



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği  
*Infectious diseases and Clinical Microbiology  
Speciality Society Of Turkey*

# Sepsis Çalışma Grubu

KOORDİNATÖR: Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

- Prof. Dr. Emine ALP MEŞE ( BAŞKAN )
- Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ
- Doç. Dr. Ayşe BATIREL
- Doç. Dr. Öznur AK
- Doç. Dr. Zeliha KOÇAK TUFAN
- Yrd. Doç. Dr. Yasemin SEVGİLİ ÇAĞ (Sekreter)
- Uzm. Dr. Ayşe KAYA KALEM
- Yrd. Doç. Dr. Emel AZAK
- Uzm. Dr. Esmâ KEPENEK
- Uzm. Dr. Fatma Civelek ESER
- Uzm. Dr. Gül DURMUŞ
- Uzm. Dr. Handan ALAY
- Uzm. Dr. Nazan TUNA
- Uzm. Dr. Semiha ORHAN
- Arş. Gör. Dr. Devrim AKDAĞ



# Sepsis Çalışma Grubu

- **Misyon:**
  - Ülkemiz çapında sepsiste ortak terminoloji oluşturmak
  - Sepsisin Türkiye'deki yaygınlığı, mortalite ve ekonomik yükünü belirlemeye katkı sağlamak
  - Sepsis temel patofizyolojisini anlamak
  - Sepsisteki hastada optimal tanı ve tedaviye katkı sağlamak
  - Ulusal sepsis tanı ve tedavi kılavuzu oluşturmak
  - Ulusal ve uluslararası sepsis konusunda mutidisipliner çalışmaların planlanmasına katkı sağlamak ve öncülük etmek
  - Ülkemizde sepsis farkındalığını artırmak
  - Sepsis konusunda Dünya'daki gelişmeleri yakından takip etmek
  - Evrensel sağlık sorunu olan sepsisin önemini Sağlık Bakanlığı, toplum ve sağlık sektöründe yer alan ilaç firmaları nazarında artırmak
- **Vizyon:**
  - Sepsis morbidite ve mortalitesini düşürmek



# The Knowledge of the Physicians about Sepsis Bundles is Suboptimal: A Multicenter Survey

*Tufan ZK ve ark.*

Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Jul, Vol-9(7): OC13-OC16

To be completed within 3 hours	To be completed within 6 hours
Measure lactate level	Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure 65 mm Hg
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate $\geq 4$ mmol/L (36 mg/dL): - Measure central venous pressure (CVP)* - Measure central venous oxygen saturation (ScvO2)*
Administer broad spectrum antibiotics	Re-measure lactate if initial lactate was elevated*
Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate $\geq 4$ mmol/L	

**[Table/Fig-1]:** Sepsis Bundles, Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012

\*Targets of quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of 8 mm Hg, ScvO2 of 70%, and normalization of lactate



# The Knowledge of the Physicians about Sepsis Bundles is Suboptimal: A Multicenter Survey

**Tufan ZK ve ark.**

Journal of Clinical and Diagnostic  
Research. 2015 Jul, Vol-9(7): OC13-OC16

City	Center	Type	Beds	Attendants
Ankara	Yildirim Beyazıt University, Atatürk Training and Research Hospital	University hospital	677	33 physicians
Ankara	Ankara Numune Training and Research Hospital	Training and Research Hospital	1140	37 physicians
Ankara	Ankara Training and Research Hospital	Training and Research Hospital	550	21 physicians
Ankara	Ankara Turkish Armed Forces Health Command Health and Veterinary Services	Military hospital	250	13 physicians
Istanbul	GATA Haydarpaşa Training Hospital	Training and Research Hospital	1200	22 physicians
Istanbul	Dr. Lutfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital	Training and Research Hospital	706	68 physicians
Tokat	Gaziosmanpaşa University Hospital	University Hospital	300	20 physicians
Kars	Sankamış Public Hospital	Public Hospital	35	9 physicians

- ✓ 223 katılımcı
- ✓ 112 (%50) erkek
- ✓ Ortalama yaş 30 (24-59)
- ✓ 59 (%26.5) Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikrob.
- ✓ 62 (%27.7) İç Hastalıkları Uzmanı
- ✓ 46 (%20.5) Acil Servis Uzmanı
- ✓ 56 (%24.4) Anesteziyoloji Uzmanı
- ✓ 97 (%43.5) 1-5 sepsis/ay olgu
- ✓ 54 (%24.2) 5-10 sepsis/ay olgu
- ✓ 72 (%32.3) >10 sepsis/ay olgu

[Table/Fig-2]: The characteristics of the hospitals and the number of the attendants



# The Knowledge of the Physicians about Sepsis Bundles is Suboptimal: A Multicenter Survey

*Tufan ZK ve ark.*

Journal of Clinical and Diagnostic  
Research. 2015 Jul, Vol-9(7): OC13-OC16

	Infectious Diseases (59) n (%)	Emergency (46) n (%)	Internal Medicine (62) n (%)	Anaesthes- iology (56) n (%)
Need for measuring lactate level	50 (84.7)	42 (91.3)	29 (46.8)	51 (96.4)
Take blood culture within 3 hours prior to antibiotics	58 (98)	41 (89.1)	53 (85.5)	47 (83.9)
Administer crystalloid in hypotension (30 ml/kg)	12 (20.3)	26 (56.5)	21 (33.9)	31 (55.4)
Lactate threshold in sepsis (>4mmol/l.)	13 (22.0)	20 (43.5)	5 (8.2)	21 (37.5)
Target mean arterial pressure ( $\geq 65$ mmHg)	33 (55.9)	39 (84.8)	29 (46.8)	29 (51.8)
Target central venous pressure (8-12mmHg)	31 (52.5)	31 (67.4)	38 (61.3)	41 (73.2)
Target central venous oxygen saturation (>70%)	3 (5.1)	6 (13)	7 (11.3)	14 (25)
Re-measure lactate if initial lactate was elevated	42 (71.2)	34 (73.9)	45 (72.6)	46 (82.1)

**[Table/Fig-5]:** The rate of correct answers to sepsis bundle survey of different departments



# The Knowledge of the Physicians about Sepsis Bundles is Suboptimal: A Multicenter Survey

**Tufan ZK ve ark.**

Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Jul, Vol-9(7): OC13-OC16

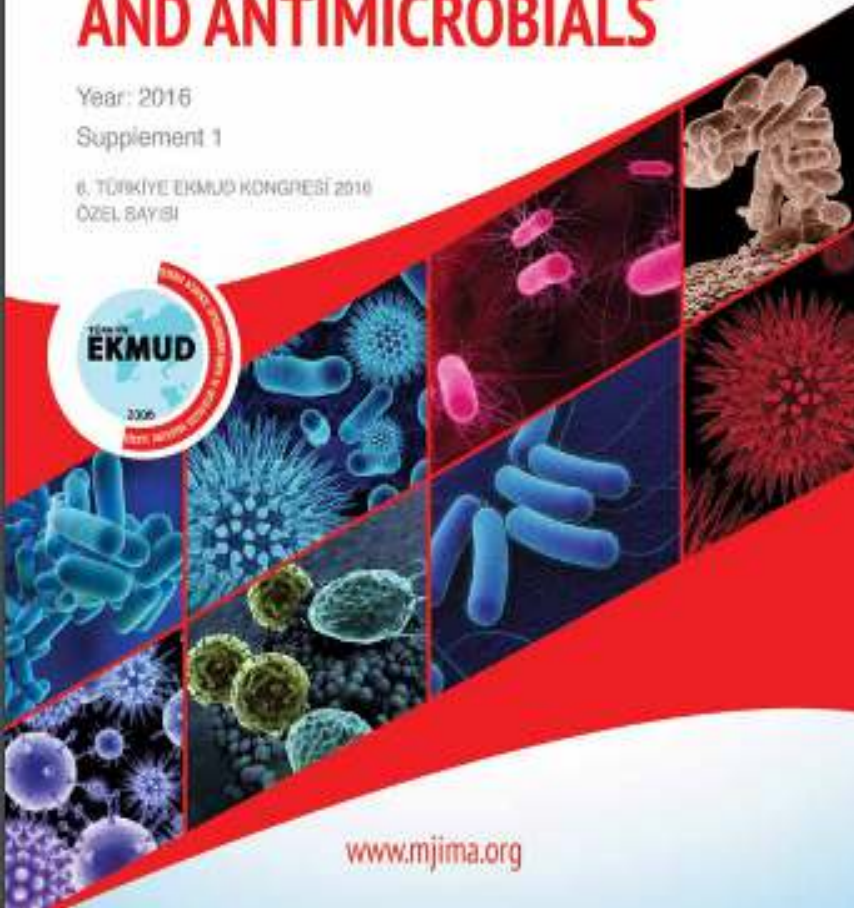
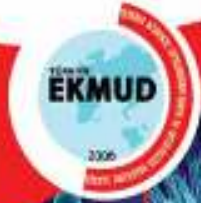
Bundle element	Residents (n=153) n,%	Specialists (n=70) n,%
Blood lactate measurement (need for measurement within 3 hours)	113; 74%	54; %77
Threshold of blood lactate level in sepsis (>4mmol/L)	45; 30%	27; 39%
Blood culture, within 3 hours prior to antibiotic use	135; 88%	63; 90%
Target mean arterial blood pressure (>65mmHg) (severe sepsis)	89; 58%	41; 59%
Target central venous pressure (8-12mmHg) (septic shock or lactate>4mmol/L)	97; 63%	44; 63%
Target central venous oxygen saturation (>70%) (severe sepsis)	18; 12%	11; 16%
Fluid resuscitation, 30ml/kg within 3 hours, (hypotension or lactate >4mmol/L)	53; 35%	37; 53%

