması hem de elektrolit imbalansı (elektrolit ve bikarbonat iyon kaybı) metabolik asidoza yol açar. Elektrolit dengesinin değişmesi (potasyum, magnezyum, çinko depoları azalır) ile aritmi, membran stabilitesi ve yara iyileşmesinde gecikme oluşur. Diyare nedeniyle hastada malnütrisyon gelişebilir. Diyarenin yol açtığı malnütrisyon gerekirse parenteral beslenme desteği ile giderilmelidir (1, 3).

Anal bölge yakınındaki kateter, pansuman ve yaraların dışkı kontaminasyonu riski artar (1, 3).

2.5 ÖNLEM VE TEDAVİ

Hastalarda öncelikli hedef diyarenin önlenmesi olmalıdır. Enfeksiyonlardan korunmalı, gereksiz antibiyotik ve ilaç kullanımı önlenmeli, beslenme mümkün oldukça devam ettirilmelidir (3).

Şiddetli diyaresi olan hastalar enteral beslenme intoleransı riski altındadır. Bu hastalarda bağırsak fonksiyonlarını normal hale getirmek ve yeterli beslenmeyi sağlamak için diyarenin tedavisi çok önemlidir (23).

Hastalarda diyareye neden olabilecek ilaç kullanımları, beslenme ürünü ve beslenme yolu, enfeksiyon durumları gözden geçirilmelidir. Diyare tedavisi semptomatik yönetimleri içermeli, sıvı-elektrolit kaybı yerine koyulmalıdır ve gerektiğinde uygun ilaç tedavisi sağlanmalıdır (9).

Diyarenin etyolojik bir nedeni bulunduysa, etyolojiye yönelik spesifik tedavi başlanmalıdır (23).

Sıvı ve elektrolit replasmanı: Büyük hacimli ve şiddetli ishaller sıvı–elektrolit kayıplarına, dehidratasyona, hemodinamik instabiliteye ve asit-baz dengesizliklerine yol açabilir. İshalin altta yatan nedenleri araştırılırken bu kayıplar yerine koyulmalıdır. İshal ile kaybedilen sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor ve bikarbonat intravenöz sıvı desteklerinde bulunmalıdır. Oral veya enteral olarak sıvı ve elektrolit takviyesi her zaman yeterli ve uygun olmayabilir, enteral verilen magnezyum ve fosfat ishali daha da şiddetlendirebilir. Bikarbonat kaybı nedeniyle meydana gelen metabolik asidoz intravenöz bikarbonat ve laktatlı ringer solüsyonu ile düzeltilebilir (9).

Enteral beslenme: Diyarenin nedenleri araştırılırken gözden geçirilmesi gereken bir diğer konu enteral beslenmedir. Aralıklı ve yüksek hacimli uygulanan enteral beslenme yerine sürekli beslenme tercih edilmesi önerilmektedir. Yüksek ozmolariteye sahip enteral beslenme ürünleri diyareye neden olabilir, bu durumda düşük ozmolariteli ürünlere geçilmesi düşünülebilir. Diyare gelişen hastalarda enteral beslenme ürünleri liften zengin olarak seçilebilir. Bazı enteral beslenme ürünleri zayıf emilen kısa zincirli karbonhidratları içerir (örneğin; früktoz mısır şurubu, frükto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler ve bir lif olan inülin). Bu içerikler hastalarda karın ağrısına, şişkinliğe ve diyareye neden olabilir (9).

Diyet lifleri: Bağırsak fonksiyonlarını düzenler ve beslenme toleransını iyi hale getirir. Bu yararlı etki liflerin içerdiği karbonhidratların kolonda fermente edilmesiyle ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri (butirat, propiyonat ve asetat), kolondaki su ve tuz emiliminde önemli rol oynar; aynı zamanda butirat kolonositler için de ana enerji kaynağıdır (3, 29).

Soya polisakkaritleri, %94 oranında suda çözünmeyen lif içerir ve enteral beslenme ürünlerinde en yaygın bulunan lif kaynağıdır; ancak diyarenin önlenmesinde suda çözünür liflerden daha az etkilidir. Pektin ve guar zamkı gibi suda çözünür lifler daha iyi potansiyel trofik etkilere sahiptir, çözeltilerin viskozitesini artırır, mide boşalmasını ve ince bağırsakta emilim süresini uzatır ve bağırsak motilitesinin itici etkisine direnç göstererek luminal akışı azaltır (1, 3). Liflerin bu etkileri kolon mukozası trofitesisi ve daha az bakteriyel translokasyon etkisi ile olduğu doğrulanmıştır. Liften zengin ürünler günümüzde sıklıkla kritik hasta grubunda diyare ve konstipasyon tedavisinde kullanılmaktadır (3, 34, 35).

Enteral beslenen hastalarda beslenme yetersizliği meydana geliyorsa parenteral beslenme desteğinin eklenmesi ve malnütrisyonun ağır olduğu durumlarda tamamen parenteral beslenmeye geçilmesi düşünülebilir (36, 37, 38).

Bu hastalarda protein kayıpları meydana gelebilir. Protein gereksinimini hesaplamak için azot dengesinden yararlanılabilir (39).

NİTROJEN (AZOT) DENGESİ

Alınan nitrojen (N) ile atılan nitrojen arasındaki ilişkiyi gösterir. Beslenme ile alınan 1 gram nitrojen = 6,25 gr proteindir. Nitrojen idrar, dışkı ve cilt yoluyla vücuttan atılır. İdrar dışında 2 gr kadar nitrojen atılır. Diyare, fistül ve mide içeriği ile oluşan kayıplarda kaybın 500

ml' sine 1 gr nitrojen eklenir. İdrardan atılan nitrojenin hesap edilebilmesi için 24 saatlik idrar toplanmalı ve idrardaki ürenin ölçülmesi gerekmektedir.

$$\text{İdrardan N kaybı (g /gün)} = (\text{idrar üresi (g/gün)} / 2,14] \times 1,20$$

2,14: Üre ve nitrojenin molekül ağırlıklarının birbirine oranıdır (2,14 gr Üre, 1 gr N içerir)

1,20: İdrardan üre dışı nitrojen kaybının hesaba katabilmek için kullanılan sabit sayı

[(24 saatlik protein alımı/6,25) – ((24 saatlik idrar nitrojeni/0,8) +2)] Bu değerin +2 ile +4 arasında olması anabolizma lehinedir. Nitrojen dengesinin doğru değerlendirilebilmesi için, metabolik açıdan kararlı durum oluşması gerekir. Bu nedenle en az 3 gün kadar düzenli beslenme uygulanmış olması faydalıdır. Ardışık düzenli yapılan değerlendirmenin ortalamasının alınması hata payını azaltır. Normalde idrardan atılan nitrojenin önemli kısmı üre formunda olsa da katabolik süreçteki hastalarda bu oran azalır ve amonyak atılımı artar. Bu durum, azot dengesinin hatalı olarak fazla hesap edilmesine neden olur (39).

2.6 BAĞIRSAK FLORA DÜZENLEYİCİLERİ

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler de diyare tedavisi ve sindirim sistemi fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır.

2.6.1 PROBİYOTİK

Besinlerle birlikte veya ayrı olarak alınan, mukozal ve sistemik immüniteyi düzenleyerek bağırsaklarda besinsel ve mikrobiyal dengeyi sağlayan, konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalara "probiyotik" adı verilir (40, 41). Probiyotiklerin besinsel kaynakları Laktobasiller, Bifidobakteriler, Enterokoklar, Streptokoklar'dır. Fermente yoğurtlar, peynir, turşu, ekme, şarap, kefirde doğal olarak bulunurlar. Probiyotik tabletler ve kaşelerde toz şeklinde bulunan probiyotikler de kullanılmaktadır (42).

Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmalarda aranan özellikler:

- Patojen ve toksik olmamalı,
- Doğal olarak insanların kalın bağırsak florasında bulunmalı,
- Mide asiditesi ve safra tuzlarına dirençli olmalı,
- Gastrointestinal sistem duvarına tutunarak geçici bir süre kolonize olabilmeli,
- Antimikrobiyal maddeler salgılayabilmeli,
- Konakçı sağlığı üzerine olumlu etkileri olmalı,

- Doğal floraya uyum sağlamalı ve onun yerine geçmemelidir (41, 43, 44).

Probiyotiklerin etki mekanizmaları:

- Patojen mikroorganizmaların üremesine engel olur,
- Patojen mikroorganizmaların epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur,
- Epitel ve mukozanın engel oluşturma görevini güçlendirir,
- Konakçının immün yanıtını güçlendirir (28, 41, 43).

Probiyotiklerin akut rotavirüs gastroenteritinin ve CDE'nin önlenmesi ve tedavisinde, antibiyotikle ilişkili yan etkilerin ve diyarenin engellenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (21).

Probiyotiklerin yararlı etkileri:

- Patojen bakteri çoğalmasını engellemeesi,
- Patojenlerin ürettiği toksinleri nötralize etmesi,
- Laksatif etki yapması,
- Diyare gelişme riskini azaltması,
- İmmün sistemi uyarması,
- Prokarsinojenlerin karsinojenlere dönüşmesine engel olması,
- Mineral emilimini arttırmasıdır (41, 45, 46).

Probiyotiklerin güvenirlilik durumu: Teorik olarak immünitesi ileri derecede bozulmuş hastalarda enfeksiyona neden olma riski bulunsa da normalde bağırsakta bulunan probiyotik mikroorganizmaların kullanımının güvenilir olduğu düşünülmektedir. Kullanılan preparatın içindeki mikroorganizmaların güvenirliği kanıtlanmış, bilinen suşlar yönünden gözden geirilmif olmalıdır (41, 43).

Probiyotiklerin 10^8 KOB/gün (KOB; Koloni Oluşturun Birim, Colony Forming Unit; CFU) alınması ve etkisinin devamı için her gün düzenli tüketilmesi önerilmektedir (46).

