

Solid Organ Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Antibiyotik Yönetimi



Dr. Tuba Turunç
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

12/12/2017 Çukurova EKMUD Günleri



**Prof. Dr. Hasan Salih
Zeki Aksu
(1954-2017)**

**Hocamızı saygı, sevgi ve
Rahmetle anıyoruz...**

Sunum Akışı

Transplantasyon hastası
neden kritik hastadır?

Antibiyotiklerin farmakonitetik
ve farmakodinamik özellikleri

Karaciğer transplant
olgularında antibiyotik
yönetimi

Transplant olgularında
immünosupresif tedavi ve
ilaç etkileşimleri

Kritik Hasta

- Hastalık veya travma sonucu yaşam fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan veya her an bozulma riski taşıyan hasta kritik hasta olarak tanımlanır.



Solid Organ Transplantasyonu

“Görev yapamayacak kadar hasta hatta bedene zararlı hale gelen bir organın bir yenisi ve sağlamı ile değiştirilmesi işlemine organ nakli denir”



Solid Organ Transplantasyonu



Türkiye Organ Transplantasyonu Verileri

ÖZET BİLGİ

	2017	2016		2016 Total	2015		2015 Total	Grand Total
		CANLI	KADAVERİK		CANLI	KADAVERİK		
AKCİĞER	41		22	22		30	30	93
BÖBREK	3.153	2.639	784	3.423	2.534	670	3.204	9.780
İNCE BARSAK	2		5	5		6	6	13
KALP	74		69	69		89	89	232
KARACİĞER	1.365	1.005	392	1.397	872	346	1.218	3.980
PANKREAS			6	6		7	7	13
Grand Total	4.635	3.644	1.278	4.922	3.406	1.148	4.554	14.111

Türkiye Organ Nakli Bekleyen Hastalar

ÖZET BİLGİ	AKCIĞER	BÖBREK
ADANA BKM		
ANKARA BKM		33
ANTALYA BKM		
BURSA BKM		
DİYARBAKIR BKM		
ERZURUM BKM		
İSTANBUL BKM		28
İZMİR BKM		4
SAMSUN BKM		
Grand Total		65



PANKREAS	YÜZ VE SAÇLI DERİ	Grand Total
195	7	3.827
423	45	3.899
232	157	3.431
222		1.553
296	8	1.488
73		312
453	51	6.782
175	12	3.113
26		638
2.095	280	25.034

Solid Organ Transplantasyon Verileri

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
1985 – 2016



Organ / Doku	Kadavra Donör	Canlı Donör	Toplam
Böbrek	599	2074	2673
Karaciğer	159	398	557
Kalp	119	0	119
Kalp Kap.	2	0	2
Pankreas	2	0	2
Kornea	241	0	241
Kemik İliği	0	632	632

Merkezimiz Karaciğer Transplantasyon Verileri

Yıllar	Kadaverik	Canlı
2014	3	0
2015	7	0
2016	11	0
2017	4	1
Toplam	25	1

Neden SOT Olguları Kritik Hastalardır?



Eşlik eden
hastalıklar

Organ
disfonksiyonları
var

Çok sayıda
ilaç
kullanıyorlar

Rejeksiyon?