**[Table/Fig-6]:** Knowledge of sepsis bundles: residents versus specialists

# MEDITERRANEAN JOURNAL OF INFECTION, MICROBES AND ANTIMICROBIALS

Year: 2016

Supplement 1

6. TÜRKİYE EKMUD KONGRESİ 2016  
ÖZEL BAYISI
[www.mjima.org](http://www.mjima.org)

## Hekimlerin Sepsise Yaklaşımının Belirlenmesi: Çok Merkezli Çalışma

Gül Durmuş<sup>1</sup>, Ayşe Batirel<sup>2</sup>, Oğuz Karabay<sup>3</sup>, Yasemin Çağ<sup>9</sup>, Öznur Ak<sup>2</sup>, Nazan Tuna<sup>3</sup>, Mehmet Emirhan Işık<sup>5</sup>, Mustafa Sünbül<sup>6</sup>, Türkay Akbaş<sup>7</sup>, Recep Tekin<sup>8</sup>, Füsün Zeynep Akçam<sup>9</sup>, Emine Fırat Göktaş<sup>10</sup>, Nuretdin Kuzhan<sup>11</sup>, Seçil Deniz<sup>12</sup>, Erol Sevim<sup>13</sup>, Selmin Dirgen Çaylak<sup>14</sup>, Aynur Atilla<sup>15</sup>, Özlem Aydın<sup>4</sup>, Pınar Korkmaz<sup>16</sup>, Alper Şener<sup>17</sup>, Aslı Haykır Solay<sup>18</sup>, Mustafa Doğan<sup>19</sup>, Nevin Koç İnce<sup>20</sup>, Seniha Şenbayrak<sup>12</sup>, Emel Aslan<sup>8</sup>, Fatma Yılmaz Karadağ<sup>4</sup>, Esra Akkaya<sup>21</sup>, Murad Kaya<sup>22</sup>, Kaya Sürer<sup>23</sup>, Şirin Menekşe<sup>5</sup>, Filiz Bayar<sup>24</sup>, Meliha Meriç Koç<sup>25</sup>, Erkan Sayan<sup>26</sup>, Seda Kabukçu<sup>25</sup>, Şafak Özer Balın<sup>27</sup>, Nefise Öztoprak<sup>28</sup>, Sinan Yıldırım<sup>29</sup>, Affan Denk<sup>30</sup>, Funda Koçak<sup>31</sup>, Ahmet Karakaş<sup>32</sup>, Zerrin Yuluğkural<sup>33</sup>, Gülay Dede<sup>34</sup>, Yeşim Uygun Kızmaz<sup>35</sup>, Ayşe Sağmak Tartar<sup>30</sup>, Mehmet Uluğ<sup>36</sup>, Hülya Özkan Özdemir<sup>37</sup>, Semiha Solak Grassic<sup>38</sup>, Deniz Borcak<sup>39</sup>, Emine Parlak<sup>40</sup>, Ergenekon Karagöz<sup>41</sup>, Haluk Erdoğan<sup>42</sup>, Mine Kabaş<sup>43</sup>, Güler Delibalta<sup>44</sup>, Güneş Şenol<sup>45</sup>, Nagehan Didem Sarı<sup>46</sup>, Nizamettin Koca<sup>47</sup>

1701 hekim

- ✓ %18.8 İç Hastalıkları
- ✓ %16.9 Anesteziyoloji ve Reanimasyon
- ✓ %16.8'i Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrob.
- ✓ %15.8'i Acil Tıp
- ✓ %10.1'i Genel Cerrahi
- ✓ %21.7 diğer branş

- 793 (%46.6) hekim yeterli bilgisi olmadığını
- 1358 (%79.8) hekim bir sepsis klavuzuna ihtiyaç olduğunu



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği  
*Infectious diseases and Clinical Microbiology  
Speciality Society Of Turkey*

# Sepsis Çalışma Grubu

## Bölgesel Toplantılar

Kayseri (03.03.2017)

Adana (27.04.2017)

İzmir (23.05.2017)

Samsun (...10.2017)





Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği  
*Infectious diseases and Clinical Microbiology  
Speciality Society Of Turkey*

# Sepsis Çalışma Grubu

## KAYSERİ TOPLANTISI (116 Katılımcı)





RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER



# Sepsiste Antibiyotik Seçimi: Farmakokinetik ve Farmakodinamik Değişiklikler

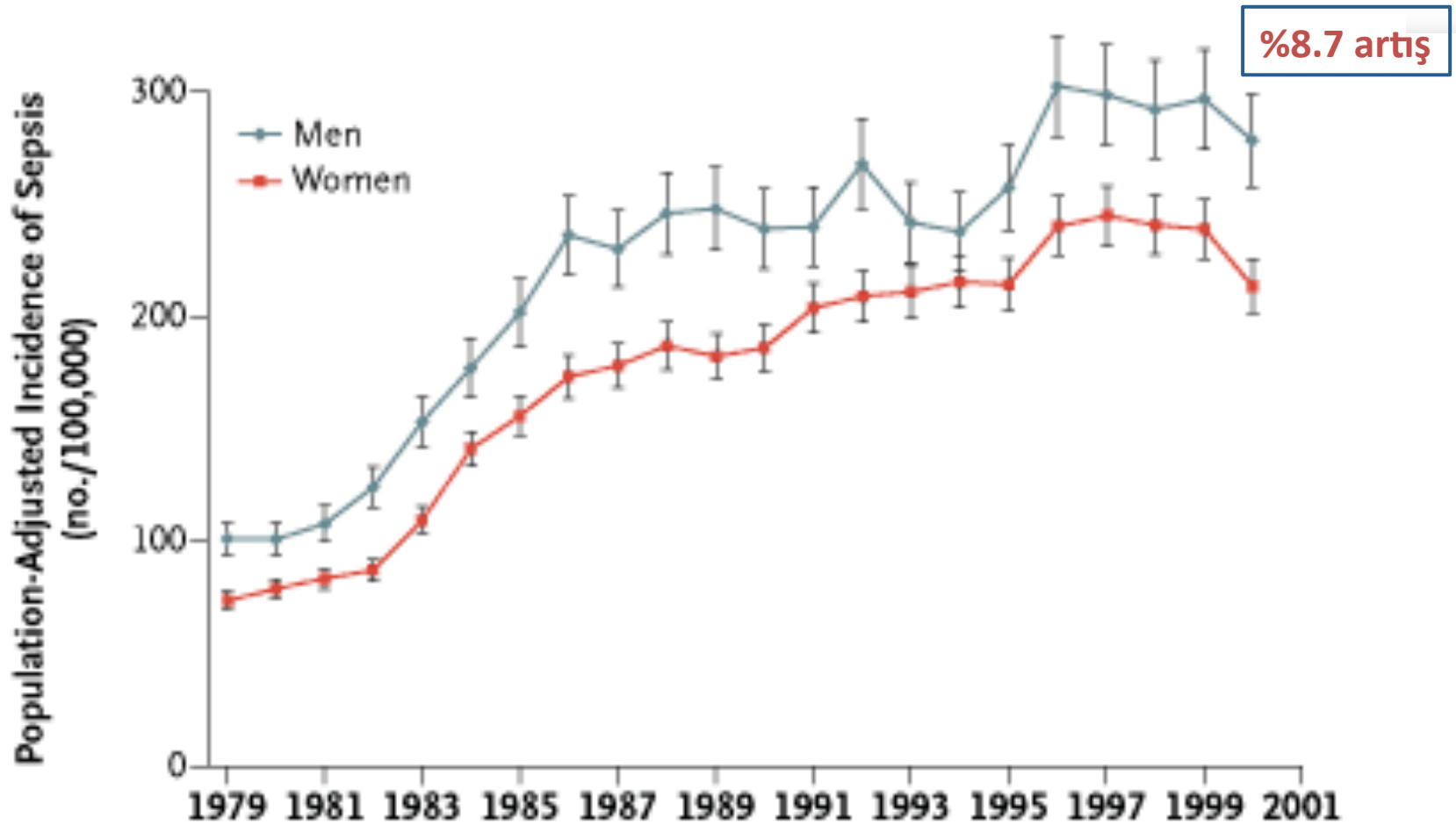
**Emine ALP MEŞE**

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,  
KAYSERİ**



# The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.



Greg S et al. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.