2.6.2 PREBIYOTİK

Kolon flora bakterilerinin aktivitelerini arttırın, enteropatojen olmayanların kolonizasyonlarını kolaylaştıran, fermente olabilen, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Laktuloz, inülin, oligosakkaritler (maltoz, soya, ksiloz), oligofruktoz ve galaktoz içeren galaktooligosakkaritler (kuru baklagiller) prebiyotiklerin besinsel kaynaklarıdır (42).

Prebiyotiklerin kolon mikroflorası, immün fonksiyonlar, mineral biyoyararlanımı, lipit metabolizması üzerinde yararlı ve kolon karsinogenezini önleyici etkileri vardır (41, 45, 47).

Oligosakkaritler hücre yüzey reseptör analogu gibi hareket eder, patojen mikroorganizmaları bağlayıp dışkı ile atılmasını sağlar (41).

2.6.3 SİNBİYOTİK

Probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran besin veya destek amaçlı kullanılan ürünlerdir. Probiyotiklerle birlikte prebiyotikler verildiğinde yararlı mikroorganizmaların daha uzun süre canlı kaldığı düşünülmektedir (41, 48).



3.MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 83045809-604.01.02 numaralı onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01/01/2017-03/01/2018 tarihleri arasında takip edilmiş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma döneminde yoğun bakım ünitesi 6 yataklı bir ünite olup dahili, cerrahi ve travma hastaları kabul edilmekte ve 1 hemşire 2 hastaya hizmet vermekteydi.

Ünitemizde hastaların takibinde günde kaç kez ve hangi formasyonda dışkıladığı hasta dosyalarına kaydedilmektedir. Günde 3 kez veya daha fazla sıvı veya gevşek dışkılama kayıtları 'diyare var', bunun dışındaki kayıtlar ise 'diyare yok' olarak kaydedildi.

Herhangi bir cerrahi sonrası postoperatif izlem amaçlı yoğun bakıma alınan, 72 saatten az yoğun bakım yatışı olan, 18 yaşından küçük ve 90 yaşından büyük hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda diyare gelişimine bakıldı. Diyare gelişen hastalar 'diyare var' grubuna alındı. Bir hastada birden fazla diyare dönemi olmuşsa her diyare dönemi ayrı bir olgu gibi incelendi ve 'diyare var' grubuna alındı. Yatış dönemi boyunca diyarenin hiç görülmediği hastalar 'diyare yok' grubuna alındı.

Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi), Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme (APACHE II) skorları, yoğun bakıma yatış tanıları, yandaş hastalıkları (immünsüpresif hasta grubuna; nötropenik, kanser kemoterapisi alan, primer immun yetmezlik tanısı olan, solid organ nakli ve hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, ≥ 14 gün steroid uygulanan hastalar dahil edildi), yatış süreleri ve yoğun bakımdan çıkış bilgileri (ölüm veya taburcu) kaydedildi. Hastaların beslenme durumu (var, yok) ve ne şekilde beslendiği (parenteral, enteral, oral); enteral beslenme ise veriliş yolu (oral, nazogastrik, nazojejunal, perkütan endoskopik gastrotomi tüpü); enteral beslenme ise enteral ürün formülasyonu (standart, hiperkalorik, yüksek proteinli, yüksek lif içeren, diyabetik ürün); lökosit, nötrofil, albumin değerleri; ateş (timpanik $\geq 38,3$ °C ateş olarak kabul edildi), şok (sistolik kan basıncını ≥ 90 mmHg yapabilmek için vazopressör veya inotropik ilaç tedavisi alan hasta kabul edildi), mekanik ventilasyon desteği uygulaması; mide koruyucu kullanımı (yok, var, var ise proton pompa inhibitörü – H₂ reseptör blokeri); antibakteriyel ve antimikotik kullanımı (yok, var, var ise hangi grup antibakteriyel-antimikotik), steroid kullanımı, yatış süresi ve yoğun bakımdan çıkış bilgileri 'diyare var' ve 'diyare yok' grupta karşılaştırıldı.

Diyaresi olan hastalarda, diyarenin yoğun bakım yatışının kaçınıcı gününde başladığı, diyare başlamadan önceki iki gün içinde laksatif, prokinetik ajan veya lavman uygulaması, dışkıda toksin A, diyare öncesi ve sonrası azot dengesinin nasıl değiştığı, diyare durumunda enteral ürün değişikliği, probiyotik, prebiyotik, metronidazol veya oral vankomisin kullanımı incelendi.

Çalışma ile ilgili verilerin toplanması için Tablo 2’de yer alan veri toplama formu kullanıldı.

İstatistik Metod:

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırmaları Ki Kare Testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo 2. Çalışmada veri toplamak için kullanılan veri toplama form

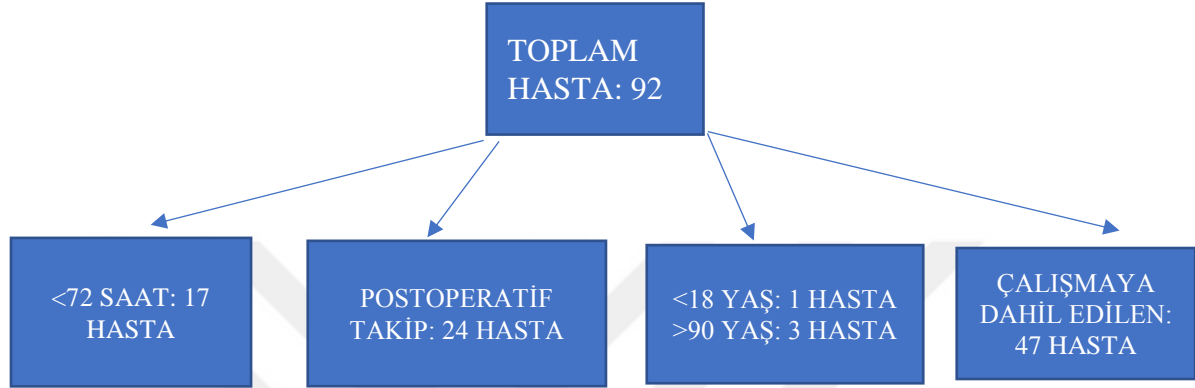
Ad soyad:		Protokol:	
Yaş		BMI:	
Vücut ağırlığı (kg)		Boy(cm):	
KOMORBİDİTELER			
Koroner arter hastalığı (1)		Malignite (5)	Akciğer (A) Mide (B) Kolo-rektal (C) Hematolojik (D) Kraniyal (E) Diğer (F)
Kalp yetersizliği (2)		İmmüsupresyon (6)	
Kronik akciğer hastalığı (3)		İnflamatuvar barsak hastalığı (7)	
Diyabetes mellitus (4)		Hipertansiyon (8)	
Yoğun bakım yatış tanısı:			
Sepsis (1)		Karaciğer yetersizliği (6)	
Şok (2)		Böbrek yetersizliği (7)	
Solunum yetersizliği (3)		MOF ¹ (8)	
Travma (4)		DİĞER (9)	
İntoksikasyon (5)			
APACHE II:			
BESLENME:	Yok (0)	Enteral (1)	Parenteral (2)
Enteral beslenme yolu:			
Oral (1)	NGT ² (2)	Nazojejunal (3)	PEG ³ (4)
ENTERAL BESLENME ÜRÜNÜ:			
Standart (1)	Hiperkalorik (2)	Yüksek protein (3)	
Yüksek lif içeren ürün (4)	Diyabetik ürün (5)		
HASTANIN ÖZELLİKLERİ			
Mide koruyucu kullanımı	Yok (0)	PPİ ⁴ (1)	H ₂ RB ⁵ (2)
Antibiyotik kullanımı	Yok (0)	Var (1)	Kullanılan antibiyotikler:
Vücut sıcaklığı (°C)	Ateş <38,3 ise yok:0		Ateş ≥38,3 ise var (1)
Şok	Yok (0)	Var (1)	
Mekanik ventilasyon	Yok (0)	Var (1)	
Lökosit:	Nötrofil:	Albumin:	
Steroid	Yok (0)	Var (1)	
Rektal sürüntüde VRE	Negatif (0)	Pozitif (1)	
Diyare	Yok (0)	Var (1)	

Diyare pozitif ise süresi:			Diyare pozitif ise azot bilançosu: Diyare öncesi: Diyare sonrası:
Toksin A	Gönderilmemiş	Negatif (0)	Pozitif (1)
Metranidazol	Başlanmamış (0)	Başlanmış (1)	Kullanılan süre:
Oral vankomisin	Başlanmamış (0)	Başlanmış (1)	Kullanılan süre:
Enteral beslenme ürünü değişikliği	Yok (0)	Var (1)	Var ise hangi ürüne geçilmiş:
Probiyotik eklenmesi	Yok (0)	Var kefir (1)	Var probiyotik tablet (2)
Süre:			
Sonuç	Ölüm (0)	Taburcu (1)	

¹**MOF:** Çoklu organ yetersizliği ²**NGT:** Nazogastrik tüp ³**PEG:** Perkütan endoskopik gastrostomi tüpü ⁴**PPI:** Proton pompa inhibitörü ⁵**H₂RB:** H₂ reseptör inhibitörü

4. BULGULAR

01/01/2017-03/01/2018 tarihleri arasında acil yoğun bakıma toplam 92 hasta yatırılmıştır. 90 yaş üstündeki 3 hasta, 18 yaş altındaki 1 hasta, postoperatif izlem amaçlı yatışı yapılan 24 hasta ve 72 saatten az takip edilen 17 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dışlanma kriterleri sonucunda 47 hasta çalışmaya dahil edildi.



