



Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlarının Tedavisinde Karşılaşılan Sorunlar

Dr. Recep Balık

SBÜ Haydarpaşa Numune EAH Enfeksiyon
Hast. ve Kl. Mikr. Klinięi

Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar

- Sağlık kurumuna başvuru esnasında olmayan
- Kuluçka dönemi içinde bulunmayan
- Hastaneye kabulün 3. günü ve sonrasında ortaya çıkan
- Cerrahi enfeksiyonlarda, prosedüre bağlı olarak 30 – 90 gün içinde gelişen
- Taburculuktan sonra bulgu veren enfeksiyonlar da bu tanımın içinde yer alır.

FLORA

Normal flora organizmayı enfeksiyonlara karşı korur

- Non-spesifik immun uyarı
- Spesifik çapraz immun reaksiyonlar
- Patojen bakterilerin çoğalmasını engelleyerek

Bacterial Flora in a Normal Person in the Community

Upper Respiratory Tract

- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus* spp.
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - Alpha-haemolytic *Streptococcus* spp.
- *Haemophilus* spp.
- Anaerobes

Skin

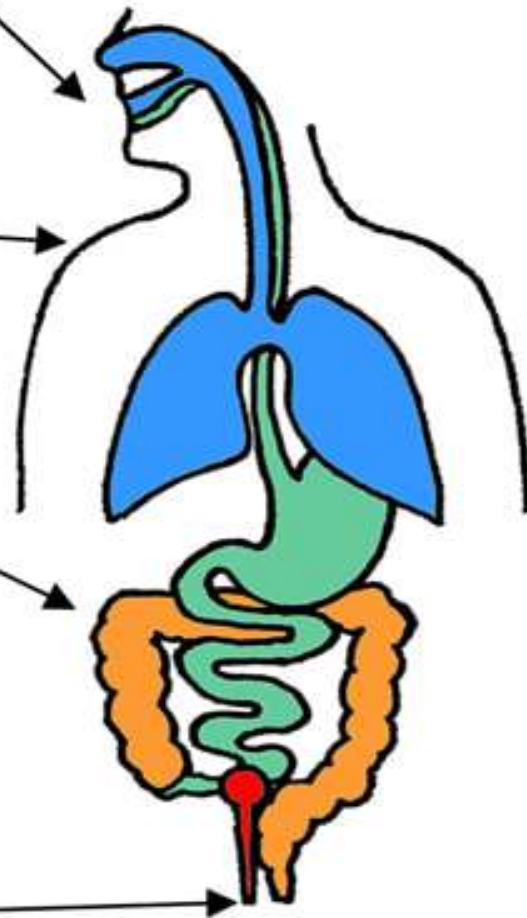
- *Staphylococcus* spp.
- Coryneform bacteria or "Diphtheroids"
- *Cutibacterium* spp.

Gastrointestinal Tract

- Anaerobes
- *Enterococcus* spp.
- Enterobacteriaceae
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp.
- *Streptococcus* spp.
 - *Streptococcus anginosus* group
- *Lactobacillus* spp.
- *Candida* spp.

Genital Tract

- *Lactobacillus* spp.
- *Streptococcus* spp.
 - *Streptococcus agalactiae*



Bacterial Flora in a Normal Person in a Hospital or Long-term Care Facility

Upper Respiratory Tract

- *Staphylococcus* spp.
- Anaerobes
- Enterobacteriaceae
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp.
- *Candida* spp.
- *Pseudomonas* spp.

Skin

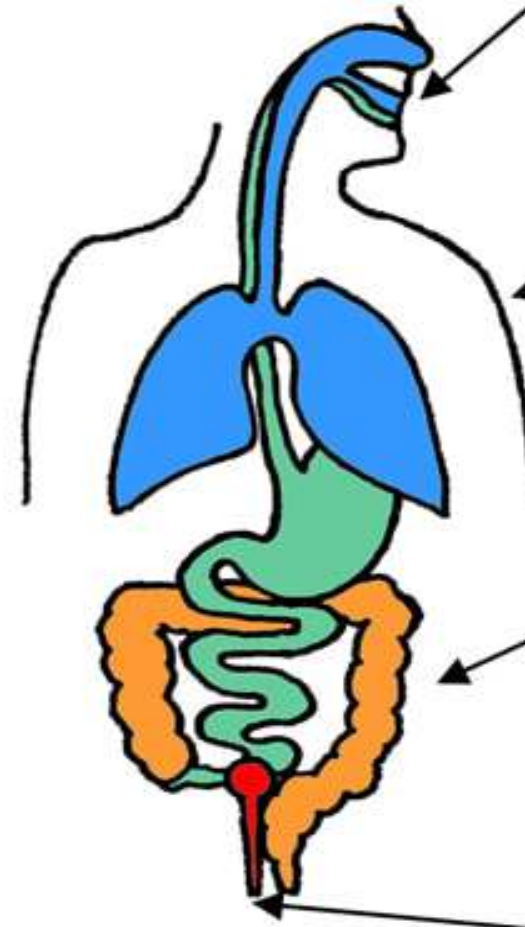
- *Staphylococcus* spp.
- Enterobacteriaceae
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp.

Gastrointestinal Tract

- Anaerobes
- *Enterococcus* spp.
- Enterobacteriaceae
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp.
- *Candida* spp.
- *Pseudomonas* spp.

Genital Tract

- *Candida* spp.



Kolonizasyon/ Enfeksiyon

Kolonizasyon: Mikroorganizmaların doku hasarı veya doku invazyonuna yol açmadan konakta bulunmasına denir

Kolonizasyonda immun yanıt ve klinik bulgular yoktur.

Enfeksiyon: Vücut dokularının bakteriler, virüsler gibi etkenler tarafından istila edilmesi, çoğalması ve konakçılardan belirli etkenlere veya toksinlere karşı immun yanıt geliştirmesidir

Enfeksiyonlara klinik bulgular eşlik eder: Ateş, kızarıklık, şişlik

- Ancak bazı hasta gruplarında klinik bulgular enfeksiyonlara eşlik etmeyebilir (Nötropenik hastalar)

WE'RE THE GOOD FELLAS!



L. acidophilus



B. longum

WE'RE MEAN AND UGLY!



M. tuberculosis



Clostridium tetani

Kolonizasyon/ Enfeksiyon

- Bazı patojenler için bu ayırım kolay iken, hastanede karşılaştığımız bir çok etken için bu ayrımı yapmak genellikle pek kolay değildir.



Clinical or
Symptomatic



Subclinical or
Asymptomatic



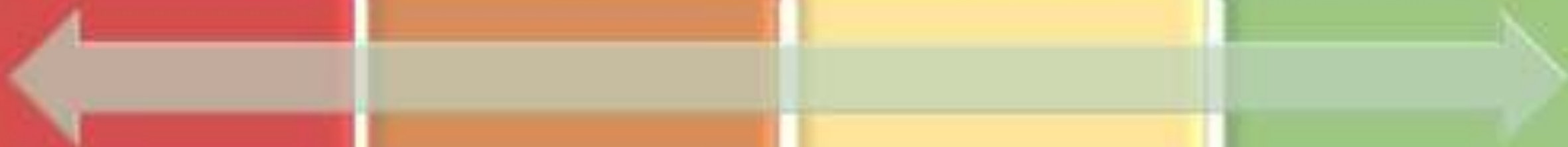
Colonization



Exposure but no
Foothold

Infection

No Infection



Akılcı Antibiyotik Kullanımı «Temel Algoritma»

Hastada ortaya çıkan belirti ve bulgular **bakteriye enfeksiyon** ile mi uyumlu?