# Antimikrobiyallerin Geç Başlanmasının Nedenleri

- Acil servise geç başvuru
- Klinik değerlendirme ve geç tanı
- Resüsitasyon
- Laboratuvar ve radyolojik değerlendirmenin geç yapılması
- YBÜ'ne geç yatış



# Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*

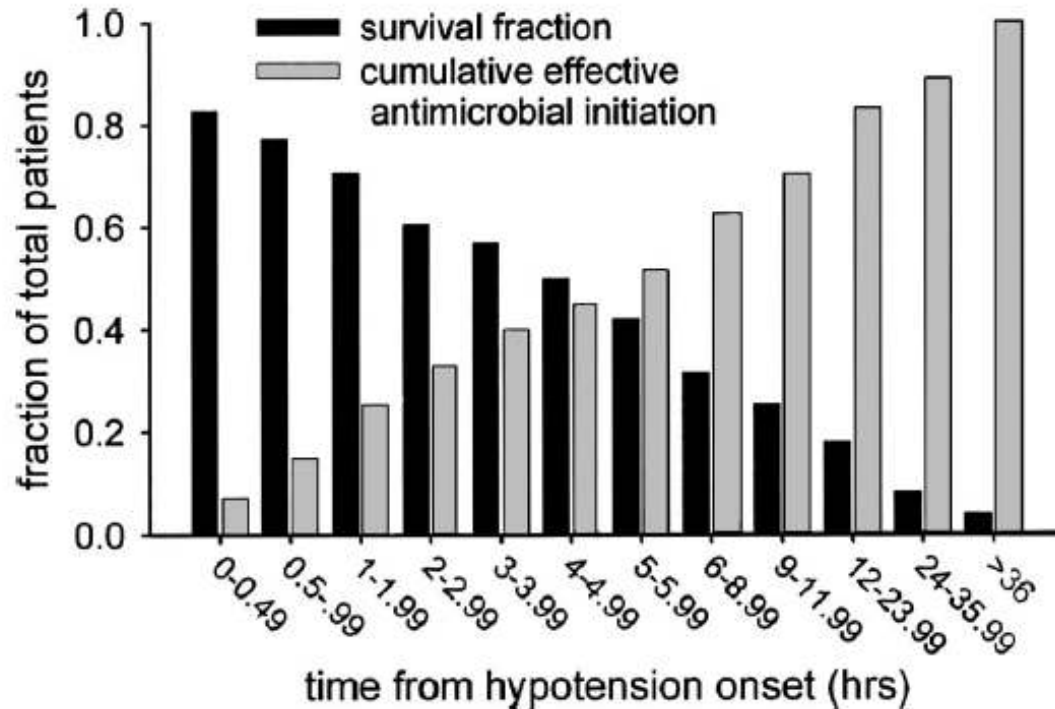
Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

*Crit Care Med 2006;34:1589-96*

- Retrospektif çalışma
- $\geq 18$  yaş septik şok hastaları
- 2731 hasta
- Yaş ort.  $62.7 \pm 16.4$
- %54.3 erkek
- APACHE II skor ort.  $26.0 \pm 8.6$
- %58.1 toplum kaynaklı
- %44.4 acil servisten yatış
- %77.9 enfeksiyon odağı gösterilmiş
- %70 mikrobiyal patojen gösterilmiş
- %34.2 kan kültürü pozitif

# Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc *Crit Care Med 2006;34:1589-96*



## MORTALİTE %56.2

- Hipotansiyonu olan hastada, ilk 6 saatte, antibiyotik başlanmasındaki her 1 saatlik gecikme **mortaliteyi %7.6 artırıyor**



RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER

# GERİYATRİK HASTALARDA TOPLUM KAYNAKLI SEPSİS

## Uzmanlık Tezi

Tez öğrencisi: Dr. SELMA ALABAY  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül Ulu KILIÇ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



# Amaç

- ▶ 2013-2017 tarihleri arasında
- ▶ Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesine dahili yoğun bakım ünitesinde ve enfeksiyon hastalıkları servisinde
- ▶ Sağlık hizmeti ilişkili ve toplum kökenli sepsis ve tanısıyla takip edilen
- ▶ 65 yaş ve üzeri hastalarda  
sepsisin seyri ve sonuçlarını, risk faktörleri, prognostik faktörleri, farklı klinik özellikleri ve terapötik seçeneklerinin değerlendirilmesi





	n	%
<b>Toplum kökenli</b>	92	61,9
<b>Sağlık hizmeti ilişkili</b>	59	39,1
Diyaliz	9/59	15,4
Ayaktan kemoterapi	27/59	45,6
Diğer *(.....)	23/59	39

\*:son 90 günde sık acil servis ve poliklinik kontrollerine gelen hastalar



	n=151	%
Sepsis	96	63,6
Septik şok	55	36,4



Şikayetlerin başlama zamanı (gün ) Median (min-max)	5,0 (1-30)
Antibiyotik başlama zamanı (saat) Median (min-max)	6,0 (0,5-24)
YBÜ ne yatış zamanı (saat) Median (min-max)	11,0 (0,5-67)

**Mortalite %25.8**



# Sepsis Treatment

**F**luids

**L**actate

**A**ntibiotics

**S**ugar

**H**ydrocortisone

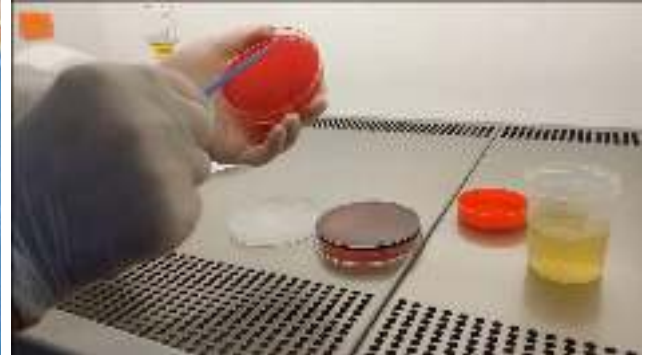
**E**pinephrine

**D**iarrhoea management





# KÜLTÜR ALINMASI





# AMPİRİK TEDAVİ

*Crit Care Med 2017 Mar;45(3):486-552.*



- Ağır sepsis ve septik şok tanısının **ilk bir saatinde** başlanmalı
- Olası tüm patojenleri kapsamalı
- Lokal epidemiyolojik veriler gözönüne alınmalı
- Hastanın önceki tıbbi hikayesi (antibiyotik kullanımı, kolonizasyon, girişimler) değerlendirilmeli
- Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler bilinmeli
- Doku penetrasyonu değerlendirilmeli
- Organ yetmezlikleri gözönüne alınmalı
- Monoterapi veya kombinasyon tedavisi değerlendirilmeli



## Right first time!

Emine Alp

*Ann Transl Med 2016;4(17):331*

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Correspondence to: Prof. Emine Alp, M.D., PhD. Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri 38039, Turkey.

Email: aeminea@hotmail.com or ealp@erciyes.edu.tr.

**Abstract:** Septic shock is still a lethal disease in intensive care units (ICU). The mortality can exceed 40% even with therapeutic management. The high mortality is clearly associated with the delay of appropriate antimicrobial therapy. Early diagnosis and identification of infectious source is the mainstay of optimal therapeutic management. On the other hand, source control and optimize antibiotic dosing according to pharmacokinetics (PK)/ pharmacodynamics (PD) properties of antibiotics and organ dysfunction of patients are required to get the best clinical outcome.

**Keywords:** Septic shock; antibiotic; pharmacokinetics (PK); pharmacodynamics (PD); de-escalation



# Doğru Antibiyotik Kullanımı







# Hangi Antibiyotik ?

- **Enfeksiyon bölgesi**
  - Akciğer
  - Karaciğer
  - Böbrek
  - BOS
  - ....
- **Hastaların özellikleri**
  - Alt hastalıkları
  - Yaş
  - Organ yetmezliği
  - Enfeksiyonun şiddeti
  - .....
- **Epidemiyolojik veriler**
  - Etken mikroorganizmalar
  - Antimikrobiyal direnç
  - ....
- **Yan etki**
  - Hepatotoksite
  - Nefrotoksite
  - Kardiyotoksite
  - ....