Antibiyotiklerin Farmokokinetiđi ve Farmokodinamiđi

Bu kısmı hazırlarken ki ruh halim



Neden FK/FD

Antibiyotik Tedavi Başarısızlıklarının Başlıca Nedenleri

✓ Yanlış Başarısızlık

- Yanlış tanı
- AB'den etkilenen komorbidite
- AB'in inaktivasyonu

✓ Hasta ile İlişkili

- Uyum sorunu
- Uygulama yolu hatası
- İmmüdüşkün hasta

✓ Farmakolojik Başarısızlık

- Yetersiz ilaç düzeyi
- Yetersiz drenaj

✓ Mikrobiyolojik Faktörler

- Direnç gelişimi
- Antimikrobiyal etkinin yetersizliği

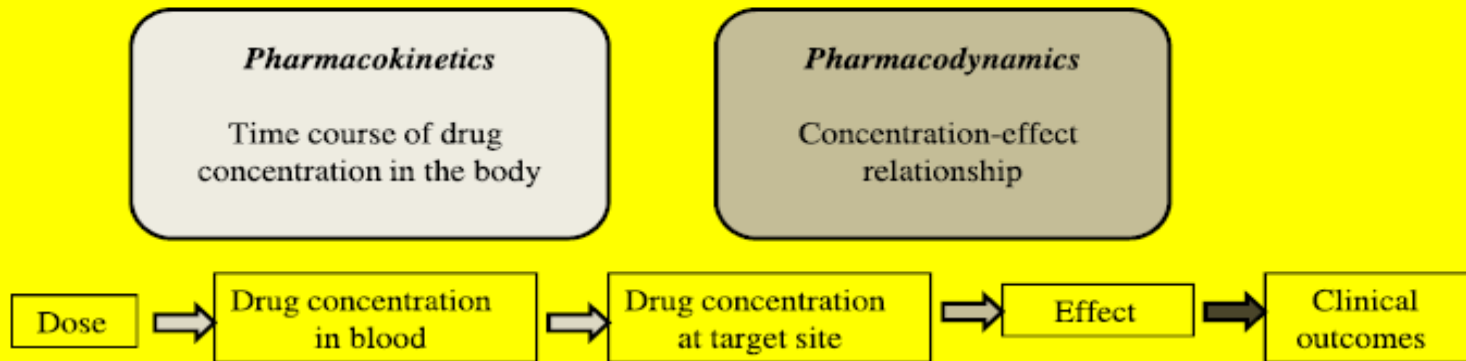
Farmakokinetik/Farmakodinamik

Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücudun etkisi

Farmakodinamik

Uygulanan ilacın vücuda etkisi



Farmakokinetik

Farmakokinetik
Uygulanan ilaca vücudun etkisi

- Emilim
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım

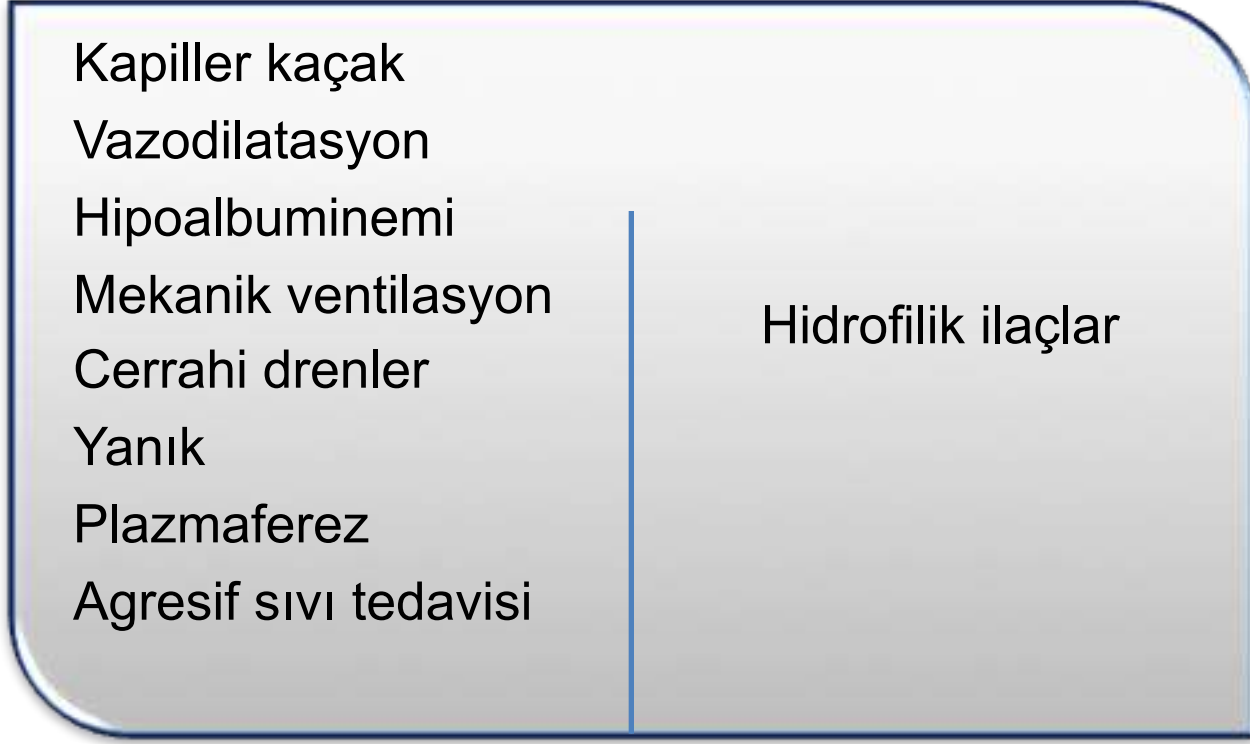
İlacın özellikleri önemli

- Çözünürlük (Vd, doku konsantrasyonu)
- Proteine bağlanma
- Atılım (böbrek, karaciğer)

Dağılım Hacmi Vd



Dağılım Hacmi Vd



Çözüm:
Kiloya göre doz ayarlaması
Yükleme dozu

Dağılım Hacmi Vd

Antibiyotik	Çözünürlük	Proteine Bağlanma	Atılım
Beta-laktamlar	Hidrofilik	Düşük-orta*	Böbrek
Vankomisin	Hidrofilik	Orta	Böbrek
Florokinolonlar	Lipofilik	Düşük-orta	Böbrek**
Aminoglikozidler	Hidrofilik	Düşük	Böbrek