Antibiyotik endikasyonu var mı?

Ampirik antibiyotik tedavisi başlamadan önce uygun **kültürler** alındı mı?

Tanının doğrulanması
Bakterinin tipi
Antibiyoqram

Olası **enfeksiyon etkenleri** nelerdir?

Kanıtı dayalı tedavi?

Olası enfeksiyon etkenlerine **hangi antibiyotikler** etkilidir?

Bu antibiyotiklerden hangileri enfeksiyon bölgesinde **teröpatik konsantrasyonlara** ulaşır?

Bilgiye dayalı tedavi?

Seçtiğim antibiyotik bilinen **yan etkileri** açısından güvenli midir?
(ABY; karaciğer yetmezliği, miyasteni, epilepsi vb.)

Dikkate dayalı tedavi

Seçtiğim antibiyotik hastanın kullandığı **diğer ilaçlar** ile etkileşir mi?

Araştırmaya dayalı tedavi

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of red blood cells. The cells are spherical and have a reddish-pink color, with some showing a central indentation. They are arranged in a somewhat regular pattern, with some overlapping.

Tanı(CRBSI)

- Katater ucu kx + 1 periferik kan kx,
- Kateter kan kx + 1 periferik kan kx (DTP 2h, 3x)
- 2 Katater lümeni kan kx (3x)

sonuç

Bakteri tanımlanması ve duyarlılık testi (Otomatik sistem) External Sonuç:
MSSA (Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus) üredi.
2 .şişe
Bakteri: Staphylococcus aureus

AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Diğer
Tigecycline	+ (<=0,12)			
Gentamicin	+ (<=0,5)			
Ciprofloxacin	+ (<=0,5)			
Cefoxitin Screen	+ (Neg)			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	+ (<=10)			

202... 28.07.2020 07:11 Bakteri tanımlanması ve duyarlılık testi (Otomatik sistem) External

Ad

Tetik Sorucu

sonuç

Bakteri tanımlanması ve duyarlılık testi (Otomatik sistem) External Sonuç:
MSSA (Metisilin duyarlı Staphylococcus aureus) üredi.
1. şişe
Bakteri: Staphylococcus aureus

AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Diğer
Tigecycline	+ (<=0,12)			
Gentamicin	+ (<=0,5)			
Cefoxitin Screen				+ (-)
Levofloxacin	+ (0,25)			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	+ (<=10)			

22.09.202... Kan kültürü (Aerob-anaerob) otomatik sistem

Ad	Tetik Sonucu
Sonuç	Kan kültürü (Aerob-anaerob) otomatik sistem Sonuç: Boyama Sonucu: Gram (-) basil boyama Gram negatif basil, üreme s

22.09.202... Kan Kültürü Antibiyotik Duyarlık Testi

22.09.202... Bakteri tanımlanması ve duyarlık testi (Otomatik sistem) External

Ad	Tetik Sonucu																																																
Sonuç	Bakteri: Staphylococcus hominis <table border="1"><thead><tr><th>AntiBiyogram</th><th>Duyarlı</th><th>Az Duyarlı</th><th>Dirençli</th></tr></thead><tbody><tr><td>Trimethoprim/Sulfamethoxazole</td><td>+(40)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cefoxitin Screen</td><td></td><td></td><td>+(Pos)</td></tr><tr><td>Linezolid</td><td>+(2)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fusidic Asid</td><td></td><td></td><td>+(>=32)</td></tr><tr><td>Tetracycline</td><td></td><td></td><td>+(>=16)</td></tr><tr><td>Vancomycin</td><td>+(<=0,5)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Clindamycin</td><td></td><td></td><td>+()</td></tr><tr><td>Eritromisin</td><td></td><td></td><td>+(>=8)</td></tr><tr><td>Fosfomisin (Diğer)</td><td></td><td></td><td>+()</td></tr><tr><td>Nitrofurantoin</td><td>+(<=16)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Inducible Clindamycin Resistance</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>	AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	+(40)			Cefoxitin Screen			+(Pos)	Linezolid	+(2)			Fusidic Asid			+(>=32)	Tetracycline			+(>=16)	Vancomycin	+(<=0,5)			Clindamycin			+()	Eritromisin			+(>=8)	Fosfomisin (Diğer)			+()	Nitrofurantoin	+(<=16)			Inducible Clindamycin Resistance			
AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli																																														
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	+(40)																																																
Cefoxitin Screen			+(Pos)																																														
Linezolid	+(2)																																																
Fusidic Asid			+(>=32)																																														
Tetracycline			+(>=16)																																														
Vancomycin	+(<=0,5)																																																
Clindamycin			+()																																														
Eritromisin			+(>=8)																																														
Fosfomisin (Diğer)			+()																																														
Nitrofurantoin	+(<=16)																																																
Inducible Clindamycin Resistance																																																	

Kültür Sonucu : S. haemolyticus üredi. antibiyogram sonucuna 557182350262 n nolu örnekten ulaşabilirsiniz

Açıklama :

Bakteri : Acinetobacter baumannii

Kolon :

AntiBiyogram	Duyarlı	Az Duyarlı	Dirençli	MIC	MIC SONUC	Açıklama
Piperacilin/Tazobactam			✓	R	>=128	
Ceftazidime			✓	R	>=64	
Imipenem			✓	R	>=16	
Meropenem			✓	R	>=16	
Amikacin			✓	R	>=64	
Gentamicin			✓	R	8	
Tobramycin			✓	R	>=16	

KİKDİ

KİKDİ sistemik antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

Ancak sistemik tedaviler sadece planktonik fazdaki bakterilere etki ederler

Antibiyotiklerin biyofilm oluşturan bakterilere karşı etkinlikleri sınırlıdır.

Biyofilm içinde bakterilerin öldürülmesi için 100-1000 kat daha yüksek antibiyotik konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır.

Bu amaç ile kullanılan kateter kilit tedavilerinin başarısı %30-100 arasındadır.

KIÜSE

- 2 günden uzun süredir üriner katateri olan hastada
 - Ateş
 - Suprapubik hassasiyet
 - KVAH
 - Urgency
 - Pollaküri
 - Dizüri
- İdrar kültüründe ≥ 1 etkenin, $\geq 10^3$ CFU/ml üremiş olması

• Hooton et. al; *CID*; 50;5:625-663

KİÜSE



En sık görülen nozokomiyal enfeksiyondur.



Sekonder kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık sebebidir.



Semptom ve belirtilerinin atipik ve belirsiz olmasından dolayı tanısı zordur.