# Hangi Antibiyotik ?



[Topics of Interest](#) [Manage Your Practice](#) [Guidelines/Patient Care](#) [Careers & Training](#) [Policy & Advocacy](#) [News & Publications](#) [Meetings](#)

[Home](#) > [Guidelines/Patient Care](#) > [IDSA Practice Guidelines](#)

[Print](#) [Share This](#) [Text Size](#)

## IDSA Practice Guidelines

- [Antimicrobial Agent Use](#)
- [Infections by Organ System](#)
- [Infections by Organism](#)
- [Other Guidelines](#)
- [Translations of IDSA Practice Guidelines](#)
- [Mobile Practice Guidelines](#)
- [Pocketcards](#)
- [Practice Guidelines Discussion Forum](#)

## [Guideline Methodology and Other Resources](#)

[For Patients & Public](#)

[Emerging Clinical Issues](#)

## IDSA Practice Guidelines

[Clinical Practice Guidelines by Category](#)

[Antimicrobial Agent Use](#)

[Infections by Organ System](#)

[Infections by Organism](#)

[Other Guidelines](#)

[Translations of IDSA Practice Guidelines](#)

IDSA is broadening its international reach by expanding knowledge and improving patient care by making several of its clinical practice guidelines available in languages other than English. Volunteer members of the IDSA Translation Bureau review all translations to ensure the accuracy and quality of the translation.

[Mobile Practice Guidelines](#)

The IDSA Practice Guidelines are available in pocketcard format for iOS and Android devices.

[Pocketcards](#)

Purchase a convenient, pocket-sized summary of an IDSA Practice Guideline.

[Practice Guidelines Discussion Forum](#)



# Hangi Antibiyotik ?

Enfeksiyon odağı	Etkenler	Antibiyotik
<b>Pnömoni</b>	S.pneumoniae H.influenza P. aeruginosa A. baumannii E.coli MRSA	3. kuşak sefalosporin 4. kuşak sefalosporin Ampisilin/sulbaktam Kinolon (moksifloksasin/levofloksasin) Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Linezolid Vankomisin Colistin/sulbaktam <b>+ Aminoglikozid</b>
<b>Üriner sistem enf.</b>	E.coli Klebsiella spp. P. aeruginosa Proteus spp. Enterobacter spp. Staphylococcus spp. Candida spp.	3. kuşak sefalosporin 4. kuşak sefalosporin Kinolon Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Flukonazol
<b>Kan dolaşımı enf.</b>	Staphylococcus spp. Enterococcus spp. E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa A.baumannii Candida spp.	Sefazolin Vankomisin <b>Daptomisin</b> Piperasilin/tazobaktam Karbapenem Colistin/sulbaktam Kaspofungin



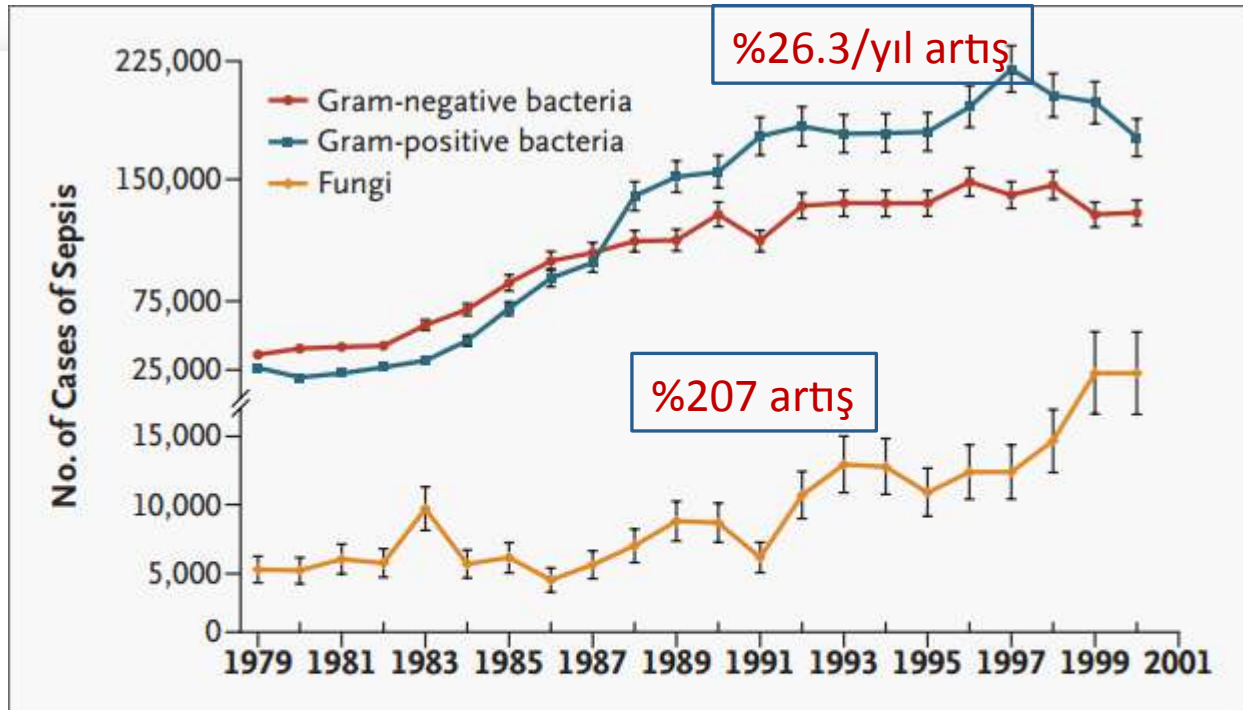
# Hangi Antibiyotik ?

Enfeksiyon odağı	Etkenler	Antibiyotik
<b>İntraabdominal enf.</b>	E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa P. mirabilis Enterobacter spp. Bacteroides fragilis Peptostreptococcus spp. Fusobacterium spp. Clostridium spp. Streptococcus spp. Enterococcus spp.	Sefoksitin 3.KSS+metronidazol Siprofloksasin+metronidazol Moksifloksasin Tigesiklin Piperasilin/tazobaktam Karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem)
<b>Yumuşak doku enf.</b>	Staphylococcus spp. Streptococcus spp. E.coli Klebsiella spp. P.aeruginosa P. mirabilis Enterobacter spp.	Sefazolin Siprofloksasin±klindamisin Karbapenem Vankomisin <b>Daptomisin</b>



# The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D.



**Figure 3.** Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

*Greg S et al. N Engl J Med 2003;348:1546-54.*



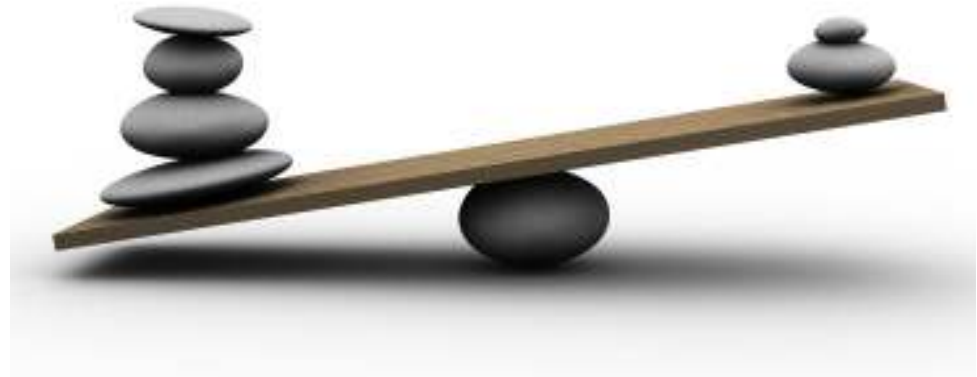
# Fungal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri

- Kemoterapi
- Uzamış nötropeni-mukozit
- Kanser hastalıkları
- Organ transplantasyonları
- Abdominal cerrahi-anastomoz kaçağı
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Mekanik ventilasyon



# Sepsiste Ampirik Antifungal Kullanımı

- ??????
- Risk faktörleri
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına cevapsız olgular





# Hangi Antifungal?

- Hastalığın ağırlığı (septik şok-ekinokandin)
- Nötropeni varlığı (nötropenik olmayan hastada-anidulafungin)
- Öncesinde azol kullanımı
- Küf enfeksiyonu (amfoterisin B)





# Monoterapi mi? Kombine Antibiyotik mi?

- Ampirik tedavi uygunluđu
- Sinerjistik etki
- Direnç gelişiminin önlenmesi

# Monoterapi mi? Kombine Antibiyotik mi?

## Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

### Main results

We included 64 trials, randomizing 7586 patients. Twenty trials compared the same beta-lactam in both study arms, while the remaining compared different beta-lactams using a broader spectrum beta-lactam in the monotherapy arm. In studies comparing the same beta-lactam, we observed no difference between study groups with regard to all-cause fatality, RR 1.01 (95% CI 0.75 to 1.35) and clinical failure, RR 1.11 (95% CI 0.95 to 1.29). In studies comparing different beta-lactams, we observed an advantage to monotherapy: all cause fatality RR 0.85 (95% CI 0.71 to 1.01), clinical failure RR 0.77 (95% CI 0.69 to 0.86). No significant disparities emerged from subgroup and sensitivity analyses, including the assessment of patients with Gram-negative and *Pseudomonas aeruginosa* infections. We detected no differences in the rate of resistance development. Adverse events rates did not differ significantly between the study groups overall, although nephrotoxicity was significantly more frequent with combination therapy, RR 0.30 (95% CI 0.23 to 0.39). We found no heterogeneity for all comparisons. We included a small subset of studies addressing patients with Gram-positive infections, mainly endocarditis. We identified no difference between monotherapy and combination therapy in these studies.