*: Sefazolin, seftriakson, ertapenem, nafsilin

** : Moksifloksasin

Farmakodinami

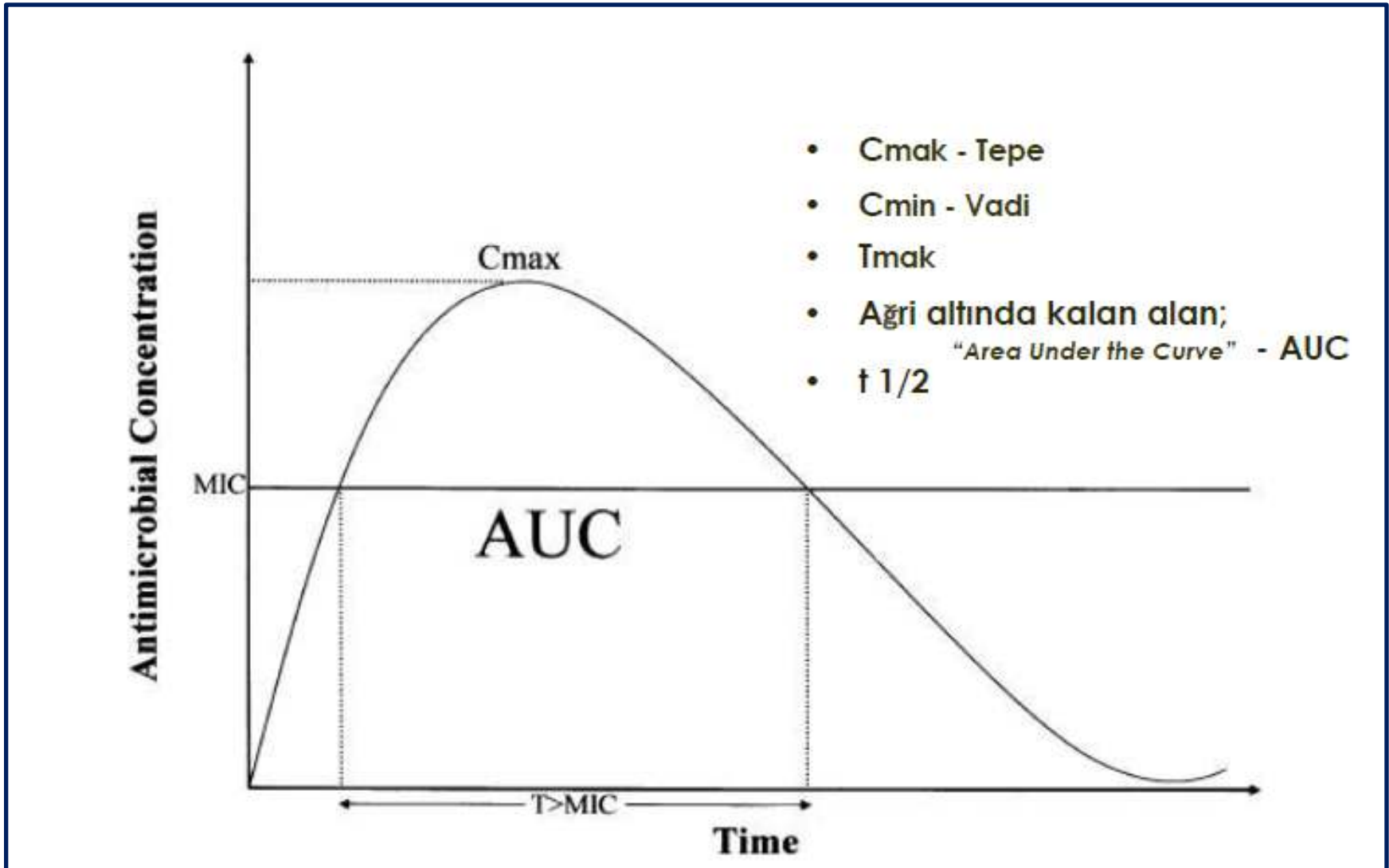
Enfeksiyon bölgesindeki ilaç konsantrasyonu ve farmakolojik yanıt arasındaki ilişki ile ilgilidir.

Etki-Zaman ilişkisinin bir ifadesidir

MİK

- MBK
- PAE

Farmakodinamik Parametreler



Zamana Bağlı Etki $T > MİK$

- ✓ 2-log'luk öldürme (maksimal) için iki doz aralığında ilaç konsantrasyonunun MİK düzeyi üzerinde kaldığı sürenin yüzdesi

Antibiyotik	Üremenin durması	2-log öldürme
Penisilin	%30	%50
Sefalosporin	%40	%60-70
Karbapenem	%20	%40

Zamana bağlı etki: Etki, ilaç konsantrasyonu MİK düzeylerinin 2-4 katına ulaştığında ve sürekli bu konsantrasyonda kaldığında (**sürekli infüzyon**) artar

Konsantrasyona bağlı etki: Etki, ilaç konsantrasyonu arttıkça artar

Antibiyotikler FK/FD Özellikler

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

Karaciğer Transplantasyonunda Antibiyotik Yönetimi



Dünyada İlk Karaciğer Transplantasyonu



C. Stuart Welch
(1909-1980)
İlk defa Ektopik Karaciğer
Transplantasyonunu
tanımladı



Francis Daniels Moore
(1913-2001)
İlk Defa Köpekte Ortotopik
Karaciğer
Transplantasyonu



Thomas E. Starzl
(1926-2017)
İlk (1963) başarılı
Ortotopik Karaciğer
Transplantasyonu (1967)

Ülkemizde



Ülkemizdeki ilk böbrek naklini 3 Kasım 1975 tarihinde Dr Haberal ve arkadaşları gerçekleştirdi. Bir annenin böbreği oğluna nakledildi.

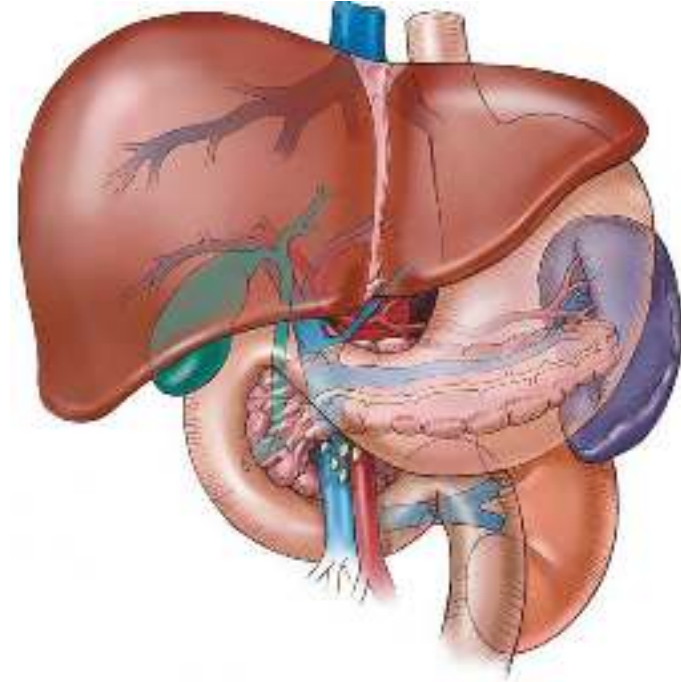
Karaciğer

Vücutun en büyük parankimal organı

Hacmi kişilerin yaş ve boyutuna göre değişir
(normalde 1400-1700 ml.)