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan dışlanan hasta bilgileri.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları; yatış dönemi süresince diyare gelişimi yönünden incelendi. Günde 3 kez veya daha fazla, sıvı veya gevşek dışkılama görülen hastalar ‘diyare var’ grubuna alındı. Dosya incelemeleri sonucunda 47 hastanın 27’si ‘diyare var’, 20’si ‘diyare yok’ grubuna dahil edildi. Bir hastada birden fazla diyare dönemi olması durumunda her diyare dönemi ayrı bir olgu olarak incelendi ve ‘diyare var’ grubuna dahil edildi. 27 hastada toplam 43 diyare dönemi olduğu saptandı. ‘Diyare var’ grubunda bulunan 27 hastanın 43 diyare dönemine ilişkin verileri ile ‘diyare yok’ grubunda bulunan 20 hastanın verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların (diyare görülen ve görülmeyenler) demografik verileri incelendiğinde; 28’inin erkek (59,6%) ve 19’unun kadın (40,4%) olduğu görüldü. Hastaların yaşları 18-90 yıl aralığında değişmekte olup yaş ortalaması $61,17 \pm 19,17$ yıl olarak bulundu. Vücut ağırlığı ve boy ortalaması sırasıyla $70,77 \pm 13,6$ kg ve $166,62 \pm 9,3$ cm, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $25,04 \pm 4,79$ kg/m² olarak bulundu. Hastaların yatış anındaki hastalık durumlarının ve beklenen ölüm oranlarının değerlendirilebilmesi açısından APACHE II skorları kaydedildi. Hastaların APACHE II ortalama değerinin $23,72 \pm 8$ olduğu görüldü. Demografik özelliklerin ve APACHE II skorunun dağılımı tablo 3 ve 4’te gösterilmektedir.

Tablo 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	28	59,6
Kadın	19	40,4

Tablo 4. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ ve APACHE II değerlerinin dağılımı

	Ort.±SD	Min-Maks
Yaş (yıl)	61,17±19,17	(18-90/69)
Vücut ağırlığı (kg)	70,77±13,6	(40-96/75)
Boy (cm)	166,62±9,3	(150-186/165)
VKİ (kg/m ²)	25,04±4,79	(16-39,9/24,6)
APACHE II değeri	23,72±8	(8-43)

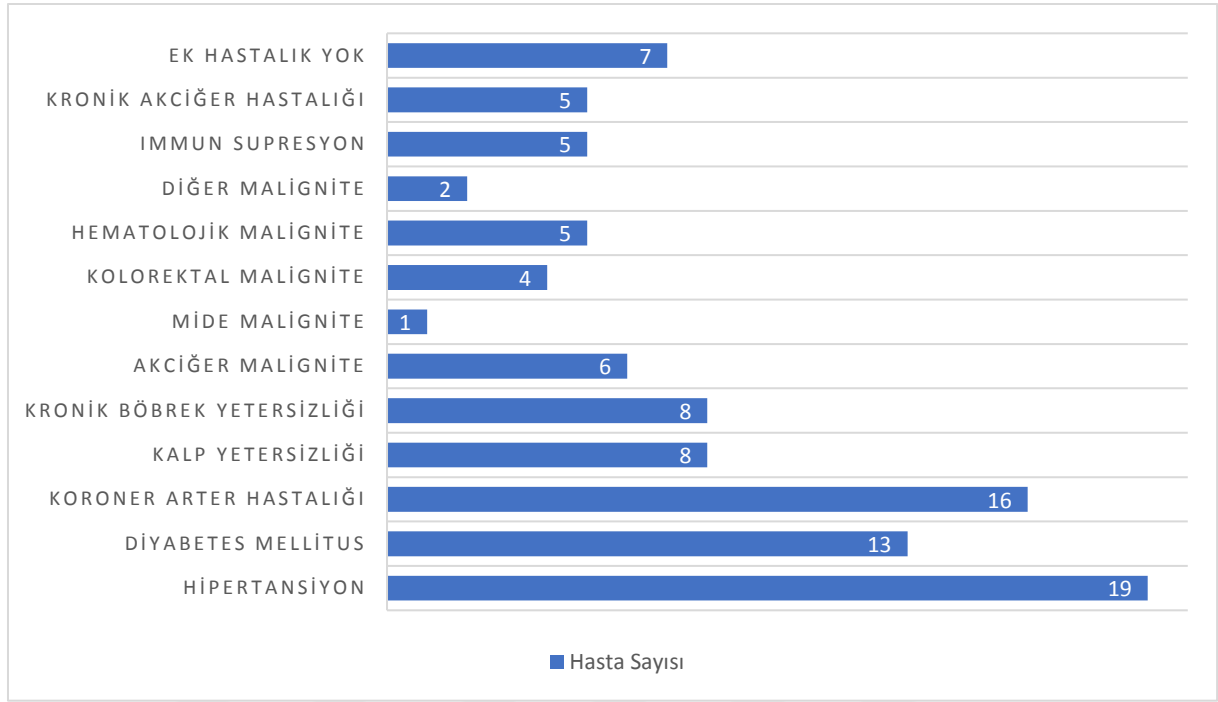
Hastaları yoğun bakım yatış tanılarına göre incelediğimizde; en sık nedenin solunum yetersizliği (74,5%) olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla sepsis (27,7%), şok (21,3%) ve böbrek yetersizliği (%19,1) izlemektedir. Hastaların yoğun bakıma yatış tanılarının sayı ve yüzde değerleri tablo 5’te gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastaların yoğun bakıma yatış tanılarının dağılımı

Yatış tanısı	n	%
Solunum yetersizliği	35	74,5
Sepsis	13	27,7
Şok	10	21,3
Böbrek yetersizliği	9	19,1
Travma	4	8,5
Serebrovasküler olay	2	4,3
Çoklu organ yetersizliği	2	4,3
Başarılı KPR* sonrası	1	2,1

*KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

Hastalar mevcut yandaş hastalıkları açısından incelendiğinde, en sık eşlik eden yandaş hastalıkların hipertansiyon (%40,4), malignite (%38), koroner arter hastalığı (%34), diyabetes mellitus (%27,7) olduğu görüldü. Hastaların yandaş hastalıklarının sayısal dağılımı grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Hastaların yandaş hastalıkları yönünden dağılımı

Yoğun bakım yatış süre ortalaması $19,8 \pm 23,5$ gün olarak bulundu. Ölüm ve taburcu olma yüzdelerini incelediğimizde; hastaların %42,6'sında ölüm, %57,4'ünün taburcu edildiği tespit edildi (tablo 6).

Tablo 6. Hastaların yatış süresi, ölüm ve taburcu olma sayı ve yüzdeleri

		Ort.±SD (Min-Maks)	
Yatış süresi (gün)		19,8±23,5 (3-106)	
		n	%
Sonuç	Ölüm	20	42,6
	Taburcu	27	57,4

Çalışma süresi içerisinde 47 hastanın 27 tanesinde en az bir kez diyare geliştiği ve diyare insidansının %68,3 olduğu görüldü. Diyare dönemlerine baktığımızda 27 hastada toplam 43 diyare dönemi mevcuttu. Diyare, hasta yatışlarının ortalama $14,8 \pm 13,2$ 'nci günü başlamış ve diyarenin devam etme süresi ortalama $4,2 \pm 3,1$ gün olmuştur. 'Diyare var' grubunda diyarenin başlamasından önceki iki gün içinde laksatif veya lavman 11 olguda kullanılmış (%25,6) ve hepsinde diyare gelişmiştir. Diyare varlığı ve yokluğu, başlangıç zamanı, devam süresi, öncesinde laksatif veya lavman kullanımı tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Diyare varlığı ve yokluğu, başlangıç zamanı, devam süresi, öncesinde laksatif veya lavman kullanımı

	n	%
Diyare yok	20	31,7
Diyare var	43	68,3
Diyare öncesi laksatif veya lavman kullanımı	11	25,6
Diyare yatışın kaçınıcı günü başladı*	14,8±13,2 (1-48)	
Diyare pozitif ise süresi (gün)*	4,2±3,1 (1-12)	

* Ort.±SD (Min-Maks)

Diyare var ve yok gruplarını karşılaştırdığımızda cinsiyet oranlarında, yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve APACHE II değerlerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (tablo 8 ve 9).

Tablo 8. Diyare var-yok gruplarının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması

	Diyare Varlığı				p
	Yok		Var		
Cinsiyet	n	%	n	%	
Erkek	12	60,0	16	59,3	1
Kadın	8	40,0	11	40,7	

Tablo 9. Diyare var-yok gruplarının yaş, boy, vücut ağırlığı ve APACHE II değerlerinin karşılaştırılması

	Diyare Varlığı		p
	Yok (20 olgu)	Var (43 olgu)	
	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	
Yaş (yıl)	57,9±15,8 (27-81 / 57,5)	63,59±21,2 (18-90 / 67)	0,3
Boy (cm)	168±8,6 (155-184 / 170)	165,07±9,59 (150-186 / 165)	0,8
Vücut ağırlığı (kg)	72,9±12,4 (50-94 / 74)	69,19±14,5 (40-96 / 70)	0,5
VKİ* (kg/m ²)	25,3±4,3 (19-34 / 25,2)	24,8±5,18 (16-39,9 / 24,2)	0,3
APACHE II değeri	22,9±8,05 (14-43 / 21)	24,3±8,17 (8-40 / 24)	0,615

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Diyare görülen (27 hasta) ve görülmeyen (20 hasta) hasta gruplarını yandaş hastalıkları, yoğun bakıma yatış tanıları yönünden karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık (tablo 10, tablo 11).