### Authors' conclusions

The addition of an aminoglycoside to beta-lactams for sepsis should be discouraged. All-cause fatality rates are unchanged. Combination treatment carries a significant risk of nephrotoxicity.

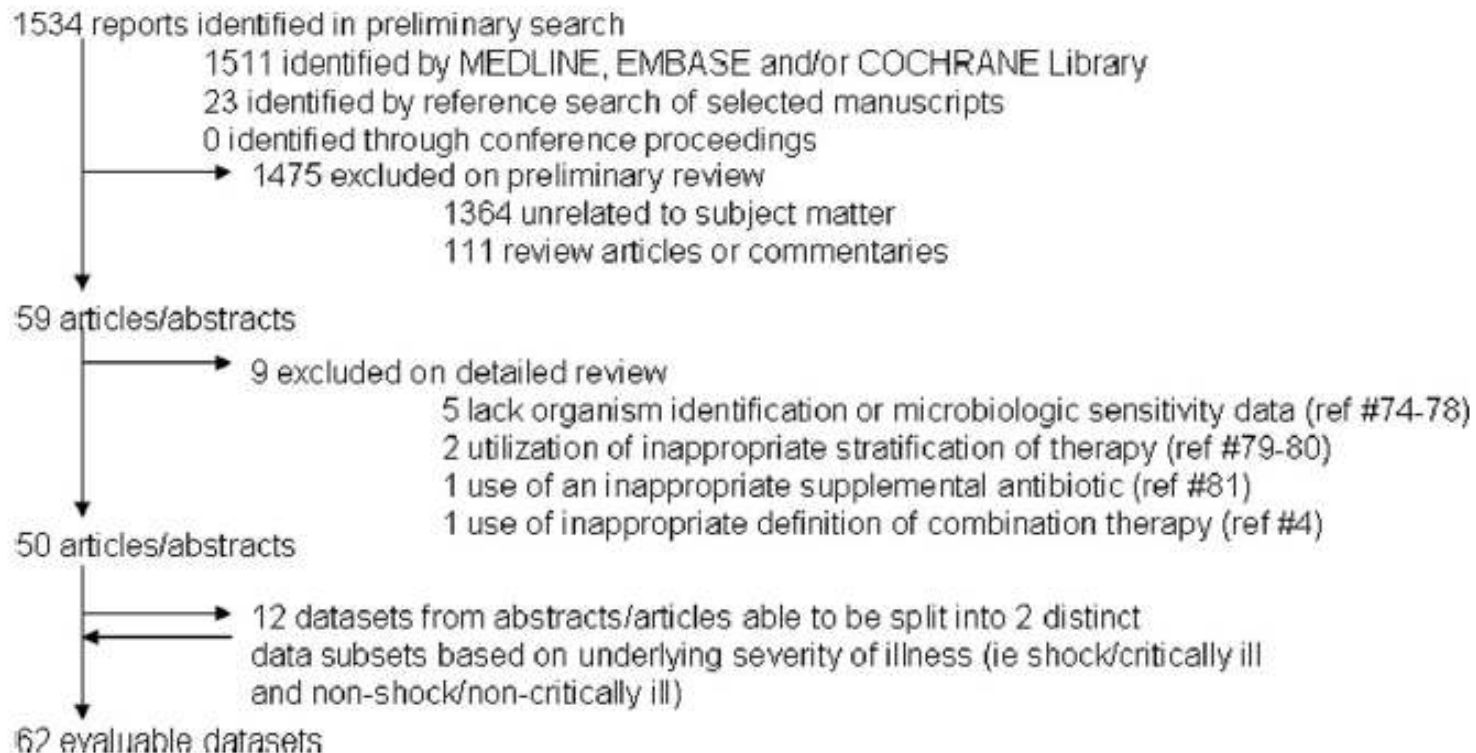
**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

*Crit Care Med 2010;38:1-11*

Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD

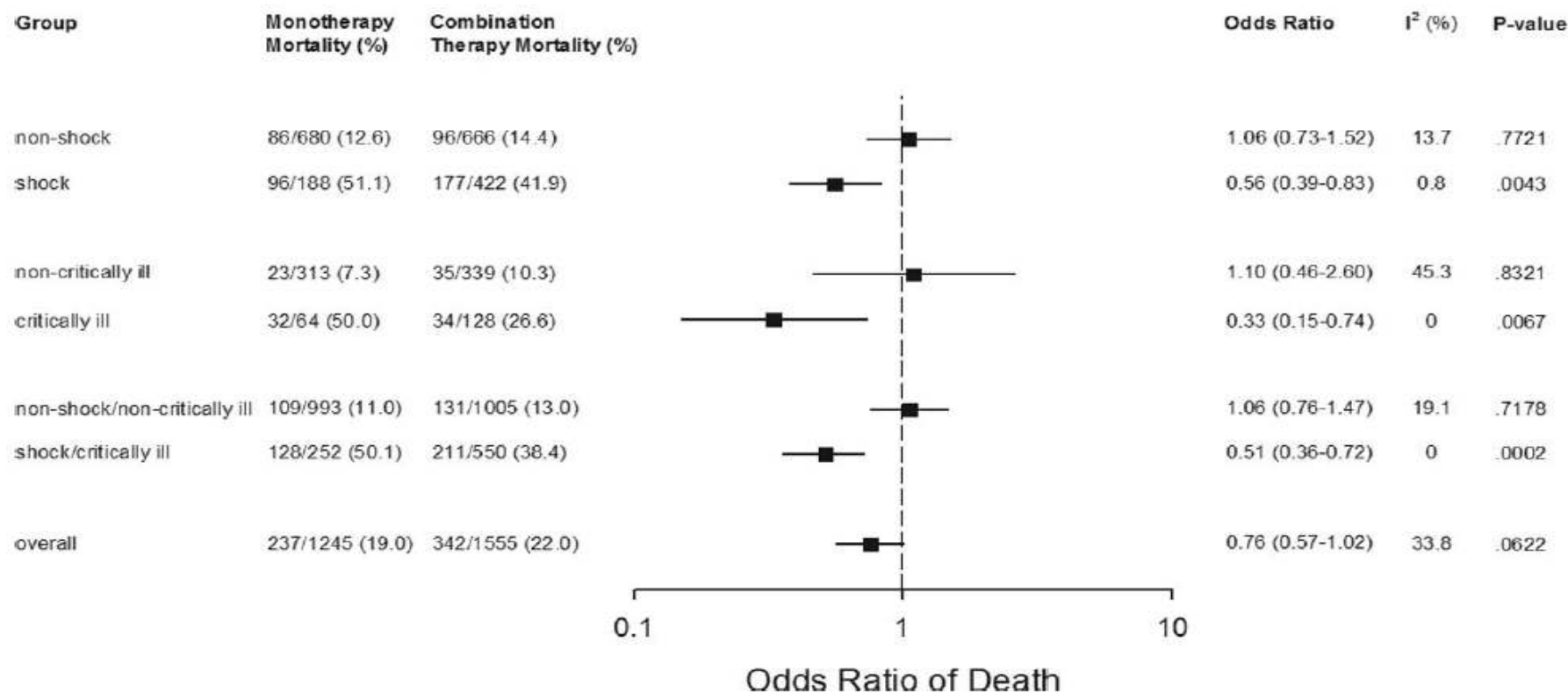
- **Hipotez: Kombinasyon tedavisinin etkinliği sadece mortalite oranı yüksek hastalarda var**



# A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

*Crit Care Med 2010;38:1-11*

Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD



**Mortalite oranı >%25 olan hastalarda kombinasyon tedavisi önerilir**



# Dirençli Mikroorganizmalara Bağlı Gelişen Sepsis



# Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

*Crit Care 2014;18:596*

Marya D Zilberberg<sup>1,2\*</sup>, Andrew F Shorr<sup>3</sup>, Scott T Micek<sup>4</sup>, Cristina Vazquez-Guillamet<sup>5</sup> and Marin H Kollef<sup>6</sup>

- Retrospektif çalışma
- Ocak 2008-Aralık 2012
- 1200 yataklı üniversite hastanesi
- Ağır sepsis/septik şok ve Gram negatif bakteriyemisi olan hastalar

# Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

*Crit Care 2014;18:596*

Marya D Zilberberg<sup>1,2\*</sup>, Andrew F Shorr<sup>3</sup>, Scott T Micek<sup>4</sup>, Cristina Vazquez-Guillamet<sup>5</sup> and Marin H Kollef<sup>6</sup>

**Table 1 Microbiology of Gram-negative severe sepsis and septic shock**

	All organisms		MDR-PA		ESBL		CP		Total MDR	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>a</sup>	173	16.08	26	15.03	1	0.58	1	0.58		
<i>Acinetobacter</i> spp. <sup>b</sup>	73	6.78			1	1.37	1	1.37		
<i>Bacteroides</i> spp.	83	7.71								
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	22	2.04								
<i>Enterobacteriaceae</i>										
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>c</sup>	217	20.17			13	5.99	8	3.69		
<i>Escherichia coli</i>	284	26.39			14	4.93				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	35	3.25			3	8.57				
<i>Proteus mirabilis</i>	55	5.11								
<i>Serratia marcescens</i>	46	4.28								
<i>Citrobacter freundii</i>	25	2.32								
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35	3.25								
<i>Enterobacter cloacae</i>	90	8.36			1	1.11				
Other <sup>d</sup>	6	0.56								
Polymicrobial	191	17.75								
Total	1,076	100.00	26		33 <sup>e</sup>		10		63 <sup>f</sup>	5.86

# Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

*Crit Care 2014;18:596*

Marya D Zilberberg<sup>1,2\*</sup>, Andrew F Shorr<sup>3</sup>, Scott T Micek<sup>4</sup>, Cristina Vazquez-Guillamet<sup>5</sup> and Marin H Kollef<sup>6</sup>

**Table 3 Predictors of hospital mortality<sup>a</sup>**

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Non-IAAT	3.872	2.770 to 5.413	<0.001
Chronic liver disease	1.942	1.319 to 2.860	0.001
Septic shock	1.846	1.335 to 2.553	<0.001
Pneumonia	1.766	1.237 to 2.522	0.002
Mechanical ventilation	1.669	1.172 to 2.376	0.005
APACHE II score (per 1 point)	1.076	1.047 to 1.105	<0.001
Surgery	0.701	0.560 to 0.879	0.002
Admitted from home	0.677	0.489 to 0.936	0.018
Urosepsis	0.675	0.469 to 0.972	0.034



# Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study

*Crit Care 2014;18:596*

Marya D Zilberberg<sup>1,2\*</sup>, Andrew F Shorr<sup>3</sup>, Scott T Micek<sup>4</sup>, Cristina Vazquez-Guillamet<sup>5</sup> and Marin H Kollef<sup>6</sup>

**Table 4 Predictors of receiving initially inappropriate antibiotic therapy<sup>a</sup>**

	Odds ratio	95% confidence interval	P value
Multidrug resistant	13.05	7.00-24.31	<0.001
HIV	3.64	1.02-12.95	0.046
Transferred from another hospital	2.86	2.00-4.08	<0.001
Nursing home resident	2.28	1.35-3.84	0.002
Prior antibiotics	2.06	1.47-2.87	<0.001
Polymicrobial	1.90	1.30-2.77	0.001
Congestive heart failure	1.61	1.11-2.35	0.013
APACHE II score (per 1 point)	1.05	1.02-1.07	<0.001



# Dirençli Mikroorganizma Ne Zaman Düşünülmeli?

- Antibiyotik kullanımı: 90 gün içinde
- Hastanede yatış öyküsü: (>5 gün)
- Toplumda ve hastanede antibiyotik direncinin yüksek olması
- Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon
  - Hastanede yatış : 90 gün içinde > 2gün
  - Bakımevinde yaşamak
  - Evde antibiyotik infüzyonu
  - Kronik diyaliz: 30 gün içinde
  - Evde yara bakımı
  - Evde beraber yaşayan kişilerde ilaca dirençli patojen taşıyıcılığı
- İmmünosüpressif hastalık veya tedavi



# Dirençli Mikroorganizmalarda Antibiyotik Tedavisi Nasıl Olmalı?

- Standart antibiyotikleri **yüksek dozda** uygulama  
(Yan etki !!!!)
- **Standart olmayan**, henüz direnç gelişmemiş antibiyotikleri (kolistin/sulbaktam/tigesiklin/rifampisin) uygulama  
(Tedavi başarısızlığı-yan etki !!!)
- **Kombinasyon tedavisi** uygulama  
(Doz ???)



# Hangi Antibiyotik ?

- Antibiyotik de-eskalasyonu
- Lokal rehberler
- Kısıtlı/dönüşümlü antibiyotik



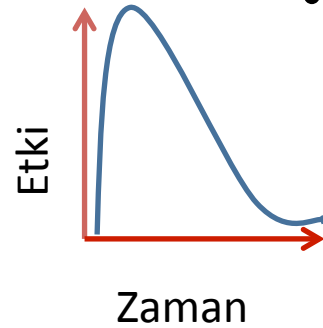
# Hangi Dozda ve Nasıl Uygulanmalı?

## FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

- Etki Spektrumu
- Antibakteriyel Etki
  - Zamana bağlı
  - Konsantrasyona bağlı

## FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

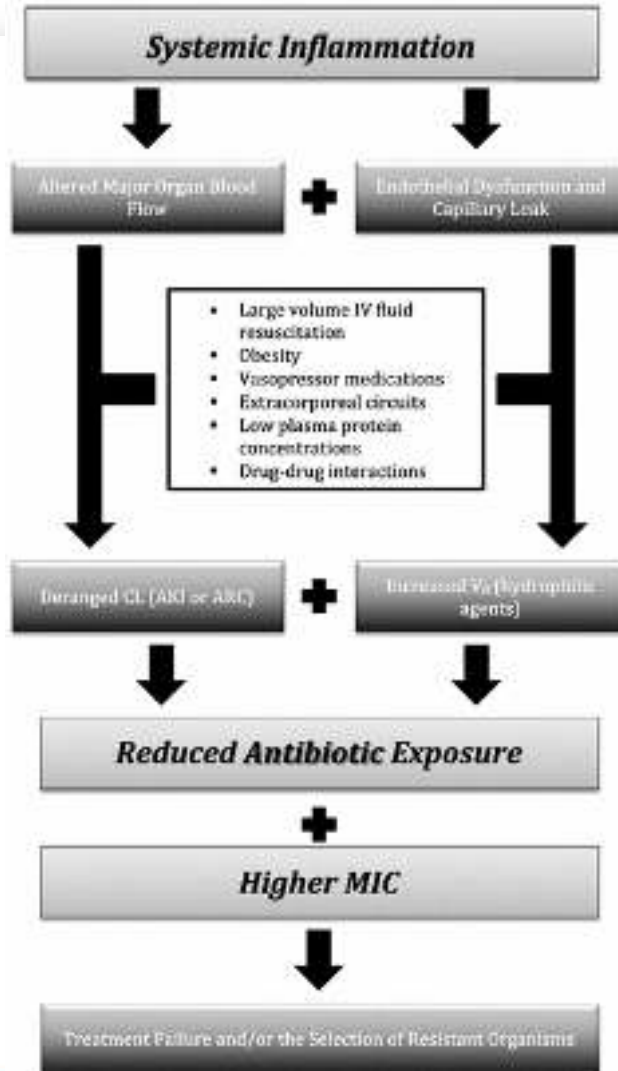
- Emilimi
- Dağılım
- Proteine bağlanma
- Metabolizma
- Atılım



## KLİNİK BAŞARI



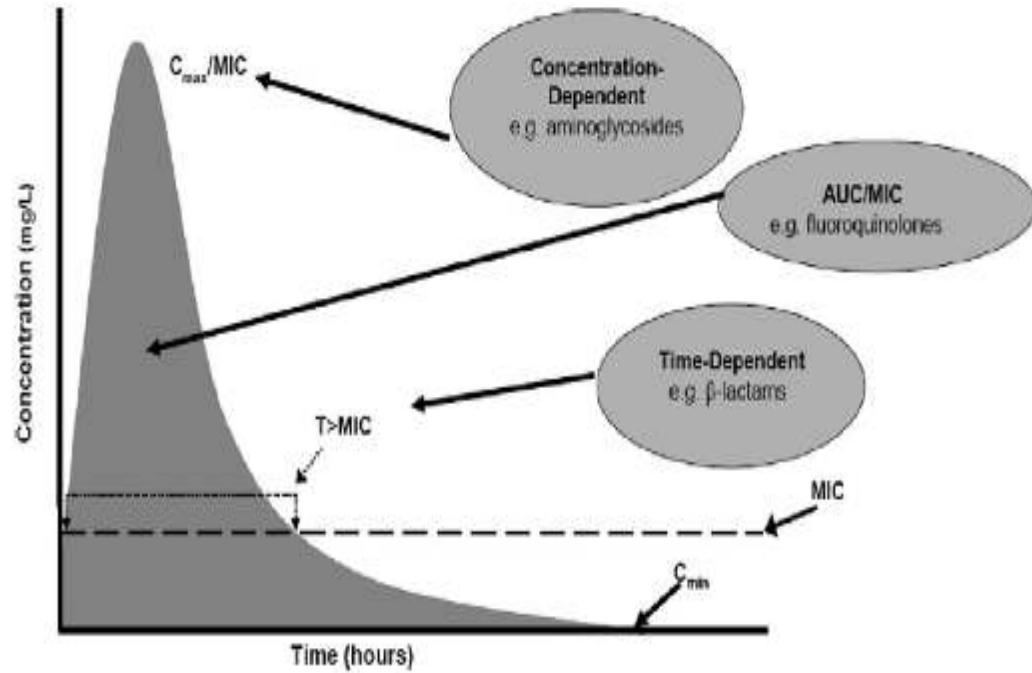
# Sepsis Hastalarında FK/FD Parametreleri Neden Değişir?