Kraniokaudal en geniş boyutu ~13.5 cm

Normalde sağ ve sol kc. lobları arasındaki
oran 3/2 'dir



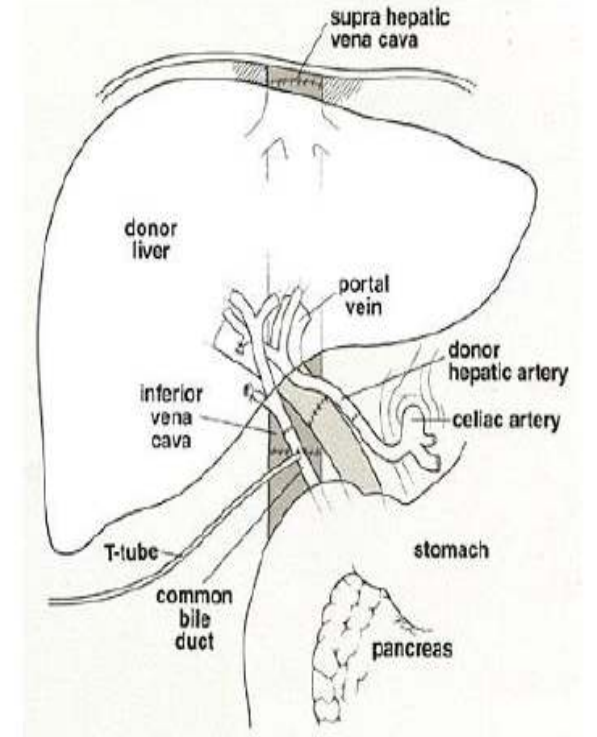
Karaciğerin Görevleri

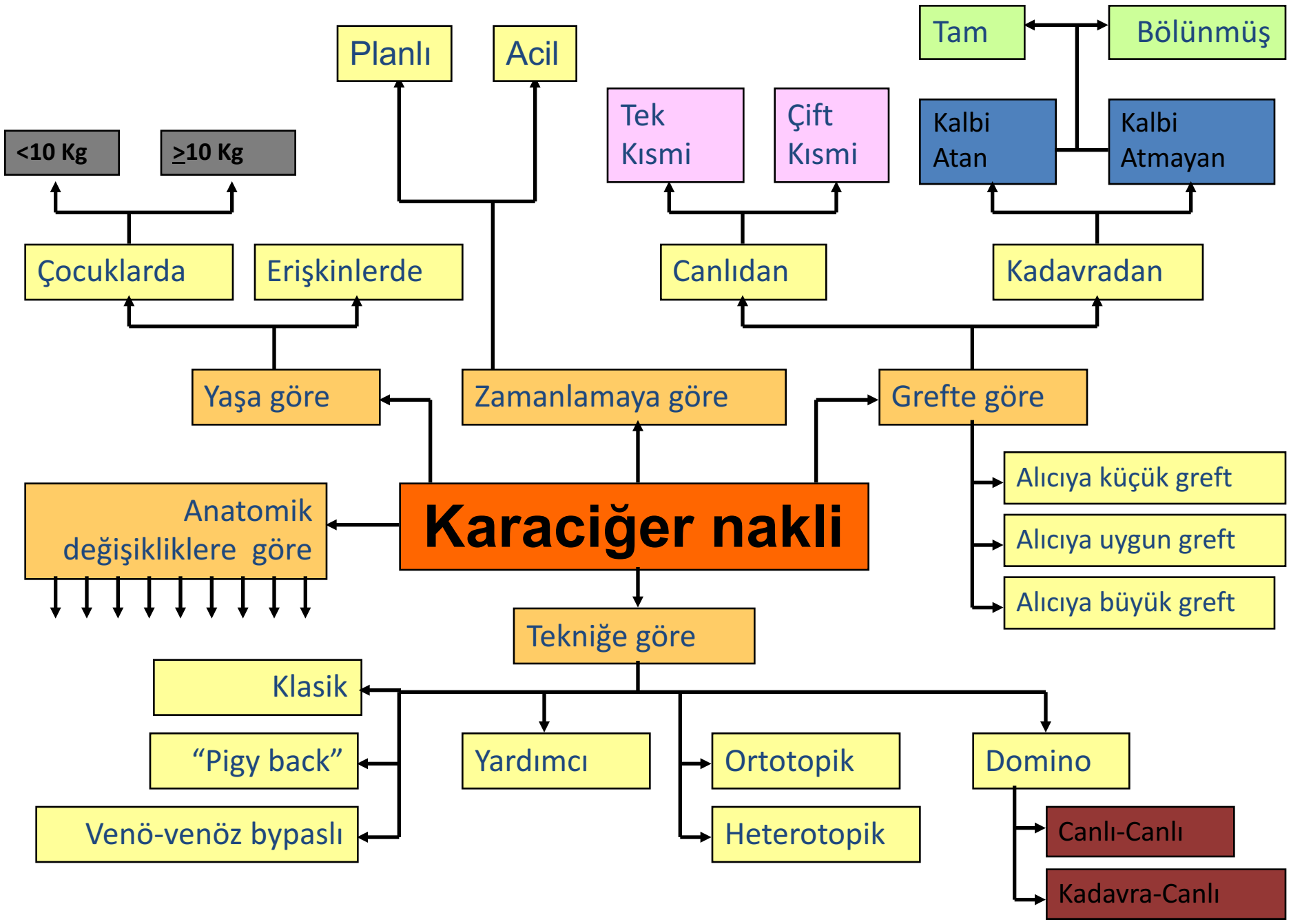


Karaciğer Transplantasyonu



- “Ortotopik KC transplantasyonu” (OLT) eski organın çıkarılıp yerine donör organın aynı anatomik lokalizasyona yerleştirilmesi işlemidir ve en sık uygulanan yöntemdir.





Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Hepatosellüler hastalıklar	Kolestatik karaciğer hastalıkları
Akut karaciğer hastalıkları Fulminan karaciğer yetmezliği	Biliyer siroz (Pr, sekonder) Primer sklerozan kolanjit
Kronik karaciğer hastalıkları Viral kronik hepatitler (dekompanze) Alkolik siroz	
Budd-Chiari sendromu	Maligniteler
Polikistik karaciğer hastalığı	Hepatosellüler karsinom
Kriptojenik karaciğer hastalıkları	Nöroendokrin tümör
Diğer kalıtsal metabolik hastalıklar α 1 antitripsin eksikliği Glikojen depo hastalığı Wilson hastalığı Hereditör Hemakromatoz	Kolanjiyosellüler karsinom???
Otoimmün hepatit	
Konjenital hepatik fibrozis	
Biliyer atrezi	
Travma	

- Tekrarlayan ve refrakter asit
- Hepatorenal Sendrom
- Tekrarlayan özafagus varis kanaması
- Hepatopulmoner Sendrom
- Portopulmoner HT
- Refrakter hidrotoraks

Transplantasyon İçin Kesin Kontrendikasyonlar



Transplantasyon İçin Kesin Kontrendikasyonlar



Karaciğer Transplant Hastalarında Enfeksiyonlar: Epidemiyoloji

- 321 hastanın %64'ünde ölüm nedeni enfeksiyonlar (1982-1997 arası, otopsi çalışması) ¹
 - Bakteriyel: %48
 - Fungal: %22
 - Viral %12

- Üç hastadan ikisinde en az bir enfeksiyon atağı²
- Diğer çalışmalar
 - Ateşin en sık nedeni enfeksiyonlar
 - Her hastada 1-2,5 enfeksiyon atağı

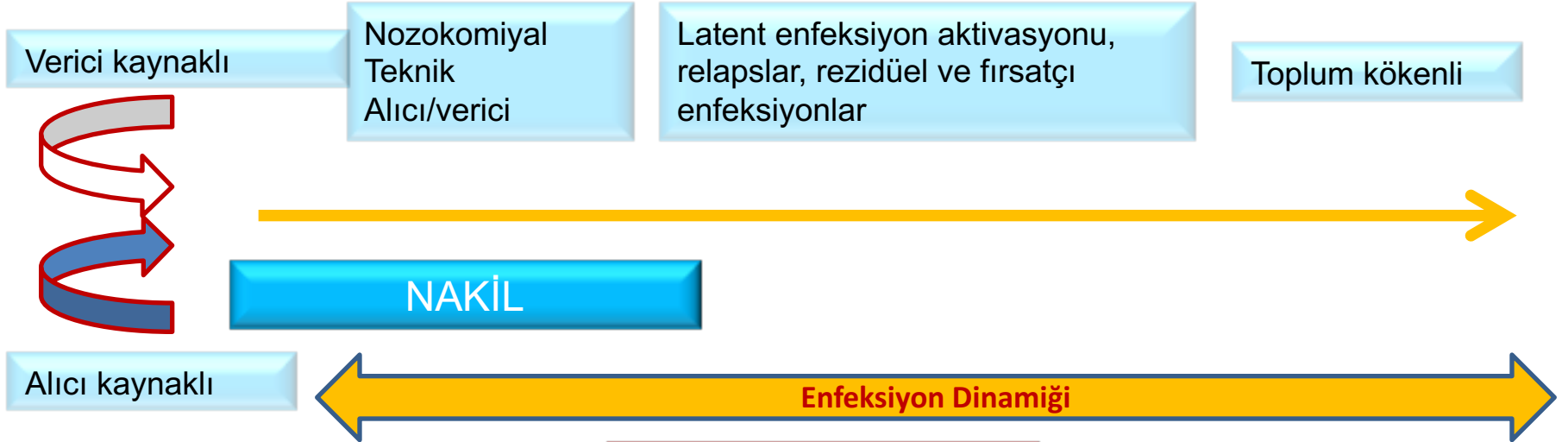
1. Torbenson et al. *Mod Pathol.* 1998;11(1):37.
2. Winston et al. *Clin Infect Dis.* 1995;21(5):1077.

Neden Enfeksiyonlar Sık Görülmekte?

- Cerrahisi çok kompleks
- Preoperatif genel durum bozukluğu
- Preoperatif enfeksiyonlar
- Biliyer stent/T tüp



Transplantasyon Sonrası Enfeksiyonlar



0-1 ay

Dirençli m.o.
•MRSA, VRE
•ÇİD gram negatif bak.
•Kandidalar (Albicans dışı kandidalar)
Pnömoni
Kateter enfeksiyonu
Cerrahi alan enf.
Anastomoz kaçağı, iskemi
Clostridium difficile koliti
Verici kaynaklı
•HSV, LCMV, Kuduz, Batı Nil, HIV, vs.
Alıcı kaynaklı (kolonizasyon)
•*Aspergillus*
•*Pseudomonas*, vd.

1-6 ay

PJP ve antiviral profilaksisi var:
•BK, polyoma virüs nefropati
•*Clostridium difficile* koliti
•Hepatit C
•Adenovirüs, influenza
•*Cryptococcus neoformans*
•*M. Tuberculosis*
Anastomoz komplikasyonları
Profilaksi yok
•*Pneumocystis*
•Herpes virüs (HSV, EBV, CMV, VZV)
•HBV
•*Listeria*, *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Strongyloides*, *Leishmania*, *Trypanosoma cruzii*