İdrar kültüründe üreyen etkenin kolonizasyon-enfeksiyon ayırımını yapmak zordur



Alınan kültürlerin çoğu zaman tekniğine uygun alınmaması da bir diğer sorun



HAP/VAP

- Hastaneye yattıktan/
Entübasyondan >48 saat
sonra gelişen
 - Akciğerde yeni
infiltrasyon
 - Yeni başlayan ateş
 - Pürülan sekresyon
 - Lökositoz
 - Oksijenizasyonda
bozulma

- Kalil et. al.CID 2016:63

HAP/VAP



Pulmoner emboli, pulmoner ödem, atelektazi, non-pulmoner süreçlere bağlı hasar (travma, pankreatit, sepsis vs.)



Tanı için bir çok kriter, araç geliştirilmesine rağmen objektif kriterlerin gerçek hayata uyarlanması zor.

HAP-VAP

- **Pnömoni:**
- BAL
 - Ortalama duyarlılık %75
 - Ortalama özgüllük %82
- PSB
 - Tek bir inceleme-%25 hata
 - Etkilenen lobdan alınmama
- BAL-PSB
 - Pnömoninin erken dönemi
 - Antibiyotik almış hasta

CAE

- Operasyon sonrası gelişen organ veya insizyon enfeksiyonları cerrahi alan enfeksiyonları olarak tanımlanır.
 - Pürülan akıntı
 - Aseptik teknikle alınan örnekte üreme
 - Lokalize ağrı, hassasiyet, şişlik kızarıklık
 - Klinisyen tarafından enfeksiyon tanısı konulması

CAE



Cerrahi ekip ile iletişim eksikliği (operasyona giren ekibe ulaşamama servisteki ekibin operasyonda ne yapıldığını bilmemesi)



Yarayı değerlendirmedeki sorunlar. Pansuman teknikleri vs.



Kapalı pansuman sistemlerinin 48-72 saatte bir değerlendirilebilmesi.



Radyolojik görüntülemenin yapılamaması.



Kaynak kontrolünün sağlanamaması



Kaynak kontrolü için yapılacak girişimin morbiditesinin yüksek olması (terminal dönem hastalar)

SBE(Ampirik Tedavi)

- Her ünite kendi durumunu ve risk faktörlerini belirlemeli
- Hastanelerimizde/bölgemiz lokal antibiyotik duyarlılık sonuçlarını ne yazık ki tam olarak bilmiyoruz
- Hastaların geçmişlerine ulaşamıyoruz
- Hastaların kolonize olduğu etkenleri ve almış olduğu tedavileri bilmiyoruz
- Duyarlılık sonuçlarının geç çıkması(CAZ/AVI duyarlılık, ödeme)
- Bu nedenle ampirik tedavinin spektrumu?

Uygulama Sorunları

- Order sorunları (hastanın ilacını aldığını düşünürüz ama hastanın tedavisi kesilmiş)
- Enfeksiyon hast. Bilgisi dışında antibiyotiklerin yan etki vs. gibi nedenlerle kesilmesi (hastanın kötüleşince konsülte edilmesi).
- İstenen örneklerin alınmaması
- Uygunsuz örnek alımı

Tedavi

- Yabancı kaynakların ÷lkemize uyarlanmasında yaşanan zorluklar
- Yurtdışı rehberlerde önerilen tedavilerin ÷lkemizde bulunmaması. (MERV,IMIR vb.)
- Kullanımımızda olan ilaçların piyasadan kalkması(ertapenem, sulbaktam)
- Rehberlerin farklı tarihlerde güncellenmesi nedeni ile rehberlerde çelişkiler oluşması.
- Genel kılavuzları gözü kapalı uygulamak tedavide sorun yaratabilir.