Tablo 10. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yandaş hastalıkları

Yandaş hastalıklar	Diyare Varlığı				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Koroner arter hastalığı	5	25,0	11	40,7	0,415
Kalp yetersizliği	2	10,0	6	22,2	0,437
Kronik böbrek yetersizliği	4	20,0	4	14,8	0,707
Kronik akciğer hastalığı	2	10,0	3	11,1	1,000
Diyabetes mellitus	4	20,0	9	33,3	0,496
Malignite	9	45,0	9	33,3	0,610
Akciğer malignite	3	15,0	3	11,1	1
Mide malignite	1	5,0	0	0,0	0,426
Kolonorektal malignite	2	10,0	2	7,4	1
Hematolojik malignite	2	10,0	3	11,1	1
Diğer malignite	1	5,0	1	3,7	1,000
Immunsupresyon	1	5,0	4	14,8	0,377
Hipertansiyon	6	30,0	13	48,1	0,341
Ek hastalık yok	4	20,0	3	11,1	0,438

Tablo 11. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yoğun bakıma yatış tanıları

Yatış tanısı	Diyare Varlığı				P
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Sepsis	7	35,0	6	22,2	0,523
Şok	3	15,0	7	25,9	0,481
Solunum yetersizliği	12	60,0	23	85,2	0,105
Travma	2	10,0	2	7,4	1,000
Böbrek yetersizliği	2	10,0	7	25,9	0,266
Çoklu organ yetersizliği	1	5,0	1	3,7	1
Başarılı KPR* sonrası takip	1	5,0	0	0,0	0,426
Serebrovasküler olay	2	10,0	0	0,0	0,176

*KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon

‘Diyare yok’ grubundaki olguların hepsine, ‘diyare var’ grubunda ise 1 olgu hariç hepsine beslenme desteği verildiği görüldü. Enteral beslenme ‘diyare yok’ grubunda %90 oranında uygulanmış, ‘diyare var’ grubunda ise bu oran %97,7 olmuştur (tablo 12). Enteral beslenme yolu olarak iki grupta da nazogastrik tüp ile beslenmenin daha fazla olduğu görüldü (%50 ve %79,1). ‘Diyare var’ grubundaki 2 olguda oral ve nazogastrik tüp ile birlikte beslenme mevcuttu. Nazojejunal beslenme tüpü hiçbir olguda kullanılmazken, perkütan endoskopik gastrotomi tüpü ‘diyare var’ grubunda 3 olguda kullanılmıştır (tablo 13). Enteral beslenme ürünü formülasyonlarını incelediğimizde iki grupta da standart ve yüksek lifli ürün daha fazla kullanılmıştır. ‘Diyare yok’ grubunda 1 hastaya oral hiperkalorik enteral beslenme ürünü destek amaçlı verilmiştir. Yüksek proteinli ürün sadece 1 olguda ‘diyare var’ grubunda kullanılmıştır (tablo 14). Diyare var ve yok dönemlerindeki olguları karşılaştırdığımızda beslenme durumu, şekli ve enteral beslenme ürün formülasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Enteral beslenme yollarını incelediğimizde, ‘diyare var’ grubunda nazogastrik tüp ile beslenme ‘diyare yok’ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı (p=0,041).

Tablo 12. Beslenme durumu ve şekli

Beslenme durumu ve şekli	Diyare Varlığı				
	Yok (20 olgu)		Var (43 olgu)		p
	n	%	n	%	
Beslenme durumu	20	100,0	42	97,7	1,000
Enteral	18	90,0	42	97,7	0,234
Parenteral	2	10,0	0	0,0	0,097

Tablo 13. Enteral beslenme yolu

Enteral beslenme yolu	Diyare Varlığı				
	Yok (20 olgu)		Var (43 olgu)		p
	n	%	n	%	
Oral	8	40,0	7	16,3	0,057
Nazogastrik tüp	10	50,0	34	79,1	0,041
Perkütan endoskopik gastrotomi tüpü	0	0,0	3	7,0	0,545

Tablo 14. Kullanılan enteral beslenme ürün formülasyonları

Enteral beslenme ürünü	Diyare Varlığı				
	Yok (20 olgu)		Var (43 olgu)		p
	n	%	n	%	
Standart ürün	6	30,0	17	39,5	0,464
Hiperkalorik ürün	1	5,0	0	0,0	0,317
Yüksek proteinli ürün	0	0,0	1	2,3	1,000
Yüksek lifli ürün	4	20,0	19	44,2	0,115

Diyare görülen ve görülmeyen dönemde ilaç uygulamalarına baktığımızda iki gruptaki herkese mide korucu ilaç uygulandığını ve mide koruyucu ilaç olarak da H₂ reseptör blokerinin (%65 ve %74) daha sık kullanıldığını gördük. Antibakteriyel ilaç uygulaması %75 ve %76,7 oranındaydı. Antimikotik ve steroid ilaç uygulaması ‘diyare yok’ grubunda %10 ve ‘diyare var’ grubunda %16 idi. Laksatif veya lavman kullananların hepsinde diyare geliştiği görüldü ve diyare gelişimi ile arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,012). PPI, H₂RB, antibakteriyel, antimikotik ve steroid kullanımı açısından diyare var ve yok grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 15).

Tablo 15. Diyare var ve yok gruplarında ilaç kullanımı

İlaç kullanımı	Diyare Varlığı				
	Yok (20 olgu)		Var (43 olgu)		p
	n	%	n	%	
PPI*	7	35,0	11	25,6	0,441
H ₂ RB**	13	65,0	32	74,4	0,441
Antibakteriyel kullanımı	15	75,0	33	76,7	1,000
Antimikotik kullanımı	2	10,0	7	16,3	0,706
Steroid kullanımı	2	10,0	7	16,3	0,706
Laksatif veya lavman kullanımı	0	0	11	25,6	0,012

*PPI: Proton pompa inhibitörü **H₂RB: H₂ reseptör blokeri

Kullanılan antibakteriyel sayısını diyare var ve yok gruplarında karşılaştırdığımızda antibakteriyel sayısı ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,374) (tablo 16).

Tablo 16. Kullanılan antibakteriyel sayısının gruplar arasında karşılaştırılması

Kullanılan antibakteriyel sayısı	Diyare Varlığı				p
	Yok (n=20)		Var (n=43)		
	n	%	n	%	
Yok	5	25	10	23,3	0,374
Tekli	1	5	6	14	
İkili	6	30	18	41,9	
Üçlü	8	40	9	20,9	

Kullanılan antibakteriyel gruplarını incelediğimizde karbapenemlerin ‘diyare var’ ve ‘diyare yok’ grubunda en sık kullanıldığını gördük. ‘Diyare yok’ grubunda teikoplanin grubu ikinci sıklıkta kullanılmış ve onu da vankomisin ve aminoglikozid grubu takip etmiştir. ‘Diyare var’ grubunda karbapenemlerden sonra vankomisin ve penisilin grubu sıklıkla kullanılmıştır. ‘Diyare yok’ grubunda teikoplanin kullanımı ‘diyare var’ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,028$). Antimikotik gruplarına baktığımızda ‘diyare yok’ grubunda anidulafungin iki hastada kullanılmış; ‘diyare var’ grubunda kaspofungin asetat beş olguda, anidulafungin iki olguda ve vorikonazol bir olguda kullanılmıştır. Ancak diyare var ve yok gruplarında antimikotik gruplarınının kullanımı arasında anlamlı fark bulmadık ($p>0,1$) (tablo 17).

Tablo 17. Antibakteriyel ve antimikotik kullanımı

	Diyare Varlığı					
	Yok (20 olgu)		Var (43 olgu)		p	
	n	%	n	%		
Antibakteriyel kullanımı	Karbapenem	12	60,0	15	34,9	0,061
	Vankomisin	5	25,0	11	25,6	0,961
	Penisilin	2	10,0	10	23,3	0,309
	Teikoplanin	7	35,0	4	9,3	0,028
	Aminoglikozid	4	20,0	3	7,0	0,195
	Sefalosporin	0	0,0	7	16,3	0,087
	Kinolon	1	5,0	4	9,3	1,000
	Kolistin	1	5,0	3	7,0	1,000
	Makrolid	2	10,0	2	4,7	0,586
	Linezolid	0	0,0	2	4,7	1,000
	Tigesiklin	1	5,0	1	2,3	0,538
Antimikotik kullanımı	Kaspofunginasetat	0	0,0	5	11,6	0,169
	Anidulafungin	2	10,0	2	4,7	0,586
	Vorikonazol	0	0,0	1	2,3	1,000

Diyare var ve yok gruplarında ateş yüksekliği, şok durumu ve mekanik ventilasyon uygulama yüzdelerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulmadık ($p>0,1$) (tablo 18).

Tablo 18. Ateş yüksekliği, şok durumu ve mekanik ventilasyon uygulamalarının dağılımı ve karşılaştırılması

	Diyare Varlığı				p
	Yok (n=20)		Var (n=43)		
Klinik durum ve mekanik ventilasyon desteği uygulaması	n	%	n	%	
Ateş	7	35,0	14	32,6	0,848
Şok	10	50,0	23	53,5	0,796
Mekanik ventilasyon uygulaması	12	60,0	33	76,7	0,171

İki grupta da lökosit, nötrofil ve albümin ortalama değerlerinin benzer olduğunu ve istatistiksel olarak fark olmadığını gördük ($p>0,1$) (tablo 19).

Tablo 19. Lökosit, nötrofil ve albumin değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar değerleri	Diyare Varlığı		p
	Yok (n=20)	Var (n=43)	
Lökosit (hücre/ μ l) *	14480,0 \pm 6736,4 (4900-33600 / 13650)	12718,6 \pm 5777,7 (700-8000 / 12700)	0,290
Nötrofil (% band) *	77,8 \pm 17,5 (39-98 / 86)	80,6 \pm 13,4 (30-95,6 / 85)	0,807
Albumin (g/dl) *	3,0 \pm 0,6 (2-4,4 / 3)	2,8 \pm 0,4 (1,8-3,8 / 2,8)	0,158

*Ort. \pm SD (Min-Maks/Median)

Diyare görülen (27 hasta) ve görülmeyen hastalarda (20) dışkıda VRE taraması yüksek orandaydı (%85, %88,9). VRE pozitif olan hasta yüzdesi diyare görülen grupta %29,6 ve diyare görülmeyen grupta %10 olarak bulundu. İki grup arasında VRE taraması ve pozitif sonuç çıkma yönünden anlamlı fark yoktu (tablo 20).