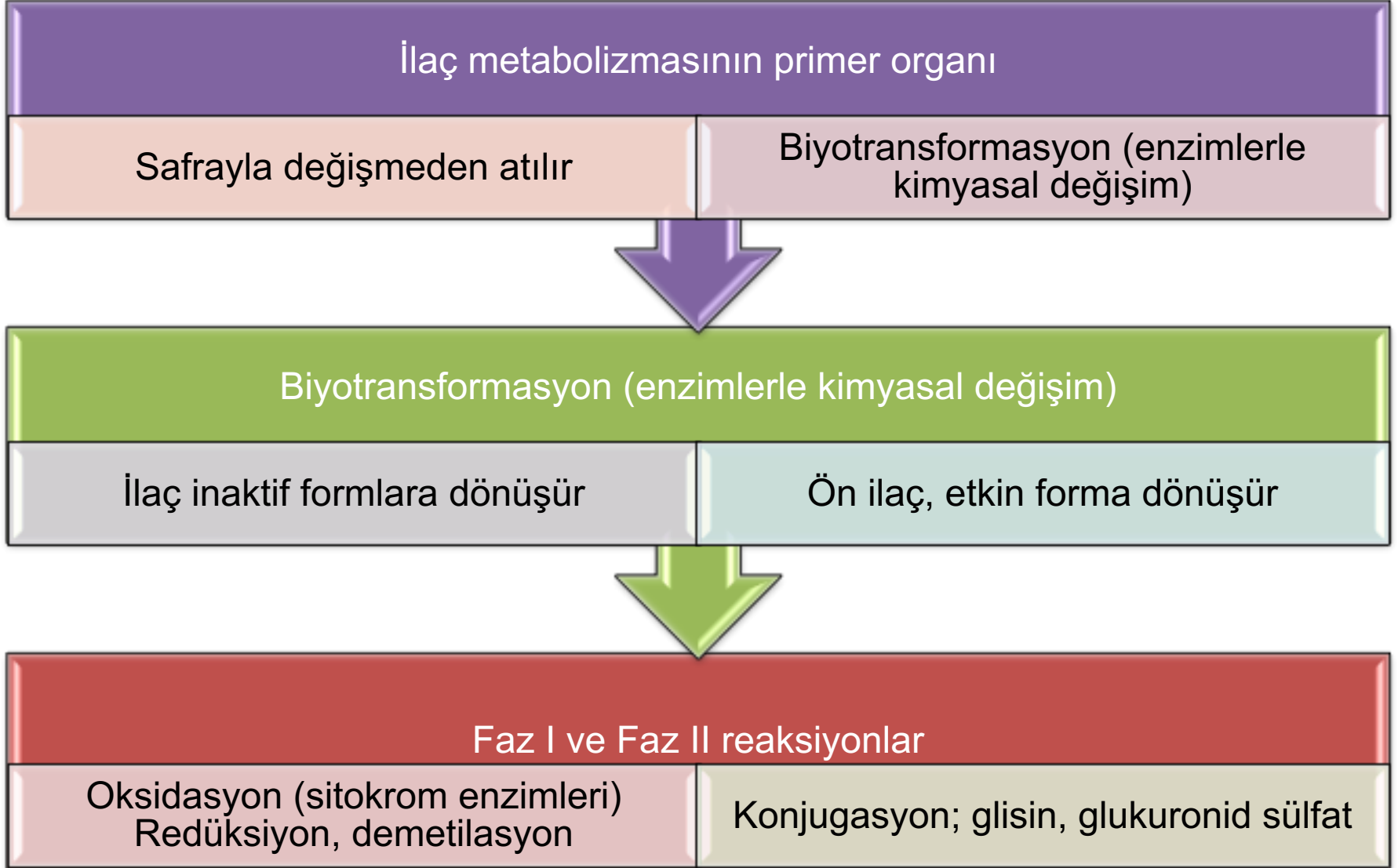
>6 ay

Toplum kökenli pnömoni
Üriner enfeksiyon
Fungal enfeksiyonlar
•*Aspergillus*, atipik mantarlar, *Mucor* türleri, *Rhodococcus* türleri
Geç viral enf.
•CMV (kolit, retinit)
•Hepatit (HBV, HCV)
•HSV ensefaliti
•Toplum kökenli (SARS, Batı Nil)
•JC Polyoma virüs (PML)
•Deri kanserleri, PTLD

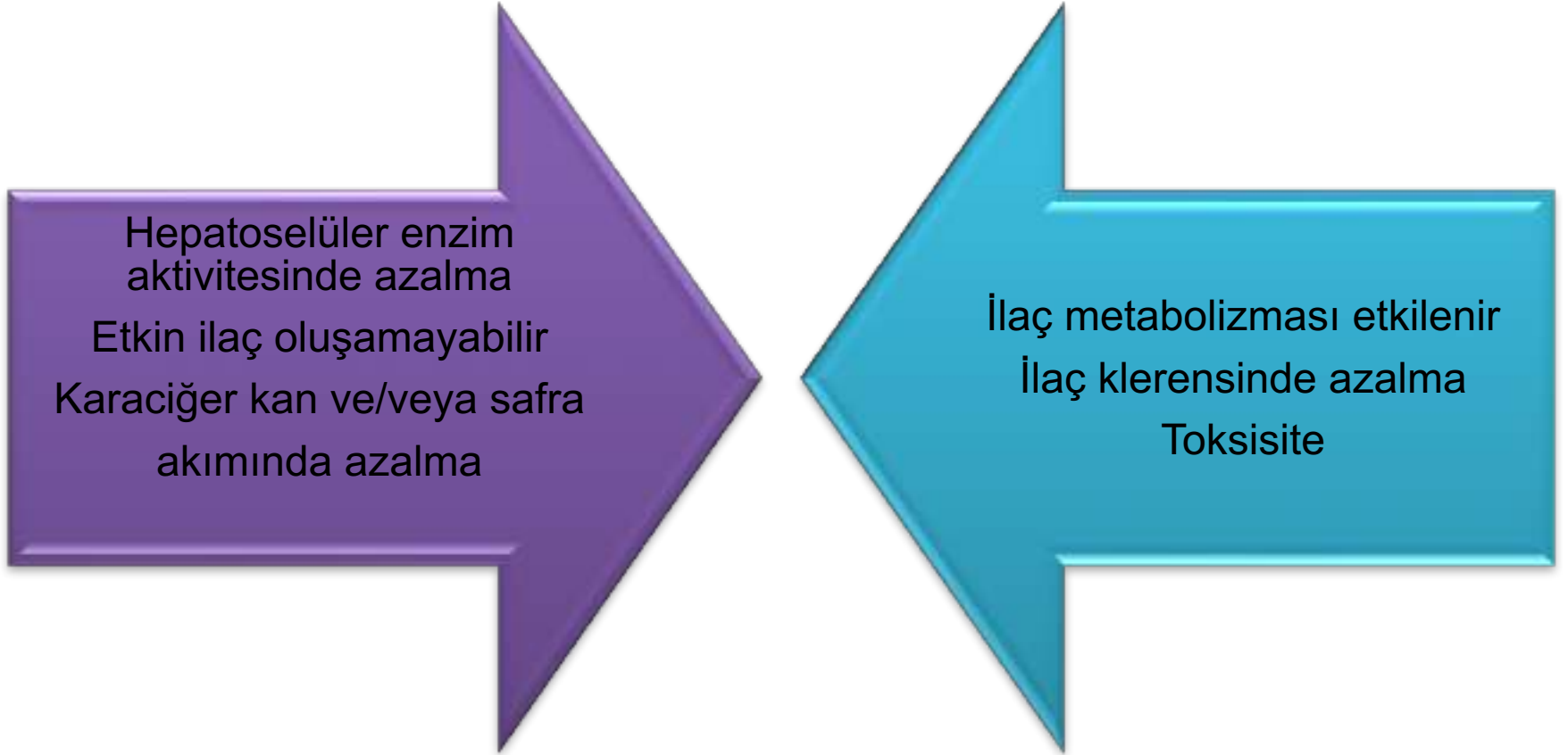
Transplant Olgularında Antibiyotik Yönetimi