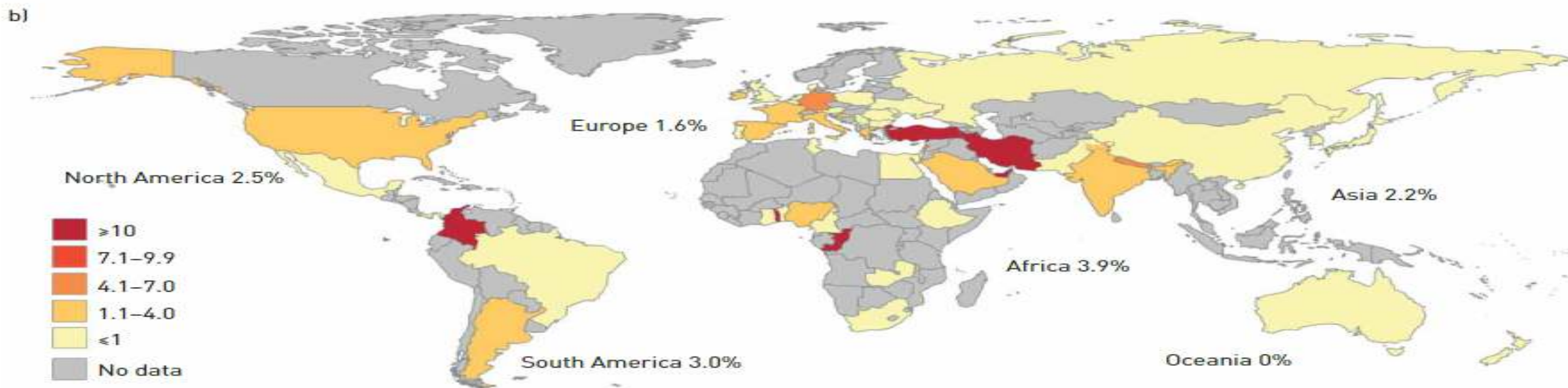
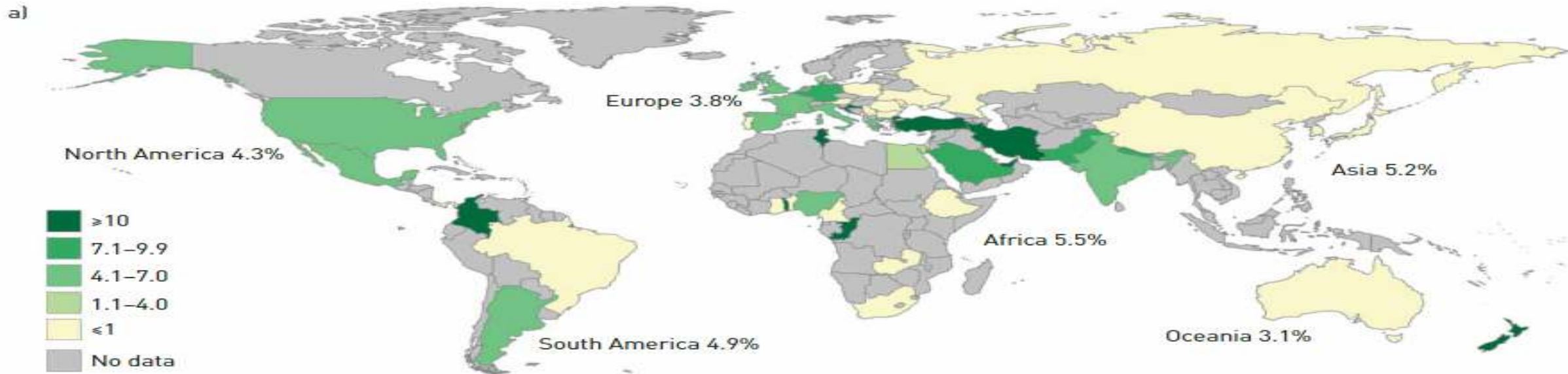
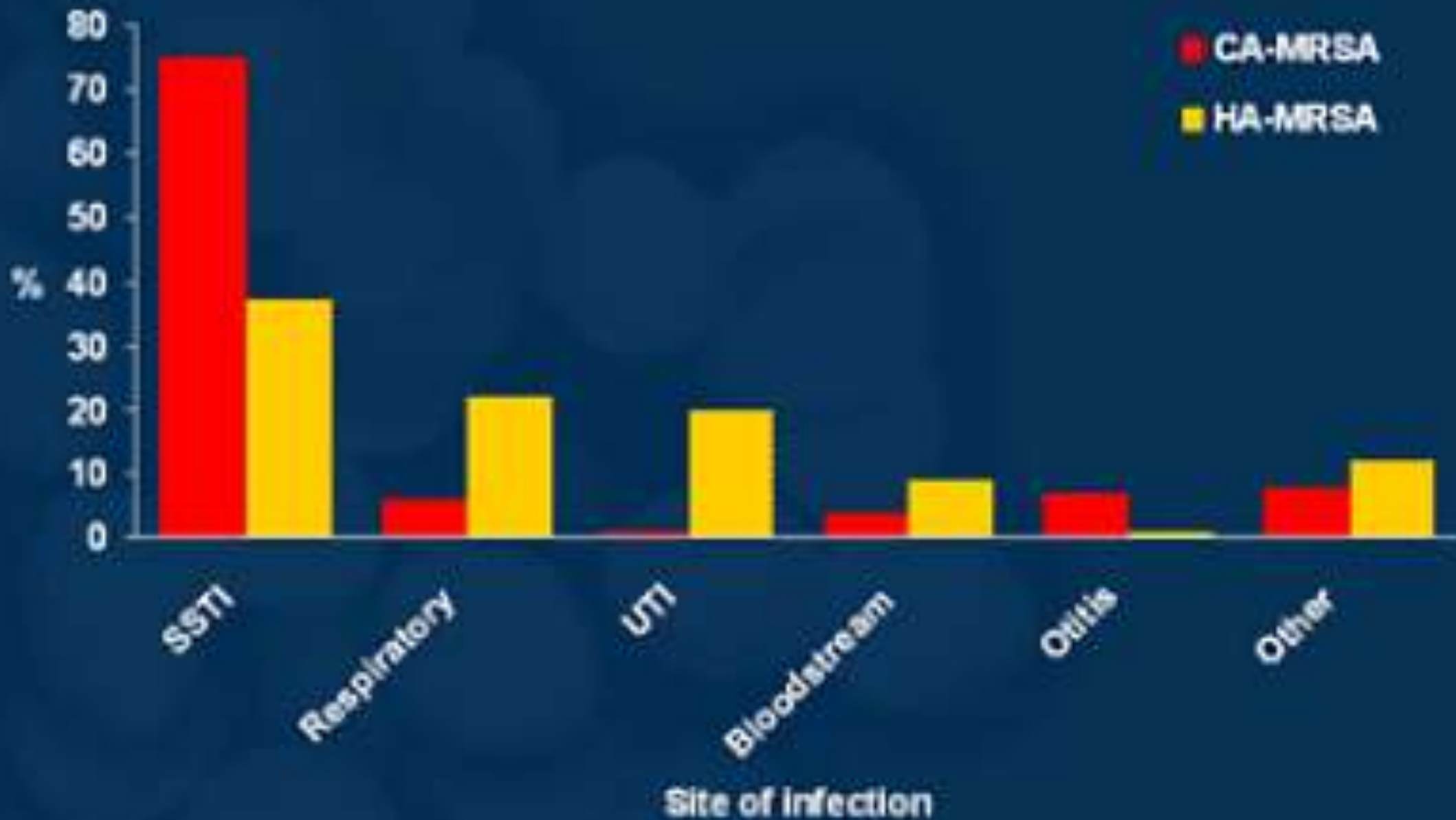
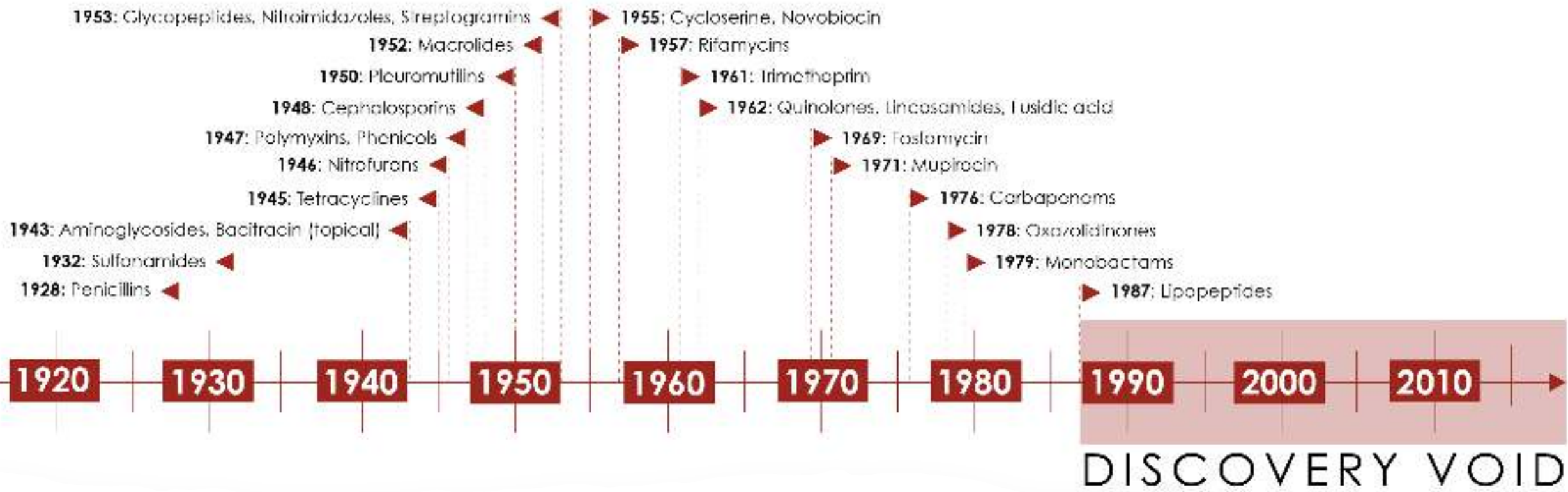


FIGURE 1 Prevalence of a) *Pseudomonas aeruginosa*-community-acquired pneumonia [CAP] and b) antibiotic-resistant *P. aeruginosa*-CAP by continent.





Direnç



Antibiyotik direncinin artmasına rağmen büyük ilaç firmaları bu pazardan çıkıyorlar



Yeni moleküller artık orta ve küçük ölçekli firmalar tarafından geliştirilmekte.