# Hangi Dozda ve Nasıl Uygulanmalı?

- **Zamana bağlı etki:** Etki, ilaç konsantrasyonu MIC düzeylerinin 2-4 katına ulaştığında ve sürekli bu konsantrasyonda kaldığında (**sürekli infüzyon**) artar
- **Konsantrasyona bağlı etki:** Etki, ilaç konsantrasyonu arttıkça artar
- **Konsantrasyona bağlı kalıcı etkisi olan, zamana bağlı etki gösteren antibiyotikler**





# FK/FD Parametreler

Antibiyotik Sınıfı	FK/FD Parametre
Beta-laktamlar Karbapenemler Linezolid Eritromisin Klaritromisin Linkozamid	$T > MİK$  Zamana bağlı etki Minimum veya orta düzeyde postantibiyotik etki
Aminoglikozidler Metronidazol Kinolonlar Telitromisin Daptomisin Kinopristin/dalfopristin Kolistin	$C_{maks}/MİK$  Konsantrasyona bağlı etki
Kinolonlar Aminoglikozidler Azitromisin Tetrasiklinler Glikopeptidler Tigesiklin Kinopristin/dalfopristin Linezolid	$AUC_{0-24}/MİK$  Konsantrasyona bağlı kalıcı etki Zamana bağlı etki





# Proteine Bağlanma

- Serbest ilaç düzeyi farmakolojik etkiden ve yan etkilerden sorumludur
- Serbest ilaç düzeyi arttıkça, eliminasyon ve dağılım hacmi artar
- Hipoalbuminemi, proteine bağlanma oranı yüksek (>%90) olan ve böbrekten atılan antibiyotiklerin FK'ini etkiler
  - Ertapenem
  - Seftriakson
  - Teikoplanin
  - Oksasilin, vb.

# DAĞILIM HACMI

## Lipofilik antibiyotikler:

- Yüksek dağılım hacmi

## • Dağılım Hacminin Değişmesi Hidrofilik Antibiyotiklerin FK Etkiler

- Kinolonlar
- Makrolidler
- Tetrasiklinler (Tigesiklin)
- Kloramfenikol
- Rifampisin

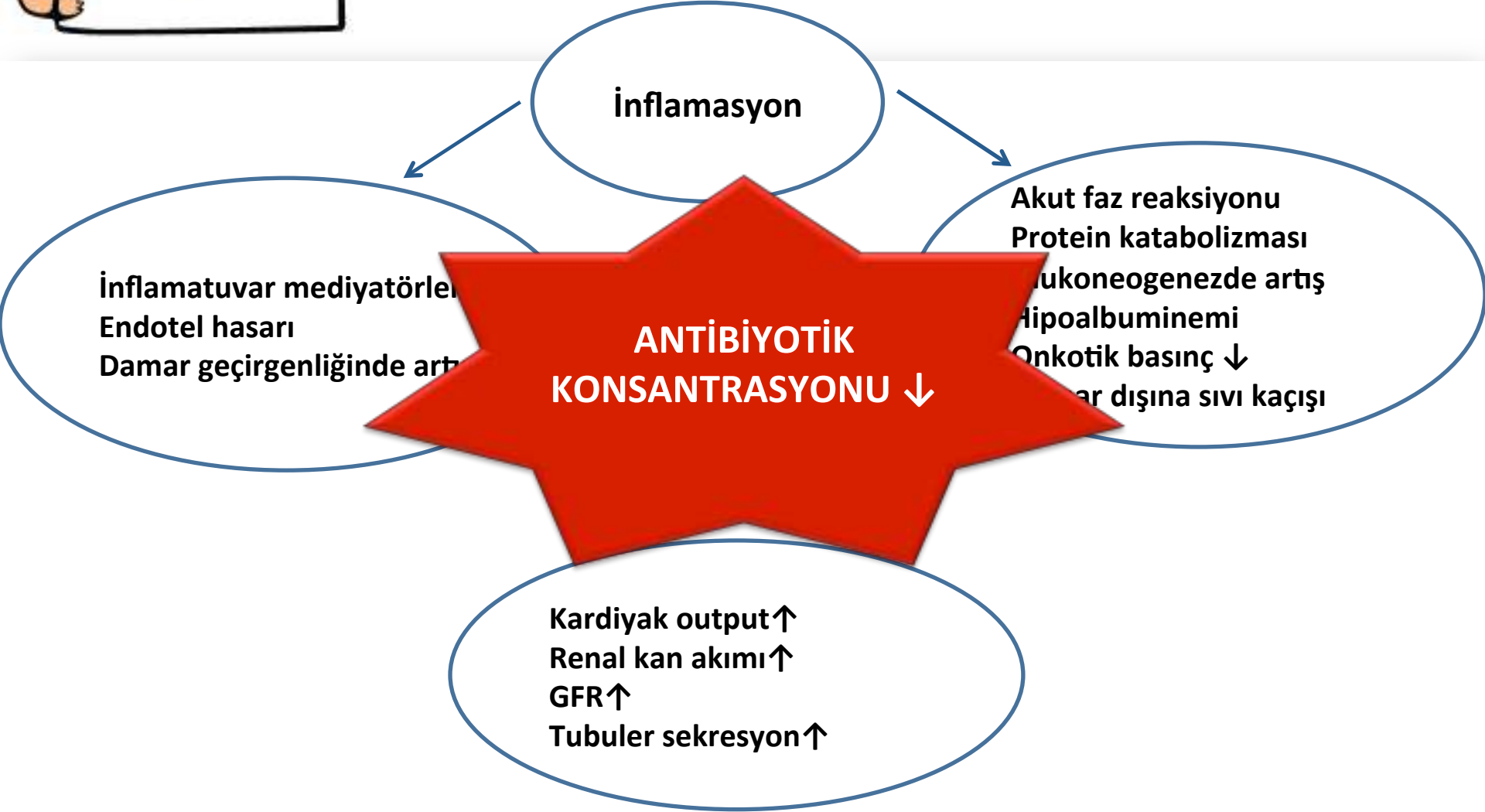
## Hidrofilik antibiyotikler:

- Düşük dağılım hacmi

- Beta-laktamlar
- Aminoglikozidler
- Daptomisin
- Glikopeptid
- Linezolid
- Kolistin



# DAĞILIM HACMİ





# ANTİBİYOTİK ELİMİNASYONU

- Akut böbrek yetmezliği ve aralıklı veya sürekli renal replasman tedavisi antibiyotiklerin FK/FD değişmektedir
- Beta-laktam antibiyotiklerde, tedavinin ilk 48 saatinde böbrek dozu ayarlanmasına gerek yok



# ANTİBİYOTİK ELİMİNASYONU

- Multiple travma
- Travmatik beyin hasarı
- Menenjit
- Postoperatif hastalar
- Yanık
- VIP
- Gebelik
- SIRS

Renal klirens





# SEPSİS

Kardiyak Output  
Metabolizma ↑

Kapiller geçirgenlik te  
artış&/veya protein  
bağlanmada  
değişiklik

Normal organ  
fonksiyonu

Organ disfonksiyonu

CrCL ↑

Dağılım hacmi ↑

Dağılım hacmi  
normal

CrCL ↓

**TEDAVİ  
BAŞARISIZLIĞI**

Normal Plazma  
Konsantrasyonu

**TOKSİSİTE**

Konsantrasyonu



# ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

- MİK yükselince etkinlik





# FK/FD Değişikliklerde Ne Yapılmalıdır?

FK Değişiklikler	Doz önerileri
Dağılım hacminin artması	Kiloya göre doz ayarlaması İlaç düzeyinin takibi
Renal eliminasyonun değişimi	Toplam günlük dozun artırılması Dozun daha sık aralıklarla uygulanması Sürekli/uzamış infüzyon İlaç düzeyinin takibi
Serbest ilaç düzeyinin değişimi	Yükleme dozunun artırılması Doz sıklığının artırılması Sürekli/uzamış infüzyon Serbest ilaç düzeyinin takibi
Antibiyotik duyarlılığının azalması	Toplam günlük dozun artırılması Sürekli/uzamış infüzyon İlaç düzeyinin takibi (erken dönemde)





# ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

## Yükleme dozu

- ✓ Etkin tedavi konsantrasyonlarına hızla ulaşılır
- ✓ Yükleme dozu sonrası organ fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılır
  - Aminoglikozidler
  - Beta-laktamlar
  - Glikopeptidler
  - Tigesiklin
  - Kolistin



# ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

## Sürekli veya Uzamış İnfüzyon

- Zamana bağlı antibiyotiklerde, doz aralıklarında yeterli ilaç konsantrasyonunun ( $>MİK$ ) olması önemlidir
- Sık aralıklarla uygulama veya sürekli veya uzamış infüzyon uygulanabilir
- Yükleme dozunu sürekli veya uzamış infüzyon takip etmeli
  - Beta-laktamlar
  - Vankomisin



# ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE BAŞARI

## İlaç Düzeyinin Takibi

- Beta-laktamlar
- Karbapenemler (meropenem 4-10 mg/L)
- Glikopeptidler (vankomisin 20-40 mg/L, teikoplanin 10-20mg/L)
- Aminoglikozidler (gentamisin,tobramisin,netilmisin 6-10 mg/L, amikasin 12-20 mg/L)
- Kolistin (8 mg/L)



# Ne Kadar Süre?

- Enfeksiyon odağı
- Enfeksiyon şiddeti
- Odak kontrolü
- Etken mikroorganizma
- Komplikasyon varlığı

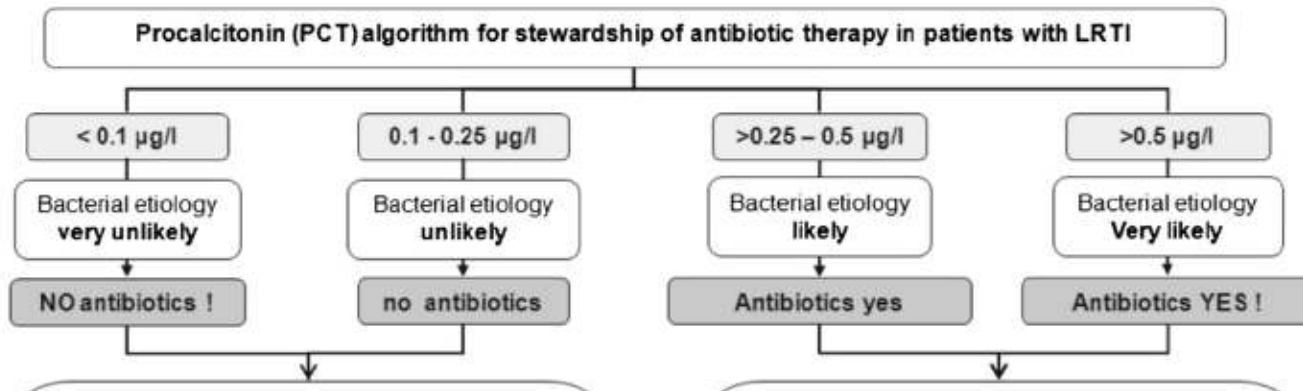


# Ne Kadar Süre?

- Pnömoni 10-14 gün
- Üriner sistem enfeksiyonu 3-14 gün
- Kan dolaşımı enfeksiyonu 10-14 gün
- Intraabdominal enf. 4-7 gün
- Yumuşak doku enf. 7-10 gün

# Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review

Pedro Póvoa<sup>1,2\*</sup> and Jorge I F Salluh<sup>3,4</sup>



## TEDAVİ SÜRESİ

PCT düzeyi 3,5,7. günlerde değerlendirir

Eğer başlangıç değerinden >%80 düşmüş ise veya <0.5 ng/mL ise tedaviyi kes

Eğer PCT yüksek ise tedavi başarısızlığı, enfeksiyöz komplikasyonlar veya süperenfeksiyon düşün

- Compromised host defense (e.g. immunosuppression other than corticosteroids)
- Concomitant infection in need of antibiotics

- >0.25-0.5 µg/l: 3 days
- >0.5 - 1.0 µg/l: 5 days
- >1.0 µg/l: 7 days

Figure 1 Procalcitonin algorithm for stewardship of antibiotic therapy; adapted from [10].



# Ne Kadar Süre?

Dimitrios K. Matthaïou  
 Georgia Ntani  
 Marina Kontogiorgi  
 Garyfallia Poulakou  
 Apostolos Armaganidis  
 George Dimopoulos

**An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients**

*Intensive Care Med (2012) 38:940–949*

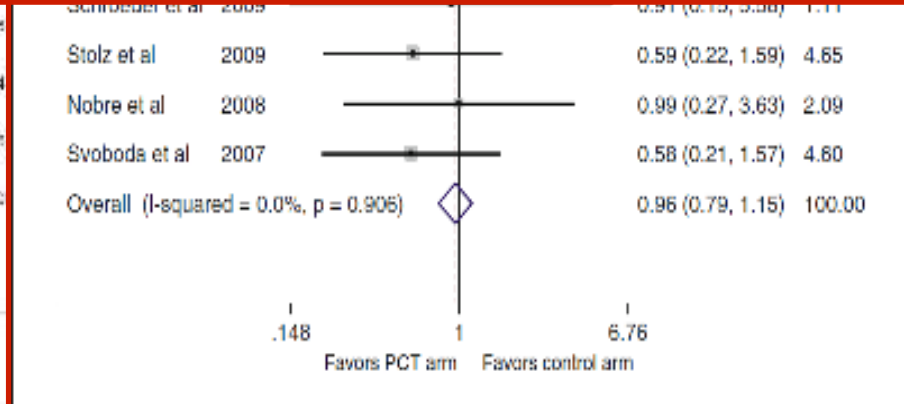
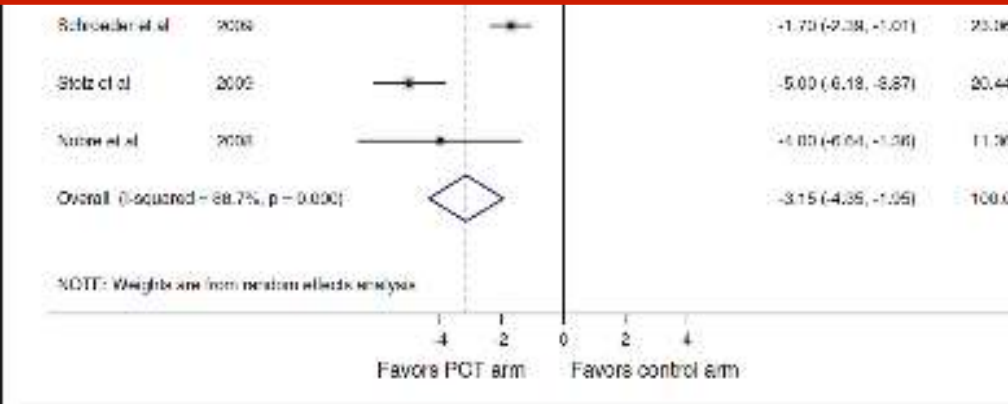
Duration of antibiotic therapy for the first episode of infection

28-days mortality

Study	Year	WMD (95% CI)	Weight
Schroeder et al	2008	-1.70 (-2.08, -1.01)	23.06
Stolz et al	2009	-5.00 (-6.18, -3.87)	20.44
Nobre et al	2008	-4.00 (-6.04, -1.96)	11.36
Overall (I-squared = 88.7%, p = 0.000)		-3.15 (-4.35, -1.95)	100.0

Study	Year	OR (95% CI)	Weight
Schroeder et al	2008	0.91 (0.73, 1.13)	1.11
Stolz et al	2009	0.59 (0.22, 1.59)	4.65
Nobre et al	2008	0.99 (0.27, 3.63)	2.09
Svoboda et al	2007	0.58 (0.21, 1.57)	4.60
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.906)		0.96 (0.79, 1.15)	100.00

## ANCAK Algoritmalar Klinik ve laboratuvar Bulgulari ile Değerlendirilmeli





# Antibiyotik Dozu ve Uygulanması







# SONUÇ

## KNOW YOUR SEPSIS SIX.

1. GIVE HIGH-FLOW OXYGEN
2. TAKE BLOOD CULTURES
3. GIVE IV ANTIBIOTICS
4. GIVE A FLUID CHALLENGE
5. MEASURE LACTATE
6. MEASURE URINE OUTPUT

BY DOING THESE SIX SIMPLE THINGS IN THE FIRST HOUR,  
YOU CAN DOUBLE YOUR PATIENT'S CHANCE OF SURVIVAL.