İlaç ve Karaciğer



Karaciğer Yetmezliğinde Antibiyotik



Sirotik Hastalarda İlaç Toksisitesi

400 sirotik hasta (> 2/3 alkolik, herbirinde ortalama 6 ek hastalık var)

Her biri ortalama 5 ilaç alıyor ve 3'ü KC'de metabolize oluyor
%28 en az bir ilaç yan etkisi

%13'ü Child-Pugh sınıf C
%21.5'i ağır veya hastane yatışı gerekli

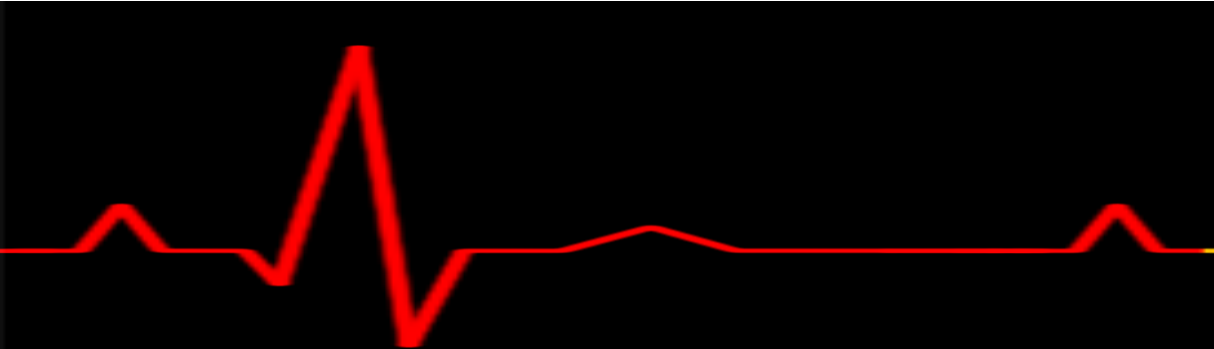
En sık görülen yan etkiler
Hiperkalemi %18.2
Hipoglisemi %17.4
Kanama riski artışı %12.9
Solunum depresyonu %7.6
Nefrotoksisite %6.8
Kardiyotoksisite %6.8

Sirotik Hastalarda Kardiyotoksisite

Sirotik hastalarda bazal Q-T uzunluđu fazla

Transjugular intrahepatik portosistemik shunt
takıldıktan sonra Q-T uzunluğu artıyor

Eritromisin
Kinolonlar
Dikkatli kullanılmalı



Karaciğer Yetmezliğinde Antibiyotik

Oral Antibiyotikler
Biyoyararlanım ve
yarılanma zamanı etkilenir

Mukozaal inflamasyon

Portal hipertansif
gastropatiye bağlı
ödem

İntravenöz Antibiyotikler

Başlangıç dozu normal doz
verilmeli

Sonraki dozlar karaciğer
eliminasyonuna göre
azaltılmalı

Asit ve proteine bağlanmadaki
değişime bağlı, yüksek V_d 'den
etkilenen antibiyotikler
Ertapenem
Daptomisin
İlk 24-48 saat yüksek doz
verilmeli

Hipoalbuminemi varsa
Bolus parenteral
uygulamada dikkat
Serbest ilaç konsantrasyonu
orantısız yüksek

Karaciğer Hastalığında Kullanılmaması Gereken Preperatlar

Antibiyotik	Açıklama
Kloramfenikol	Yarılama süresi uzar ve K.İ toksisitesi artar
Eritromisin, azitromisin	kolestaz
Tetrasiklin	Doz ilişkili hepatotoksisite
Antitüberküloz tedavide kombinasyonlar ve pirazinamid	
Griseofulvin	Kontrendike
Nalidiksik asit	
Nitrofurantoin	Uzun süre kullanımda

CAUTION



Karaciğer Yetmezliğinde Kullanılırken Çok Dikkat Edilmesi Gerekenler



- Piperacillin
- Ceftazidime
- Ceftriaxone
- Cefoperazone
- Cefoperazone + Sulbactam
- Nalidixic acid
- Pefloxacin
- Gatifloxacin
- Erythromycin
- Roxithromycin
- Azithromycin
- Tetracycline
- Cotrimoxazole + Trimethoprim
- Metronidazole
- Ketoconazole & other azoller

Antibiyotik ve İmmünsupresif İlaç Etkileşimleri

Nakille takılan yeni organın alıcı tarafından reddinin önlenmesi için immünsupresif tedaviye ihtiyaç vardır.