METHICILLIN-RESISTANT **STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

THREAT LEVEL **SERIOUS**



VANCOMYCIN-RESISTANT **ENTEROCOCCI (VRE)**

THREAT LEVEL **SERIOUS**



EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE (ESBL) PRODUCING **ENTEROBACTERIACEAE**

THREAT LEVEL **SERIOUS**



197,400

Estimated cases
in hospitalized
patients in 2017



9,100

Estimated
deaths in 2017



\$1.2B

Estimated attributable
healthcare costs in 2017



CARBAPENEM-RESISTANT **ENTEROBACTERIACEAE**

THREAT LEVEL **URGENT**



CARBAPENEM-RESISTANT **ACINETOBACTER**

THREAT LEVEL **URGENT**



DRUG-RESISTANT **CANDIDA AURIS**

THREAT LEVEL **URGENT**



323

Clinical cases
in 2018



90% Isolates resistant to at
least **one** antifungal

30% Isolates resistant to at
least **two** antifungals



OUTBREAK

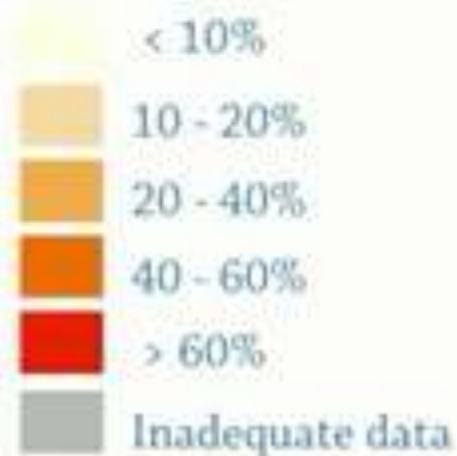


**The White House, Washington D.C.
Chief-Of-Staff Meetin**

Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Year: **1999**

Percentage resistant:



SBİE

- Başta sepsis ve septik şok tanılı hastalar olmak üzere yoğun bakımdaki hastaların mortalite oranı servisteki hastaları 2 katıdır
- Yoğun bakımdaki hastalar tüm yatak kapasitesinin yaklaşık %10'unu oluştururken antibiyotik kullanımı servis hastalarının 10 katıdır.
- İlaçların dozları ve farmakokinetik verileri genellikle sağlıklı gönüllülerden elde edilmiştir.

Dağılım Hacmindeki Değişiklikler

Hidrofilik ilaçların V_d düşük iken lipofilik ilaçların V_d yüksektir

Sepsis ve septik şokta antimikrobiyallerin dağılım hacmi değişebilir

3.boşluklara kaçış

Agresif sıvı resüsitasyonu

Mekanik ventilasyon

ECMO

TPN

Doku perfüzyonu

Mikrovasküler perfüzyonda azalamaya bağlı alveolar kompartmanlar BOS, ve yumuşak dokularda ilaç konsantrasyonu azalır.

Septik řoklu hastalarda interstisyel ilaç konsantrasyonu plazmaya göre 5-10 kat daha azdır.



Hipoalbüminemi

Proteine yüksek oranda bağlanan seftriakson, daptomisin, ertapenem, teikoplanin ve vankomisin gibi ilaçların dağılım hacmi artar.

Doku konsantrasyonları azalır

Serbest fraksiyon artar, ilaç klirensi hızlanır



Artmış Renal Klirens (ARC:CLCR>130 mL/ dk)

- Hiperdinamik kardiyovasküler durum
- Artmış renal kan akımı
- Vasopressörler
- Bolus IV infüzyon
- CKD-EPI, MDRD, CG → ARC ile korele değildir
- YBÜ'nde 2-6-8-12-24 saatlik idrar miktarı
- Skorlama sistemleri ARC-TIC (Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care)

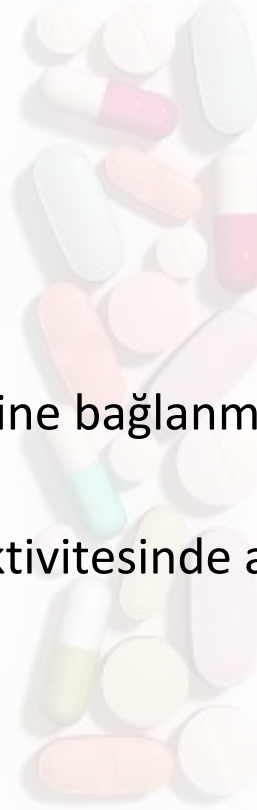
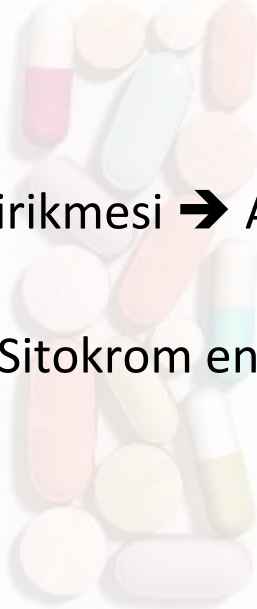
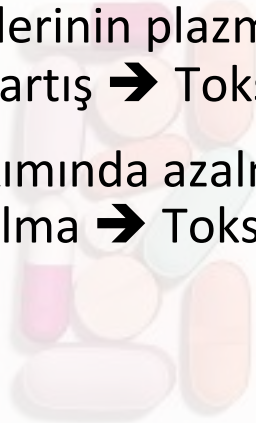


ARC Risk Faktörleri

- Sepsis, Septik şok
- Genç hastalar <60 Yaş
- Travma
- Beyin cerrahisi
- Yanık
- Kistik Fibrosis
- FEN