Tablo 20. VRE taraması, pozitif sonuç yüzdesi ve karşılaştırılması

VRE durumu	Diyare Varlığı				p
	Yok (20 hasta)		Var (27 hasta)		
	n	%	n	%	
VRE taraması	17	85,0	24	88,9	0,51
Rektal sürüntüde VRE	2	10,0	8	29,6	0,15

Diyare gözlenen iki hastada Toksin A'nın pozitif olduğu görüldü. Bu hastalardan birinde yoğun bakımda diyare olduğu dönemde Toksin A araştırılması yapılmış, diğer hastada yoğun bakıma yatışı yapılmadan önceki dahili serviste yatışı sırasında Toksin A bakılmış ve sonuç pozitif çıkmıştır. Bu iki hastada diyare döneminde metronidazol tedavisi uygulanmıştır. Hastalardan birinde metronidazol tedavisi ile 1 gün sonunda diyare sonlanırken, diğer hastada tedaviden 7 gün sonra diyarenin sonlandığı görüldü. Oral vankomisin kullanımı ise başka bir hastada metronidazol tedavisine yanıt alınamayınca diyarenin altıncı gününde başlanmış ve 3 gün süre ile kullanıldıktan sonra diyarenin sonlandığı görüldü.

Nitrojen dengesi ortalama değerine baktığımızda, diyare öncesi dönemde 4,25 \pm 7,41 ve diyare sonrası dönemde 1,49 \pm 7,61 olduğunu gördük. Bu değerleri karşılaştırdığımızda diyare öncesi ve sonrası nitrojen dengesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (p=0,21) (tablo 21).

Tablo 21. Diyare öncesi ve sonrası dönemde bakılan nitrojen dengesi değerleri

Nitrojen dengesi değeri		
	Ort.±SD (Min-Maks)	p
Diyare öncesi	4,25±7,41 (-4,4-20)	0,21
Diyare sonrası	1,49±7,61 (-13,14-18,58)	

Diyare dönemindeki 7 olguda standart enteral beslenme ürününden yüksek lifli ürüne geçiş yapılmış, 1 hastada ise nazogastrik ve oral yoldan birlikte beslenmesi mevcutken diyare gelişmesiyle birlikte nazogastrik tüp ile beslenme bırakılıp tamamen oral yoldan beslenmeye geçilmiştir. Diyare dönemindeki 18 olguya probiyotik uygulanmıştır. Probiyotik olarak tüm hastalara kefir verilmiş olup 1 hastaya kefir yanında probiyotik tablet eklenmiştir. Yatış dönemi içinde diyarenin hiç görülmediği 1 hastaya da probiyotik olarak kefir verildiğini gördük (tablo 22). Diyare görülen olgularda diyare görülmeyenlere göre istatistiksel olarak yüksek oranda probiyotik kullanımına başlandığını saptadık (p=0,008) (tablo 23).

Tablo 22. Diyare dönemindeki olgularda beslenme değişikliği ve bağırsak flora düzenleyicilerinin kullanımı

Diyare döneminde beslenme değişikliği ve bağırsak flora düzenleyicileri kullanımı		
	n	%
Enteral beslenme ürünü değişikliği yapılanlar	8	18,6
Yüksek lifli ürüne geçiş yapılanlar	7	16,3
Probiyotik eklenen olgular	18	41,9
Kefir kullanan olgular	18	41,9
Probiyotik tablet kullanan olgular	1	2,3

Tablo 23. Diyare görülen ve görülmeyen olgularda probiyotik kullanımı

Probiyotik kullanımı	Diyare Varlığı				p
	Yok (n=20)		Var (n=43)		
	n	%	n	%	
Var	1	5	18	41,9	0,008
Yok	19	95	25	58,1	

Diyare gelişen olgularda, enteral beslenme ürün değişikliği yapılanlar ile yapılmayanlarda toplam diyare gün süresi ortalama olarak benzerdi ($p=0,34$). Diyare, enteral beslenme ürünü değişikliği yapılanlarda değişiklik yapıldıktan ortalama $4\pm 3,81$ gün sonra sonlanmıştır. Enteral beslenme ürünü değişikliği yapıldıktan sonra diyarenin sonlanma süresi ile enteral beslenme ürünü değişikliği yapılmayanlarda diyarenin sonlanma süresi arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,1$) (tablo 24).

Tablo 24. Enteral beslenme ürünü değişikliği ve diyare sonlanma süresi arasındaki ilişki

	Enteral beslenme ürünü değişikliği		p
	Yok	Var	
	Ort. \pm SD (Min-Maks / Median)	Ort. \pm SD (Min-Maks / Median)	
Toplam diyare süresi (gün)	3,94 \pm 2,97 (1-12 / 3)	5,12 \pm 3,79 (1-12 / 4,5)	0,34
Diyare sonlanma süresi (gün)	3,94 \pm 2,97 (1-12 / 3)	4 \pm 3,81 (1-12 / 3)	0,1

‘Diyare var’ grubunda probiyotik başlanan olgularda toplam diyare süresinin gün olarak ortalama değerinin probiyotik başlanmayanlara oranla daha uzun olduğunu gördük ($6,11\pm 3,56$ ve $2,76\pm 1,80$ gün) ($p=0,01$). Hastaların probiyotik kullanım süresi ortalama $3,9\pm 7,9$ gün idi. Probiyotik uygulananlarda probiyotik başlandıktan sonra diyare ortalama $3,22\pm 1,98$ gün ve probiyotik uygulanmayanlarda ortalama $2,76\pm 1,80$ gün sonra sonlanmıştır. Bu iki gruba baktığımızda daha uzun süre diyaresi devam eden olgulara probiyotik başlandığını ($p=0,01$) ve uzamış diyaresi olan bu olgulara probiyotik başlanmasıyla diyare sonlanma zamanının uzamamış diyare süresi olan olgularla benzer sürelerle geldiğini saptadık ($p=0,43$) (tablo 25).

Tablo 25. Probiyotik kullanımı ile diyare sonlanma süresi arasındaki ilişki

	Probiyotik kullanımı		p
	Yok	Var	
	Ort. \pm SD (Min-Maks / Median)	Ort. \pm SD (Min-Maks / Median)	
Toplam diyare süresi (gün)	2,76 \pm 1,80 (1-8 / 2)	6,11 \pm 3,56 (1-12 / 6)	0,01
Diyare sonlanma süresi (gün)	2,76 \pm 1,80 (1-8 / 2)	3,22 \pm 1,98 (1-7 / 3)	0,43

Hastaların yoğun bakımda yatış sürelerine baktığımızda; diyare görülen hastalarda 28,37±27,94 gün, diyare görülmeyen hastalarda 8,25±5,22 gün yatış süresi olduğu görüldü. Diyare görülen hastaların yoğun bakım yatış süre ortalaması diyare görülmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$) (tablo 26). Ölüm oranlarını incelediğimizde diyare görülen ve görülmeyen hastaların ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0,995$) (tablo 27).

Tablo 26. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların yoğun bakım yatış süresinin karşılaştırılması

	Diyare Varlığı		p
	Yok	Var	
	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	Ort.±SD (Min-Maks / Median)	
Yatış süresi (gün)	8,25±5,22 (3-24 / 7)	28,37±27,94 (4-106 / 17)	<0,001

Tablo 27. Diyare görülen ve görülmeyen hastaların ölüm ve taburcu olma oranları

	Diyare Varlığı				p
	Yok		Var		
Sonuç	n	%	n	%	
Ölüm	8	40,0	12	44,4	0,995
Taburcu	12	60,0	15	55,6	

5.TARTIŞMA

Çalışma süresi içerisindeki 47 hastanın 27 tanesinde en az bir kez diyare geliştiğini ve diyare insidansının %68,3 olduğunu gördük. Diyare gelişen hastaların yatış tanılarının sıklık sırasına göre solunum yetersizliği, böbrek yetersizliği, şok ve sepsis olduğu görüldü. Hastaların APACHE II skor ortalaması $24,3\pm 8,17$ idi. Hastalarda en sık görülen yandaş hastalıklar hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitus olarak sıralandı. Diğer enteral beslenme yollarına kıyasla nazogastrik tüp yoluyla beslenenlerde daha fazla diyare oluştuğunu saptadık. Laksatif veya lavman uygulanan hastaların hepsinde diyare gelişti. Diyare gelişenlerde yoğun bakımda yatış süresi daha uzundu. Yoğun bakımdaki hastaların büyük çoğunluğu antibiyotik almaktaydı ancak antibiyotik ve diyare ilişkisine baktığımızda diyare gelişmeyenlerde teikoplanin kullanımını anlamlı olarak daha yüksek idi.

Yoğun bakımdaki hastalarda tedavi döneminde çeşitli gastrointestinal semptomlarla karşılaşmakta ve bu semptomların bir kısmı diyare olarak karşımıza çıkmaktadır. Biz çalışmamızda diyareyi, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlaması olan günde 3 veya daha fazla sıvı ya da gevşek dışkılama olarak kabul ettik ve diyare insidansının %68,3 olduğunu gördük. Çalışmalarında aynı tanımlamayı kullanmış olan Reintam ve ark. (49) ile Hay ve ark. (50) da yoğun bakımdaki hasta gruplarında diyare insidansını benzer oranlarda saptamışlardır. Reintam ve ark. (49), yoğun bakımda tedavi almakta olan 1312 kritik hastada yaptıkları 4 yıllık prospektif bir çalışmada hastaların yatış dönemleri boyunca en az bir kez gastrointestinal semptomla karşılaşma insidansını %59,1 olarak bulmuşlar ve bu semptomların %14'nü de diyare olarak gözlemlemişlerdir. Özgür ve ark. (51), yoğun bakımda tedavi almış olan 786 kritik hastada yaptıkları 4,5 yıllık bir retrospektif çalışmada diyare insidansı %9.92 olarak bulunmuştur. Hay ve ark. (50), yapmış oldukları bir metaanaliz çalışmasında Mayıs 2018 tarihine kadar "Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline)", "Excerpta Medica (Embase)" ve "The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)"de yayınlanmış olan sekiz çalışmayı incelemişler ve kritik hasta grubunda diyare insidansını %3.3 ile %78 olarak geniş bir aralıkta bulmuşlardır.