Bu dönemdeki immünolojik yanıt başlıca T lenfositler tarafından organize edildiği için bu tedavinin başlıca amacı T hücre yanıtını önlemektir

REJEKSİYON

FIRSATÇI ENFEKSİYON



İmmünespresif dozu

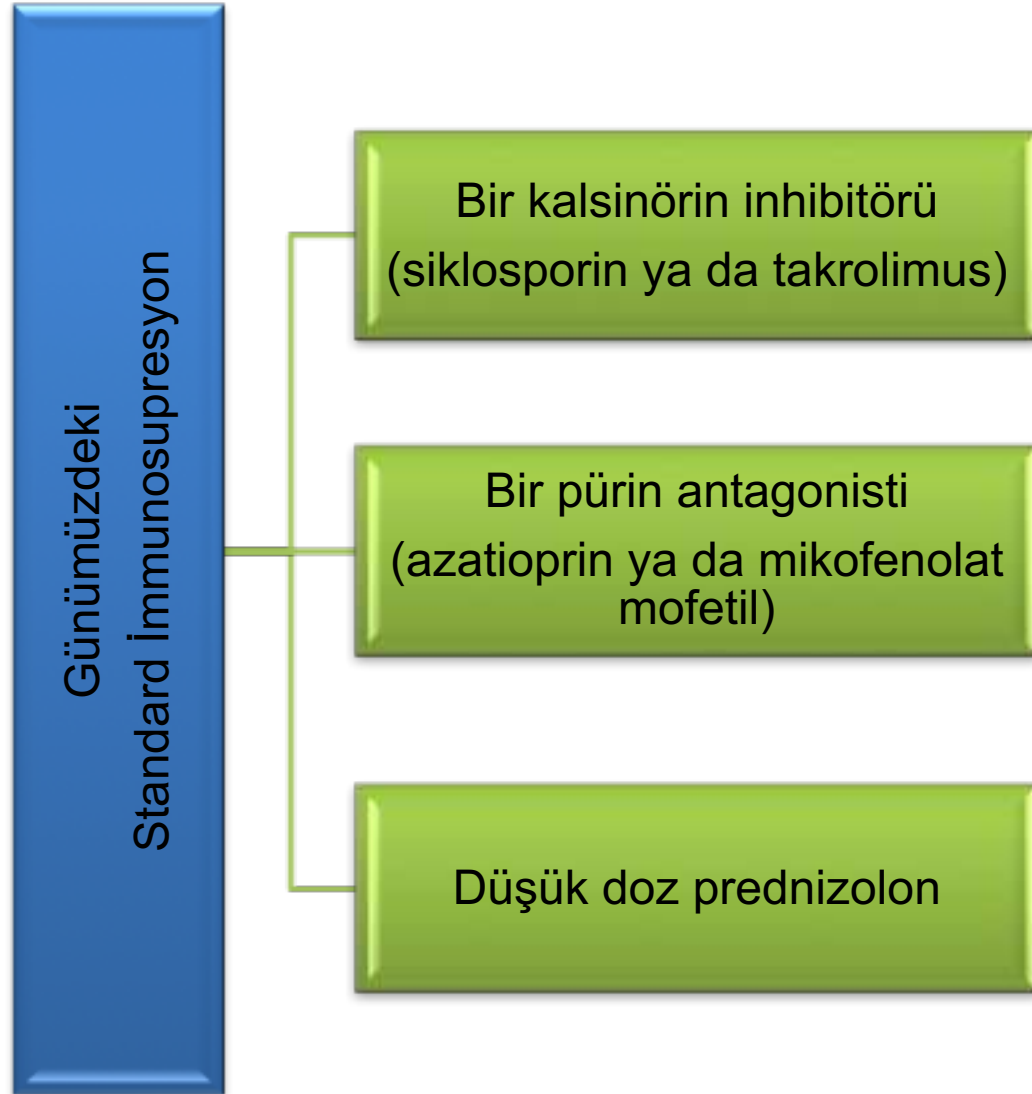
Rejeksiyonu Önlemek İçin Kullanılan İmmünosüpresif Ajanlar



İmmünosüpresif Ajanlar

- ✓ Siklosporin (Sandimmun®)
- ✓ Takrolimus (Prograf®)
- ✓ Azatioprin (Imuran®)
- ✓ Mikofenolat mefotil (Cellcept®)
- ✓ Prednizolon (Prednisolon®)
- ✓ Metilprednizolon (Prednol®)

İmmünosüpresif Ajanlar



Antiinfektif – İmmünsupresif Etkileşimi

Antimikrobiyal	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Siprofloksasin	Düzeyi yükselir		
Ofloksasin	Düzeyi yükselir		
Nalidiksik asit	Düzeyi yükselir		
Eritromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Klaritromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Azitromisin	Düzeyi yükselir		
Telitromisin	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Klindamisin	Düzeyi düşer		
İmipenem	Düzeyi yükselir		
Quinop.-dalfop	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	
Metronidazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	
Rifampisin	Düzeyi düşer	Düzeyi düşer	Düzeyi düşer
Sulfadiazin	Düzeyi düşer		
Pirazinamid	Düzeyi düşer		

Antiinfektif – İmmünsupresif Etkileşimi

Antimikrobiyal	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Kaspofungin		Düzeyi düşer	
Mikafungin			Düzeyi yükselir
Flukonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
Ketokonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir
İtrakonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike
Vorikonazol	Düzeyi yükselir	Düzeyi yükselir	Kontrendike

SONUÇ



Teşekkür ederim