Organ Hasarı

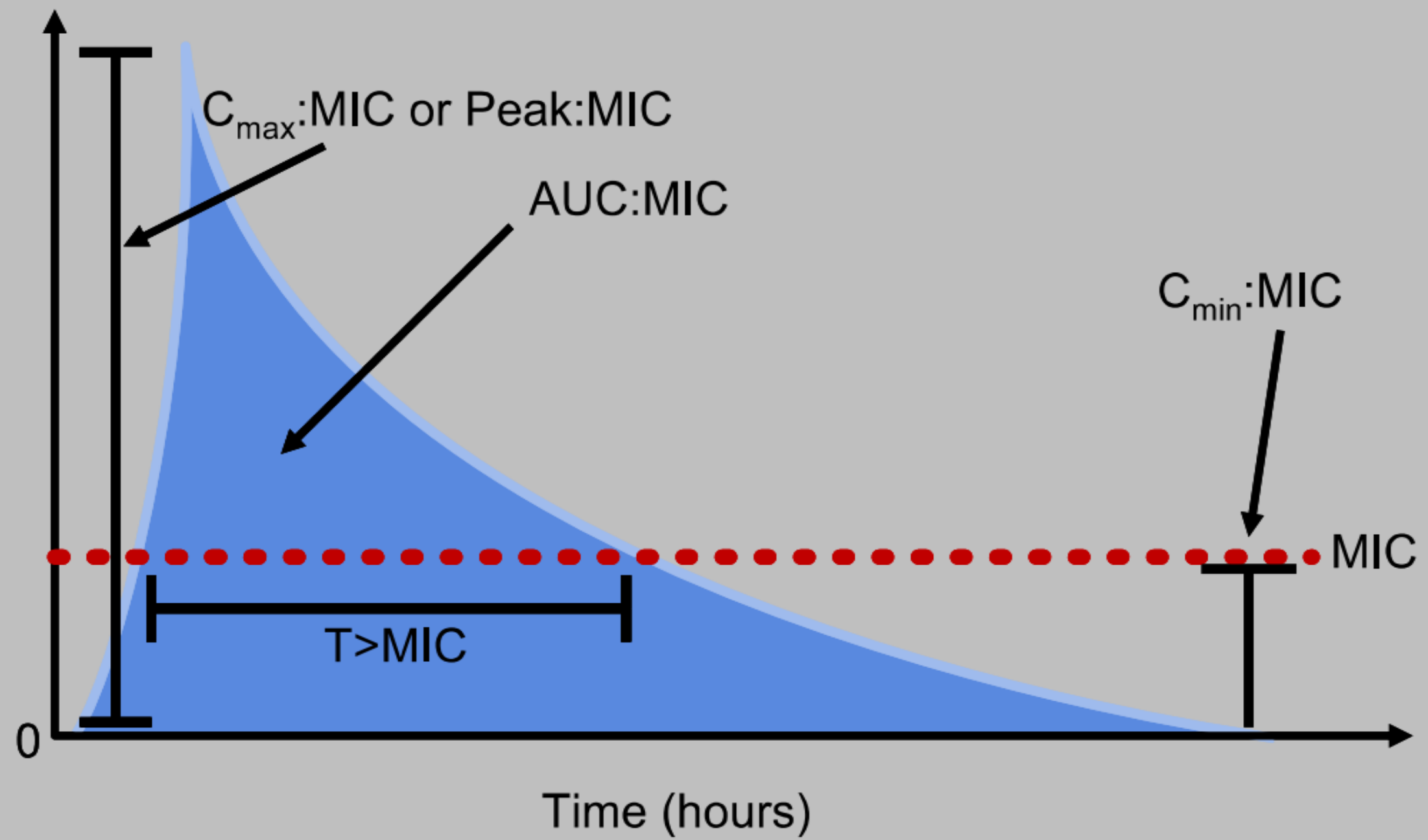
- Renal ve Hepatik kan akımında azalma
- İlaç klirensinde azalma
- Toksisite
- İlaç yıkım ürünlerinin plazmada birikmesi → Albümine bağlanma → Serbest ilaç fraksiyonunda artış → Toksisite
- Hepatik Kan akımında azalma → Sitokrom enzim aktivitesinde azalma → ilaç klirensinde azalma → Toksisite



Renal Replasman Tedavileri

- CRRT, intermittant, hibrid RRT
- CRRT'nin ilaç klirensine etkisi bir çok faktöre bağlıdır
 - Filtre tipi
 - Filtre yüzey alanı
 - Kan akım hızı
 - Replasman sıvısının niteliği
 - CRRT konfigürasyonu
 - İlaç Moleküllerinin sekestrasyonu
- Intermittant RRT: RT öncesi ve sonrası ilaç klirensinin büyük farklılıklar göstermesi nedeni ile ilaç dozu ayarı çok daha zordur. (TDM)

Concentration



C_{max} / MİK

Florokinolonlar
Aminoglikozitler
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin
Q/D

T / MİK

Penisilinler
Sefalosporinler
Aztreonam
Karbapenemler
Vankomisin
Eritromisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin
Klindamisin

AUC / MİK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler
Q/D

Antibacterial Class	PK/PD Index	Pre-Clinical PK/PD Target for Efficacy	Clinical PK/PD Target for Efficacy	Clinical PK/PD Threshold for Toxicity
Aminoglycosides				
Amikacin	AUC_{0-24}/MIC	• AUC_{0-24}/MIC : 80–100	• $C_{max}/MIC \geq 8-10$	• $C_{min} > 5$ mg/L
Gentamicin/ Tobramycin	AUC_{0-24}/MIC	• AUC_{0-24}/MIC : 80–100	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 110$ • $C_{max}/MIC \geq 8-10$	• $C_{min} > 1$ mg/L
β-Lactams				
Carbapenems	% $fT_{>MIC}$	• 40% $fT_{>MIC}$	• 50–100% $fT_{>MIC}$	• $C_{min} > 44.5$ mg/L
Cephalosporins	% $fT_{>MIC}$	• 60–70% $fT_{>MIC}$	• 45–100% $fT_{>MIC}$	• $C_{min} > 20$ mg/L
Penicillins	% $fT_{>MIC}$	• 50% $fT_{>MIC}$	• 50–100% $fT_{>MIC}$	• $C_{min} > 361$ mg/L
Co-Trimoxazole	Unclear	Unclear	• Unclear	• Unclear
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 517$	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ mg/L	• $C_{min} > 24$ mg/L
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 100$ • $C_{max}/MIC \geq 8$	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 125-250$ • $C_{max}/MIC \geq 12$	Unclear
Glycopeptides				
Teicoplanin	AUC_{0-24}/MIC	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 610$	• $C_{min} \geq 10$ mg/L	Unclear
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	• AUC_{0-24}/MIC : 86–460	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ • $C_{min} > 10-20$ mg/L	• $AUC_{0-24} > 600$ mg*hr/L • $C_{min} > 20$ mg/L
Linezolid	AUC_{0-24}/MIC	• $AUC_{0-24}/MIC \geq 100$	• AUC_{0-24}/MIC : 80–120 • $\geq 85\% fT_{>MIC}$	• $AUC_{0-24} > 300$ • $C_{min} > 7$

PK/PD

- AG
 - HF;
 - Cmax: 8-10; AUC/MIC
 - Amikasin: 30mg/ kg,
 - Gen, Tob: 7-10 mg/kg ;
 - TDM
 - q36-48h

PK/PD

- Beta-Laktam:
 - HF
 - Proteinlere orta-düşük düzeyde bağlanır.
 - % $fT > MIC$ (40%–70%), 100% $fT > MIC$ (YBU hastaları)
 - Düşük V_d
 - Hipoalbüminemi: Artmış dağılım Hacmi(varyasyon fazla)
 - Yükleme dozu; 2-4 saatlik sürekli infüzyon

PK/PD

- Daptomisin:
 - HF
 - C_{max}/MIC ; $AUC\ 0-24/MIC$
 - Düşük V_d
 - Proteinlere yüksek bağlanma
 - 10-12 mg/kg
 - TDM
 - $GFR < 30$ q48h

PK/PD

- Kinolonlar:
 - LF
 - Vd Geniş (kritik hastalarda levofloksasin dışında pek değişmez)
 - Proteine orta-düşük bağlanma
 - C_{max}/MIC; AUC 0-24/MIC
 - CIP: 3x400 mg, LEV:2x500

PK/PD

- Vankomisin
 - HF
 - Düşük Vd (kritik hastalıkla Vd-CL değişir, etkin doz düşer)
 - AUC 0-24/MIC
 - Yükleme Dozu: 25-30 mg/kg, idame doz 15-20 mg/kg q8-12h
 - Cmin takibi
 - ARC: Sürekli infüzyon

PK/PD

- Linezolid
 - HF
 - Düşük Vd
 - %fT>MIC, AUC₀₋₂₄/MIC
 - MIC>2mg/L → 3x600mg

PK/PD

- Tigesiklin
 - LF
 - Yüksek Vd
 - Proteinlere yüksek bağlanma
 - Klinik başarı: Alb:2g/dL %35; Alb:4gr/dL %100, Alb 1 gr/dL artış;
Klinik Başarı 13X
 - AUC0-24/MIC
 - Yükleme 1x200, İdame: 2x100