Yoğun bakımda tedavi gören kritik hasta grubunda beslenme, tedavinin önemli bir bileşenidir. Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN), Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (A.S.P.E.N) ve Kanada Yoğun Bakım Uygulama Rehberleri (CCPGs) yoğun bakımda tedavi gören kritik hasta grubunda beslenme için önemli önerilerde bulunmuşlardır (37, 52, 53). Beslenme uygulanırken mümkün olduğunca fizyolojik yol

seçilmeli ve beslenmeye erken dönemde başlanmalıdır. Hastalar eğer oral alabiliyorsa öncelik oral beslenme olmalı, oral alamayacaksa enteral beslenmenin diğer yollarına 48 saat içinde başlanması düşünülmelidir. Beslenme için gastrointestinal sistem kullanılmayacaksa ya da malnütrisyon riski taşıyan kritik hastada enteral beslenme ile hedeflenen beslenme düzeyine ulaşamıyor ve beslenme yetersiz kalıyorsa o zaman parenteral beslenme düşünülmelidir. Enteral beslenme yeri olarak birinci tercih intragastrik bölge olmalı, intolerasyon gelişmesi durumunda postpilorik bölge öncelikle de jejunal bölgenin tercih edilmesi önerilmektedir (52, 53). Enteral beslenme ürünü olarak öncelikle standart beslenme ürünlerinin seçilmesi gerektiğini, lifli ürün veya özel ürünlerin ancak hastalığa özgü durumlarda tercih edilmesi gerektiği de öneriler arasındadır (53). Hastaların beslenmeyi tolere edebilmesi ve diyare oluşumunun önlenmesi için aralıklı bolus doz uygulanması yerine sürekli infüzyonların tercih edilmesi önerilmektedir. Ayrıca beslenme ürününün hazırlanması ve bekletilmesi sırasında kontaminasyon gelişebileceği için beslenme torbası ve setinin her 24 saatte bir değiştirilmesi önerilmektedir. (52, 53).

Biz de kendi ünitemizde bu öneriler doğrultusunda hastaları mümkün olduğunca erken sürede, fizyolojik yola en yakın ve özel bir durum olmadıkça enteral beslenme ürünlerinden öncelikli olarak standart beslenme ürünleri ile beslemeyi hedeflemekte ve uygulamaktayız. Bizim ünitemizde her hasta ayrı odada yatmakta, hasta odasına giriş-çıkışlarda el hijyenine çok dikkat edilmekte ve hastayla temastan önce enfeksiyondan koruyucu önlemler (eldiven, önlük, bone, maske) uygulanmaktadır. Ünitemizde beslenme ürünleri uygun saklama koşullarında tutulmakta ve beslenme ürünlerinin hazırlanması sırasında kontaminasyonun önlenmesi amacıyla el temizliğine dikkat edilmekte, beslenme torbası ve seti ünitemizde 24 saatte bir kez değiştirilmektedir.

Bizim ünitemizde beslenme yönetiminde aralıklı bolus uygulaması yapılmamaktadır. Bu yüzden beslenme desteği verilen bütün hastalarımıza beslenme pompası aracılığıyla sürekli infüzyon yöntemi uygulanmıştır. Çalışmamızda 1 olgu hariç hepsine beslenme desteği verilmiş, parenteral beslenen 2 olgu haricinde herkes enteral yolla beslenmiştir. Enteral beslenme yolu olarak da öncelikle oral beslenme yolu seçilmeye çalışılmış ve uygun olmayanlarda enteral beslenme yolu olarak nazogastrik tüp yolu kullanılmış, 3 olgu perkütan endoskopik gastrotomi tüpü ile beslenmiştir.

Enteral beslenen kritik hasta grubunda gastrointestinal semptomlar ve bu semptomlar içinde diyare sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Diyarenin, beslenme ürününün yüksek

ozmolariteli olması, hızlı ve yüksek miktarda verilmesi ve postpilorik bölgeden beslenme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54). Atasever ve ark. (55), nazogastrik tüp yoluyla standart beslenme ürünü ile enteral beslenen 137 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada her hastayı 2 hafta boyunca gastrointestinal semptomlar yönünden takip etmişler ve 86 hastada (%63) en az bir kez gastrointestinal semptom, 30 hastada (%26) da diyare ile karşılaşmışlardır. Jack ve ark. (56) da yaptıkları 6 aylık bir retrospektif çalışmada enteral tüp ile beslenmiş olan 50 hastayı diyare yönünden incelemişler ve diyare insidansını %78 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada enteral beslenme ürününün tipi veya ozmolaritesi ile diyare gelişimi arasında ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da nazogastrik tüp yoluyla enteral beslenenlerde diyare görülme sıklığı diğer enteral beslenme yollarından anlamlı derecede yüksek çıktı ($p=0,037$). Bununla birlikte enteral formül olarak standart ve yüksek lifli ürün kullanımı daha fazlaydı, diyare görülen ve görülmeyen olgularda kullanılan enteral beslenme ürün formülü açısından anlamlı fark saptamadık ($p>0,1$). Diyarenin sonlanma zamanı, enteral beslenme ürünü değişikliği yapılanlar (yüksek lifli ürüne geçiş) ile değişiklik yapılmayanlar arasında benzer bulundu ($p=0,1$).

Hipoalbumineminin ($<2,6$ g/dl), onkotik basıncı azaltarak bağırsak ödemeine yol açması bunun sonucunda da bağırsaktan sıvı emilimini azaltması ile diyare yaptığı düşünülmektedir. Şiddetli hastalıklarda çoğu zaman hypoalbuminemi karşımıza çıkmaktadır. Şiddetli hastalığın bir belirteci haline gelmiş hypoalbuminemide diyare sıklığının artması, diyarenin oluşumunda hastalık şiddetinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (32, 57, 58). Yapılan bazı çalışmalarda diyaresi olan olgularda hypoalbuminemi ile diyare ilişkisi anlamlı bulunmuştur (55, 56, 59). Bizim çalışmamızda diyaresi olanlarda ortalama serum albumin değerleri $2,8\pm 0,4$ g/dl'ydı. Diyare var ve yok gruplarında albumin düzeyi ile anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,158$).

Yoğun bakımdaki hastalarda hastalık şiddeti ve enfeksiyöz durumlara bağlı olarak hastalarda şok gelişebilmekte ve hipertermi-hipotermi, lökositöz-lökopeni, nötrofili-nötropeni gibi laboratuvar değerleri önemli belirteçler olmaktadır. Bu hastalarda mekanik ventilasyon desteği de çoğu zaman tedavinin bir parçası haline gelmektedir. Kritik hasta grubunda diyare ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda mekanik ventilasyon desteği ve özellikle enfeksiyöz olduğu düşünülen diyarelerde enflamasyon parametrelerinin referans aralığın dışında olduğu görülmüştür (24, 60). Bizim çalışmamızda diyare görülen ve görülmeyenlerde ateş yüksekliği, şok gelişimi, mekanik ventilasyon desteği uygulanması, lökosit ve nötrofil değerleri benzer oranlarda bulundu ve diyare gelişimi ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,5$).

Yoğun bakımda tedavi gören kritik hasta grubunda sık karşılaştığımız bir diğer gastrointestinal semptom da kabızlıktır. Kritik hasta grubunda hareketsizlik, beslenme yöntemi, mevcut hastalığın şiddeti, dehidratasyon, sedasyon, opioidler ve vazopressör desteği gibi birçok neden kabızlığa neden olabilmektedir. Kabızlık insidansı bu hasta grubunda %5-84 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (50, 54, 61). Bu hasta grubunda zaman zaman profilaktik ve tedavi amaçlı laksatif ve lavman uygulanmaktadır. Ancak kullanılan laksatif ajan ve lavman hastalarda diyareye neden olabilmektedir (50, 61). Azevedo ve ark. (61), 88 hasta üzerinde yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada, günde 1-2 kez dışkılamayı sağlamak üzere verilen laksatif ve enema grubunda kontrol grubuna göre diyare gelişme insidansını ve diyare süresini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 11 olguda laksatif veya lavman kullanımı vardı ve iki gün içinde bu hastaların hepsinde diyare geliştiğini gördük. Diyare gelişimi ile laksatif veya lavman kullanımı arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık (p=0,01).

Kritik hasta grubunda mide mukozası hastalık şiddetine, hemodinamik değişikliklere ve inflamatuvar yanıtlara bağlı olarak sıklıkla hasara uğramaktadır. Bu hasara bağlı olarak gastrointestinal kanamalar ve stres ülseri meydana gelebilir. Yoğun bakımda tedavi gören kritik hasta grubunda bu hasarı azaltmak üzere stres ülser profilaksisi olan H₂ reseptör blokleri (H₂RB) ve proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin de yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar mide asidini baskılayıcı etkileri nedeniyle çeşitli enfeksiyonlara yol açabilirler. Clostridium difficile enfeksiyonu (CDE) da bu ilaç grubunun kullanımında ortaya çıkarak diyareye neden olabilir. Özellikle de daha güçlü asit baskılayıcı olan PPI grubunda enfeksiyon gelişimi daha sıklıkla görülebilmektedir (62).