PK/PD

- Flukonazol
 - HF
 - Düşük Vd,
 - Proteine düşük bağlanma
 - AUC₀₋₂₄/MIC
 - CrCL>50; Yükleme: 12mg/kg İdame: 6-12mg/kg

PK/PD

- Posakonazol - Vorikonazol
 - Geniş Vd
 - Hepatik eliminasyon
 - Proteine Yüksek bağlanma
 - Cmin/MIC
 - CrCL<50 → siklodextrin birikimi → nörotoksisite
 - Posa → Yükleme: 2x300, İdame: 1x300
 - Vori → Yükleme: 2x6mg/kg, İdame: 2x3-4mg/kg

PK/PD

- Amfoterisin-B
 - PK/PD özellikleri net bilinmiyor
 - C_{max}/MIC
 - 3-5mg/kg/gün
 - Daha yüksek dozlarda terapötik etkinlikte artış yok

PK/PD

- Ekinokandinler
 - Proteine yüksek bağlanma
 - AUC₀₋₂₄/MIC oranı
 - Obez hastalarda daha yüksek doz gerekebilir
 - Hepatik yetmezliği olan hastalarda kaspofungin için doz ayarı gerekebilir

Patient Setting	General	Typical ICU	CRRT ^a	ECMO	ARC
Antibacterials					
Aminoglycosides	<ul style="list-style-type: none"> High-dose and extended interval dosing regimen 	<ul style="list-style-type: none"> Amikacin 30 mg/kg IV Dosing interval determined by renal function and TDM^b 	<ul style="list-style-type: none"> Amikacin 12–15 mg/kg IV; then TDM^b 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
		<ul style="list-style-type: none"> Gentamicin/tobramycin 7–10 mg/kg IV Dosing interval determined by renal function and TDM^b 	<ul style="list-style-type: none"> Gentamicin/tobramycin 3–4 mg/kg IV; then TDM^b 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
β-lactams	<ul style="list-style-type: none"> High initial loading doses followed by prolonged infusion^{c,d} 	<ul style="list-style-type: none"> Cefepime 2 g IV LD (over 0.5 hr); then 2 g IV every 8 hr (as EI or CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Cefepime 2 g IV LD (over 0.5 hr); then 1–2 g every 12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> Cefepime 2 g IV LD (over 0.5 hr); then 2 g IV every 6–8 hr (as EI or CI)
		<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 1 g IV LD (over 0.5 hr); then 1 g IV every 8 hr (as EI or CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 1 g IV LD (over 0.5 hr); then 0.5–1 g every 8–12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> Meropenem 1 g IV LD (over 0.5 hr); then 1 g IV every 6–8 hr (as EI or CI)
		<ul style="list-style-type: none"> Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV LD (over 0.5 hr); then 4.5 g IV every 6 hr (as EI or CI) 	<ul style="list-style-type: none"> Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV LD (over 0.5 hr); then 4.5 g IV every 8 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> Piperacillin/tazobactam 4.5 g IV LD (over 0.5 hr); then 4.5 g IV every 4–6 hr (as EI or CI)

Patient Setting	General	Typical ICU	CRRT ^a	ECMO	ARC
Daptomycin	<ul style="list-style-type: none"> Higher-than-recommended dosing regimens needed 	<ul style="list-style-type: none"> Daptomycin 10–12 mg/kg IV with dosing interval determined by renal function^e 	<ul style="list-style-type: none"> Daptomycin 8 mg/kg IV every 24–48 hr^e 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> Daptomycin 12 mg/kg IV with dosing interval determined by renal function^e
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> Dosing regimens that maximize the AUC₀₋₂₄/MIC Loading dose and higher daily doses 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin 400 mg IV every 8 hr Levofloxacin 750 mg IV every 24 hr Moxifloxacin 400 (or 600–800 for less susceptible pathogens) mg IV every 24 hr 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin 400 mg IV every 12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Glycopeptides					
Teicoplanin	<ul style="list-style-type: none"> Use loading and higher daily doses 	<ul style="list-style-type: none"> Teicoplanin 12 mg/kg IV LD every 12 hr (for 3–5 doses); then 12 mg/kg every 24 hr 	<ul style="list-style-type: none"> Load then 6 mg/kg every 24 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> Loading dose and higher daily doses 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycin 25–30 mg/kg IV LD^f; then 15–20 mg/kg every 8–12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> Vancomycin 20 mg/kg LD^f; then 10–15 mg/kg every 24–48 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> Higher daily doses and altered dosing approaches Consider front-loaded dosing regimen and CI 	<ul style="list-style-type: none"> Linezolid 600 mg IV every 8–12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing

Patient Setting	General	Typical ICU	CRRT ^a	ECMO	ARC
Echinocandins	<ul style="list-style-type: none"> Dosing depends on the indication 	<ul style="list-style-type: none"> Anidulafungin 200 mg IV LD on Day 1; then 100 mg IV daily 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
		<ul style="list-style-type: none"> Caspofungin 70 mg IV LD on Day 1; then 50 mg IV daily^g 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
		<ul style="list-style-type: none"> Micafungin 100 mg IV daily 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Fluconazole	<ul style="list-style-type: none"> Dosing depends on the indication 	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole 12 mg/kg (800 mg) IV LD on Day 1; then 6 mg/kg (400 mg) daily 	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole 12 mg/kg IV LD on Day 1; then 3–6 mg/kg daily 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Isavuconazole	—	<ul style="list-style-type: none"> Isavuconazole LD 200 mg IV every 8 hr on Days 1 and 2; then 200 mg IV every 24 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Posaconazole	<ul style="list-style-type: none"> Larger-than-approved LD possible in critically ill with increased BMI 	<ul style="list-style-type: none"> Posaconazole LD 300 mg IV every 12 hr on Day 1; then 300 mg IV every 24 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing
Voriconazole	—	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole LD 6 mg/kg every 12 hr on Day 1; then 3–4 mg/kg every 12 hr 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing 	<ul style="list-style-type: none"> ICU dosing