MacLaren ve ark. (63), 71 hastanede 35,312 hastada yaptıkları geniş çaplı bir kohort çalışmasında CDE gelişme insidansını H₂RB kullanan grupta PPI kullanan gruba oranla anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Bir başka çalışmada Özgür ve ark. (51), 786 hasta dosyasını retrospektif taramış ve diyare görülme insidansını PPI kullananlarda H₂RB kullananlara göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda bütün olgulara stres ülser profilaksisi uygulandığı görüldü. Diyare görülen ve görülmeyen olgularda H₂RB kullanımı PPI kullanımından daha fazlaydı. Ancak çalışmamızda diyare görülen ve görülmeyen olgularda stres ülser profilaksisi uygulanımı ve kullanılan ilacın türü açısından istatistiksel bir fark saptamadık (H₂RB p=0.441, PPI p=0.441).

Antibiyotik kullanımı yoğun bakımdaki hasta grubunda çoğu zaman tedavinin bir parçasıdır. Kullanılan antibiyotiklerin tedavi etkilerinin yanında yan etkilerinden biri olan

diyare zaman zaman karşımıza sorun olarak çıkmaktadır. Hastalarda antibiyotik uygulanmasından birkaç saat sonra erken dönemde, antibiyotik durdurulmasından 6-8 haftaya kadar da geç dönemde diyare gelişebilir. Antibiyotik ilişkili diyare insidansı %5-35 arasında bildirilmiştir. Antibiyotik ilişkili diyarenin nedenleri olarak; direkt bağırsak hareketlerini arttıran antibiyotiklerin kullanılması (eritromisin, azitromisin), metabolize olmamış karbonhidratlar ile mikrobiyal etkileşim sonucu ozmotik diyare oluşumu ve metabolize edilmemiş dihidroksi safra asitleri nedeniyle bozulmuş mikrofloranın sekretuar diyareye yol açtığı bilinmektedir (58, 64, 65, 66). CDE antibiyotikle ilişkili diyarede karşımıza çıkan en sık patojen olarak yayınlarda bildirilmiştir (65, 67). Antibiyotikle ilişkili diyarede en çok suçlananlar penisilinler, makrolidler, sefalosporinler olmuştur (66, 68). Literatürde çoklu antibiyotik kullanımının da antibiyotik ilişkili diyarede bir etken olduğu gösterilmiştir (65, 69). Lita ve ark. (69), yoğun bakımda antibiyotik ilişkili diyarede etkili faktörleri inceledikleri retrospektif bir çalışmada enzim inhibitör antibiyotik (piperasilin-tazobaktam, sulbaktam-sefoperazon) ve karbapenem grubunu antibiyotikle ilişkili diyarede istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada sefalosporin ve kinolon grubunu antibiyotik ilişkili diyare görülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ‘diyare var’ grubunda %76,7 ve ‘diyare yok’ grubunda %75 olarak benzer oranlarda antibakteriyel kullanımı vardı ve antibakteriyel uygulanması ile diyare arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p=1,0$). Kullanılan antibiyotik gruplarına ve kombine antibakteriyel kullanımına baktığımızda da antibiyotik ilişkili diyare ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık.

Sridharan ve ark. (70), CDE tedavisinde kullanılan antibiyotikleri inceledikleri bir metaanaliz çalışmasında teikoplanin ve fidaksomisini, vankomisin ve metronidazolden daha başarılı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da diyare görülmeyen olgularda teikoplanin kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,028$). Bu sonuç bize teikoplaninin aynı zamanda CDE tedavisindeki etkinliğini doğruladı.

Yoğun bakımdaki hastalarda antimikotikler de zaman zaman tedaviye eklenmektedir. Jingjing ve ark. (64), yoğun bakım hastalarında yaptıkları retrospektif bir çalışmada antimikotik kullanımı ile antibiyotik ilişkili diyareyi incelemeyi amaçlamışlar ve antimikotik kullanan grupta antibiyotik ilişkili ishal oluşumunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p<0,001$). Aynı çalışmada antimikotikleri gruplandırdıklarında antimikotik grubu ile ishal gelişimi arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Bizim ünitemizde diyare görülmeyenlerin %10’unda, diyare görülenlerin %16,3’ünde antimikotik kullanımı olup, antimikotik kullanımı ile diyare

gelişimi arasında anlamlı fark bulmadık ($p= 0,706$). Kullanılan antimikotik gruplarına göre incelediğimizde de diyare gelişimi açısından anlamlı bir fark bulmadık ($p>0,1$).

Hastalığın şiddeti, bağışıklık sisteminin baskılanması, komorbiditelerin artması ve yoğun antibiyotik kullanımı ile VRE ve CD hastalarda enfeksiyöz diyareye neden olabilir (71, 72). Bizim yoğun bakım ünitemizde hastalarda rutin bir şekilde VRE taranmaktadır. Dosyaları incelediğimizde diyare görülen ve görülmeyenlerin %85 ve %88,9'unda rektal sürüntüde VRE taraması yapılmış, diyare gelişenlerin %29,6'sında, diyare gelişmeyenlerin %10'unda rektal sürüntüde VRE pozitif bulunmuştur. Ancak VRE pozitifliği ile diyare gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark ortaya çıkmadı ($p=0,15$).

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin bağırsak florasını düzenleyici, immun sistemi desteklemesi, patojen bakterilerin üremesine engel olması ve diyareyi önlemesi gibi birçok etkisi olduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalar da bunu destekler niteliktedir (41, 45, 47, 48). Biz de ünitemizde gastrointestinal semptomları olan hastalara kontraendikasyon yoksa, bağırsak florasını düzenlemek amaçlı probiyotik özellikli olan kefir uygulamaktayız. Çalışmamızda diyare gelişenlerin %41,9'una (uzamış diyare süresi olan olgulara probiyotik başlanmış, $p=0,01$) probiyotik olarak kefir verilmiş, 1 olguda ise kefir yanında probiyotik tablet kullanılmıştır. Diyare görülmeyen olgulardan sadece 1 kişide probiyotik kullanımı mevcuttu. Buradan yola çıkarak ünitemizde diyare gelişen olgularda, diyare gelişmeyenlere kıyasla istatistiksel olarak yüksek oranda probiyotik uygulanmasına başlandığını gördük ($p=0,008$). Diyare gelişen grubu incelediğimizde, diyare süresi anlamlı şekilde uzamış olgulara probiyotik başlandığını gördük ($p=0,01$). Diyare süresi uzayan olgulara probiyotik başlandıktan sonra diyare devam süresinin, diyare süresi uzamamış olgularla benzer süreye geldiğini saptadık ($p=0,43$). Buradan yola çıkarak probiyotik kullanımının uzamış diyarelerde etkin bir tedavi olabileceğini düşünmekteyiz.

Diyare yoğun bakımda yatan hastaların konforunu azaltıp, elektrolit dengesizliğine, sıvı kaybına ve beslenme yetersizliğine yol açabilir, diyare nedeniyle anal bölge yakınındaki pansuman ve femoral kateterler dışkı ile kontamine olabilir. Diyare nedeniyle hastaya yapılan tedavi ve temizlik bakımı maliyetin artışına neden olup hastayla ilgilenen yoğun bakımdaki personellerin iş yükünü arttırır (3, 4). Aynı zamanda diyare nedeniyle hastaların yoğun bakımda yatış süresinin uzayabileceği ve mortalitenin artabileceği çoğu çalışmada gösterilmiştir (51, 73, 74). Tirlapur ve ark. (73), yaptıkları çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hastalardan diyaresi mevcut olanlarda yoğun bakım yatış süresinin uzadığını ve mortalitenin arttığını bulmuşlardır

($p < 0,001$). Murali ve ark. (74) da yoğun bakımda yaptıkları retrospektif bir çalışmada diyaresi olan hastalarda yoğun bakımda yatış süresini ve mortaliteyi daha fazla bulmuşlardır ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda hastaların yoğun bakımda yatış süresi diyare gelişenlerde ortalama $28,37 \pm 27,94$ gün, diyare gelişmeyenlerde ise $8,25 \pm 5,22$ gün olduğu görüldü. Diyare gelişen hastalarda yoğun bakımda yatış süresi diyare gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,001$). Mortaliteye baktığımızda diyare gelişen ve gelişmeyen hastalarda mortalite açısından fark saptamadık ($p = 0,995$).



6.SONUÇ

Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören kritik hasta grubunda gastrointestinal semptomlardan olan diyarenin sıklıkla karşımıza çıkan önemli bir sorun olduğunu gördük. Hastalık şiddeti, kullanılan ilaçlar, beslenme yöntemi, enfeksiyon gibi birçok faktör diyareye yol açabilir. Diyare, hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilirken hasta ile ilgilenen sağlık personellerinin iş yükünü ve hastane maliyetini de arttırır.

Çalışmamızda laksatif veya lavman uygulanmış olan hastaların hepsinde diyare geliştiğini gördük. Diyare, nazogastrik tüp ile enteral beslenen hastalarda anlamlı şekilde yüksek orandaydı. Nazogastrik tüp yoluyla beslenmenin, laksatif veya lavman uygulanmasının diyare gelişiminde rol oynayabileceği kanaatindeyiz. Hastalarımızda antibiyotik ilişkili diyareye neden olan antibiyotik saptamadık; ancak diyare gelişmeyen grupta teikoplanin kullanımının istatistiksel olarak daha fazla olduğunu gördük. Teikoplanin kullanan hastalarda diyarenin daha az görülmesi, teikoplaninin diyare gelişiminde koruyucu faktör olabileceğini düşündürdü. Diyare gelişen hasta grubumuzda mortalite açısından fark saptamadık; ancak yoğun bakımda kalış süresi diyare gelişmeyenlere oranla daha uzun bulundu.

Ünitemizde diyare gelişen bazı olgularda enteral beslenme ürün formülasyonlarının değiştirildiğini ve diyare süresi uzamış olgulara bağırsak flora düzenleyici olarak probiyotik başlandığını gördük. Ürün formülasyonu değişikliğinin diyare tedavisinde bir etkisini saptamadık. Probiyotik kullanımının diyare tedavisinde yardımcı bir uygulama olabileceğini düşünmekteyiz.