ANTİBİYOTİK ALERJİLERİ

Beta-Laktamlar

Penisilin: 1/10.000

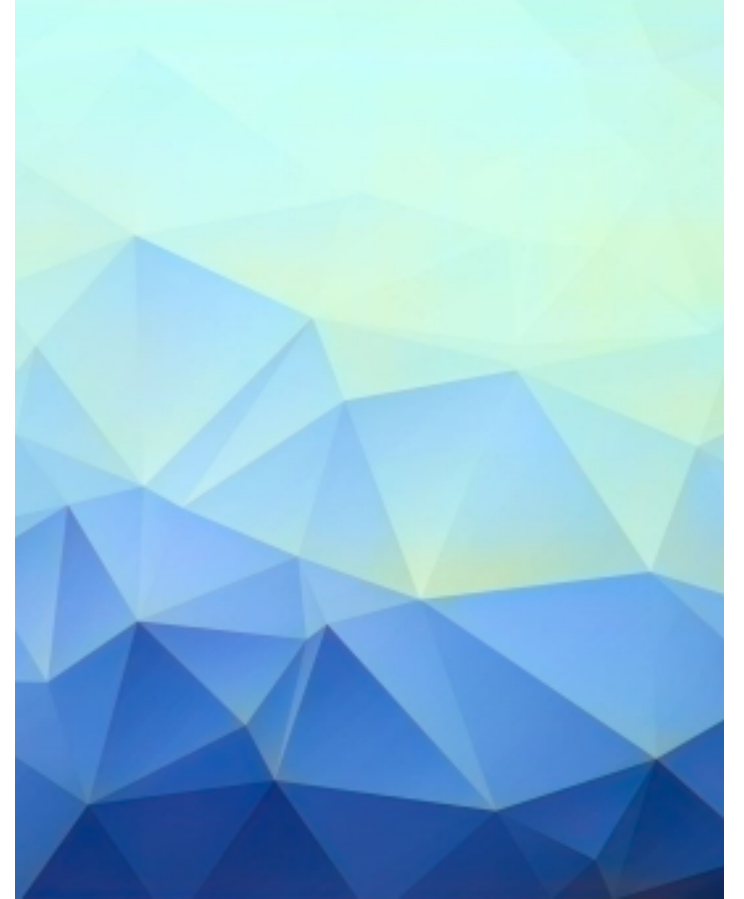
Amoksisilin: 1/200.000

Penisilin ve semi-sentetik penisilinler ile karbapenemler arasında çapraz ilişki vardır

Böyle bir ilişki Aztreonam ile yoktur

Çapraz reaksiyon 1.kuşak sefalosporinler ile %6-10,
2. ve 3.kuşak sefalosporinler ile ise <2%, karbapenemler ile ise %1

Her beta laktam halkalı antibiyotikle anafilaksi riski vardır



ANTİBİYOTİK ALERJİLERİ

SÜLFONAMİDLER

- Ateş
- Morbilliform döküntüler
- Anafilaksi
- Stevens-Johnson sendromu
- Toksik epidermal nekroz

ANTİBİYOTİK ALERJİLERİ

Vankomisin

- Red-neck sendromu: esas olarak ilk parenteral vankomisin uygulaması ile ortaya çıkar.
- Genellikle üst gövdeyi, boynu ve yüzü etkileyen kızarma, eritem ve kaşıntı ile karakterizedir.
- Sırt ve göğüste ağrı ve kas spazmları, dispne ve hipotansiyon da görülebilir.



ANTİBİYOTİK ALERJİLERİ

Kinolonlar

- Gecikmiş başlangıçlı
- İlk uygulanan dozdan bir saatten daha fazla süre sonra ortaya çıkar
- Makülopapüler erüpsiyon veya ekzantem

YAN ETKİLER

- Beta-Laktam: Nefrotoksisite, Anemi, Lökopeni, Trombositopeni, Nöbet
- Aminoglikozidler: Nefrotoksisite, Elektrolit Bzk., Ototoksisite, NM Blokaj, Psikoz

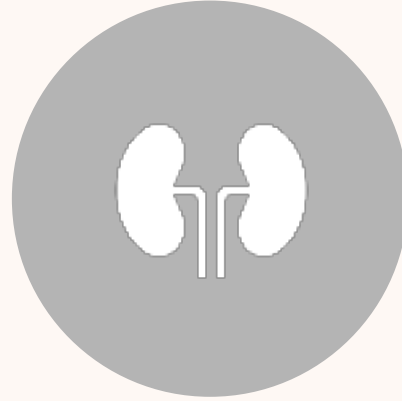
YAN ETKİLER

- Makrolid: Akut IN, Pankreatit, Bulantı-Kusma, QT uzaması, A-V blok, MI, Dilate KMP, NM Blokaj, Psikoz
- Kinolonlar: Elektrolit Bzk., Pankreatit, Bulantı-Kusma, QT uzaması, Dilate KMP, Aort Diseksiyonu, Anemi, Lökopeni, Tendinopati, Nöbet, NM Blokaj, Per. Nöropati

YAN ETKİLER



Daptomisin: Eozinofilik
pnömoni, Miyopati



Vankomisin: Nefrotoksisite,
Trombositopeni, Ototoksisite



Linezolid: Trombositopeni,
Per. Nöropati, Psikoz

YAN ETKİLER

TMP/SMX: Elektrolit Bzk., Pankreatit, Kİ supresyonu, Hipoglisemi

Metronidazol: Pankreatit, Bulantı-Kusma, Trombositopeni, Nöbet, Per. Nöropati, Psikoz

Kolistin: Nefrotoksisite, Periferik Nöropati

Fosfomisin: Elektrolit Bzk.

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Amoksisilin
- AMC
 - Metotreksat: MTX toksisitesinde artış; GIS ve hematolojik YE takibi
- Sefalosporinler(Seftriakson, Sefoperazon)
 - Warfarin: INR takibi, warfarin doz ayarı

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Makrolidler: CYP3A4 inhibisyonu, QT uzatan ilaçlar ile etkileşir.**
 - Statin: Miyopati riskinde artış
 - Simvastatin: Eritromisin, Klaritromisin kontrendike
 - Atorvastatin: Makrolid tedavisi boyunca 20 mg verilmesi, semptom takibi önerilir
 - Warfarin: Kanama riski
 - Klaritromisin ile ciddi kanama riski mevcut alternatif ilaç önerilir
 - Eritromisin Azitromisin: Tedavinin 3 günü ve son günü INR takibi, gerekirse doz ayarı
 - NOAC(Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
 - Dabigatran düzeyi artar, kanama açısından takip
 - Apixaban: Alternatif ilaç önerilir, kanama takibi
 - Edoxaban: DVT, PE endikasyonunda 30 mg, NVAF aynı doz, kanama takibi.
 - Rivaroxaban: Doz değişimi gerekmez

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Metronidazol:**
 - Warfarin: Antikoagulan etkisi artar, INR takibi önerilir
 - Alkol: Disülfram benzeri reaksiyon

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Kinolonlar**

- Warfarin: Kanama riskinde artış, INR takibi önerilir
- QT'yi uzatan ilaçlar: MOX kontrendike, LEV-CIP dikkatli kullanılmalı
- Metotrexat: MTX düzeyinde artış
- Teofilin, NSAİİ: Konvülsiyon riskinde artış
- Anti-Epileptikler: Nöbet eşiğini düşürür
- Siklosporin: Nefrotoksisite riski artar
- Fenitoin: Fenitoin düzeyi azalır

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Linezolid**
 - Serotonerjik ve MAO inh: Serototerjik kriz
 - İnotrop ajanlar: BP artış
 - Rifampisin: Linezolid düzeyinde azalma

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Karbapenemler**
 - Valporik asit: Düzeyi azalır, Kontrendike??(nöbet riskinde artış)

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- **Daptomisin**

- Statin: Miyopati; Daptomisin tedavisi boyunca ve daptomisin tedavisi kesildikten 7 gün sonra kadar statin tedavisi kesilir. CK takibi önerilir
- Siklosporin: Miyopati; Daptomisin tedavisi boyunca kesilir. CK takibi önerilir

İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Tigesiklin
 - Warfarin: INR takibi önerilir

- DİKKATİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