Diyareye sebep olan faktörler ve diyarenin tedavi yöntemlerinin etkinlikleri çalışmalarda farklılık göstermektedir, bu yüzden diyare gelişiminin nedenleri ve tedavisi üzerinde çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Biz de bu kadar sık görülen ve morbiditeyi arttıran diyarenin önlenmesi ve tedavisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Korfalı G. Yoğun Bakımda Diyare - Konstipasyon. Türk Yoğun Bakım Dergisi. 2008;6:51–5.
2. Organization WH. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization. 2005
3. Jukes AL. Diarrhoea in the critically ill – Sh*t happens!. Proceedings of the Nutrition Society. 2010;69:149–54.
4. Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. Australian Critical Care. 2007;20:7–13.
5. Udayakumar Navaneethan MD, Ralph A, Giannella MD (auth.), Stefano Guandalini HV (eds. . Diarrhea: Diagnostic and Therapeutic Advances 2011:500.
6. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. The Journal of clinical investigation. 2003;111:931-43.
7. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser J-C. Diarrhoea in the critically ill. Current opinion in critical care. 2006;12:149-54.
8. Navaneethan U, Giannella R. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Classification, and Differential Diagnosis of Diarrhea. in: Guandalini S, Vaziri H (ed). Diarrhea : Diagnostic and Therapeutic Advances, New York: Humana Press; 2011:3-46
9. Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical Illness, Gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. Nutrition in Clinical Practice. 2010;25:32–49.
10. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. New England Journal of Medicine. 2002;346:334–9.
11. Kelly CP. Current strategies for management of initial Clostridium difficile infection. Journal of Hospital Medicine 2012;7:5-10

12. Lamontagne F, Labbe A, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of Emergency Colectomy on Survival of Patients With Fulminant Clostridium difficile Colitis During an Epidemic Caused by a Hypervirulent Strain. *Annals of Surgery*. 2007;245:267–272.
13. Cabello CM, Bair WB, Lamore SD, Ley S, Alexandra S, Azimian S, et al. NIH Public Access 2010;46:220–231.
14. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile-Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:1543–9.
15. Riddle DJ, Dubberke ER. Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Infectious disease clinics of North America*. 2009;23:727–43.
16. Kılıç A. Clostridium difficile Enfeksiyonu : Epidemiyoloji Risk Faktörleri Patogenez Klinik Özellikler Tanı ve Tedavi. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47:556–66.
17. Moyenuddin M, Williamson JC, Ohl CA. Clostridium difficile-associated diarrhea: Current strategies for diagnosis and therapy. *Current Gastroenterology Reports*. 2002;4:279–86.
18. Society for Healthcare Epidemiology of America. New Clostridium Difficile Guidelines (2010). The web site: <https://www.shea-online.org/index.php/journal-news/website-highlights/572-new-clostridium-difficile-guidelines>
19. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:16.
20. Trabal Vilchez J, Leyes P, Hervás S, Herrera M, De Talló Forga M. Factors associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral tube feeding. *Nutricion Hospitalaria*. 2008;23:500–4.
21. Gorbach SL. Probiotics in the Third Millennium. *Digestive and Liver Disease*. 2002;34:2-7.
22. Imhoff A, Karpa K. Is There a Future for Probiotics in difficile-Associated Disease and Treatment of Recurrent Episodes. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009;24:15–32.

23. Bleichner G, Thomas O, Sollet JP. Diarrhea in intensive care: diagnosis and treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1993;3:33–48.
24. Nieto L, Rello J, Salva S, Serra J, Rodriguez V, Duran N. Clostridium difficile in the ICU: Study of the incidence, recurrence, clinical characteristics and complications in a University Hospital. *Medicina Intensiva*. 2013;38:140–5.
25. Dial S, Delaney JA, Barkun AN. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294:2989–95.
26. Lutomski DM, Gora ML, Wright SM MJ. Sorbitol Content of Selected Oral Liquids. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993;27:269–74.
27. Johnston KR, Govel LA, Andritz MH. Gastrointestinal effects of sorbitol as an additive in liquid medications. *The American Journal of Medicine*. 1994;97:185–91.
28. Marteau P, Seksik P, Lepage P, Dore J. Cellular and Physiological Effects of Probiotics and Prebiotics. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012;4:889–96.
29. Whelan K, Judd PA, Preedy VR, Taylor MA. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2006;63:105–13.
30. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, vd. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44:390–438.
31. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004;20:843–8.
32. Brinson RR, Curtis WD, Singh M. Diarrhea in the intensive care unit: The role of hypoalbuminemia and the response to a chemically defined diet. *Journal of the American College of Nutrition*. 1987;6:517–23.
33. Hadley M, Webb A, Burkholder VR. Hypoalbuminemia and magnesium in diarrhea associated with tube feeding. *Nutrition Support*. 1995;10:25-34.

34. Nakao M, Ogura Y, Satake S, Ito I, Iguchi A, Takagi K, et al. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. *Nutrition*. 2002;18:35–9.
35. Schneider SM, Anty R. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clinical Nutrition*. 2006;25:82-90.
36. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40:159–211.
37. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian Critical Care Nutrition Guidelines in 2013. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29:29–43.
38. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38:48–79.
39. Utku T. Enteral ve Parenteral Nutrisyonun Takibi. *Klinik Gelişim*. 2011; 24: 26-33.
40. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;1–12.
41. Coşkun T. Pro-, pre- ve sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:128–48.
42. İnanç N, Şahin H, Çiçek B. Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2005;27:122-27.
43. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *Journal of Pediatric Health Care*. 2003;17:277–83.
44. Otles S, Cagindi O, Akcicek E. Probiotics and health. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2003;4:369–72.

45. Tokunaga T. Novel physiological function of fructooligosaccharides. *BioFactors*. 2004;21:89–94.
46. Özden A. Probiyotik. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013:22–38.
47. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *The Journal of Nutrition*. 1995;125:1401–12.
48. Rastall RA, Maitin V. Prebiotics and synbiotics: Towards the next generation. *Current Opinion in Biotechnology*. 2002;13:490–6.
49. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53:318–24.
50. Hay T, Bellomo R, Rechnitzer T, See E, Ali Abdelhamid Y, Deane AM. Constipation, diarrhea, and prophylactic laxative bowel regimens in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*. 2019;52:242–50.
51. Girgin NK, Akalin H, İşçimen R, Sınırtaş M, Ozgur M, Kelebek Girgin N, et al. A Retrospective Evaluation of the Incidence and Risk Factors of Nosocomial Diarrhea in Critically Ill Adult Patients. Article in *Acta Medica Mediterranea*. 2016;32(3):741-746.
52. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. 2019;38:48–79.
53. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44:390–438.
54. Tatsumi H. Enteral tolerance in critically ill patients. *Journal of Intensive Care*. 2019;7:30.
55. Atasever AG, Ozcan PE, Kasali K, Abdullah T, Orhun G, Senturk E. The frequency, risk factors, and complications of gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition in critically ill patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018;14:385–91.

56. Jack L, Coyer F, Courtney M, Venkatesh B. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: A retrospective audit. *Intensive and Critical Care Nursing*. 2010;26:327–34.
57. Chang SJ, Huang H. Diarrhea in enterally fed patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2013;16:588–94.
58. Reintam Blaser A, Deane AM, Fruhwald S. Diarrhoea in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care*. 2015;21:142–53.
59. Hwang TL, Lue MC, Nee YJ, Jan YY, Chen MF. The incidence of diarrhea in patients with hypoalbuminemia due to acute or chronic malnutrition during enteral feeding. *The American Journal of Gastroenterology*. 1994;89:376–8.
60. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119:1222–41.
61. de Azevedo RP, Freitas FGR, Ferreira EM, Pontes de Azevedo LC, Machado FR. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial. *Critical Care*. 2015;19:329.
62. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2016;5:57.
63. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174:564.
64. Jingjing S, Yanshu Z, Yu L, Qindong S, Xue W, Lei Z, et al. Factors related to antibiotic-associated diarrhea in patients in the intensive care unit receiving antifungals: a single-center retrospective study. *Journal of International Medical Research*. 2019;47:2067–76.
65. Ma H, Zhang L, Zhang Y, Liu Y, He Y, Guo L. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Infection and Drug Resistance*. 2019;12:1047–54.

66. Fernandes DCR, Norman AJ. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Medicine*. 2019;47:301–8.
67. Zilberberg MD, Shorr AF. Preventing Clostridium Difficile Infection in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics*. 2013;29:11–8.
68. Tripathy S, Nair P, Rothburn M. Clostridium difficile Associated Disease in a Neurointensive Care Unit. *Frontiers in Neurology*. 2013;4:82.
69. Litao G, Jingjing S, Yu L, Lei Z, Xiaona H, Zhijing Z. Risk Factors for Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:5000–7.
70. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Which Antimicrobial Agent is Likely to be the Best for Treating Clostridium difficile Infections? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drug Research*. 2019;69:194–200.
71. Ford CD, Lopansri BK, Haydoura S, Snow G, Dascomb KK, Asch J, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcomes of Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization and Infection in Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia: Different Patterns in Patients with Acute Myelogenous and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36:47–53.
72. Linden PK. Treatment Options for Vancomycin- Resistant Enterococcal Infections. *Drugs*. 2002;62:425–41.
73. Tirlapur N, Puthuchearu ZA, Cooper JA, Sanders J, Coen PG, Moonesinghe SR, et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to Clostridium difficile. *Scientific Reports*. 2016;6:24691.
74. Murali M, Ly C, Tirlapur N, Montgomery HE, Cooper JA, Wilson AP. Diarrhoea in critical care is rarely infective in origin, associated with increased length of stay and higher mortality. *Journal of the Intensive Care Society*. 2019;1:1-7.