

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBAKTERİYEL VE
ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ KLİNİK ECZACI
TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Ecz. Ayşe Şeyda BENLİGİL**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT**

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi

**Ocak 2022
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBAKTERİYEL VE
ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ KLİNİK ECZACI
TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Eczacılıkta Uzmanlık Tezi)

**Hazırlayan
Ecz. Ayşe Şeyda BENLİGİL**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT**

**Ocak 2022
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Ecz. A. Şeyda BENLİGİL

İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK

“Yoğun Bakım Ünitesinde Antibakteriyel ve Antifungal İlaç Kullanımının Klinik Eczacı Tarafından Değerlendirilmesi” adlı Eczacılıkta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

A. Şeyda BENLİGİL

İmza

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT danışmanlığında **Ayşe Şeyda BENLİGİL** tarafından hazırlanan “**Yoğun Bakım Ünitesinde Antibakteriyel ve Antifungal İlaç Kullanımının Klinik Eczacı Tarafından Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalında **Eczacılıkta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../.....

JÜRİ:

Üye: Prof.Dr. M.Betül YERER AYCAN

(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye: Doç.Dr. M.Orhan PÜSKÜLLÜ

(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)

Üye: Prof.Dr. İlhami ÇELİK

(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı)

TEŞEKKÜR

Eczacılıkta Uzmanlık eğitimim boyunca sağladıkları katkılardan dolayı eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. M. Betül AYCAN'a, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT'a,

Eczacılıkta Uzmanlık teorik eğitimimde ve haftalık sunumlarımda desteklerini ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Yeşim AKTAŞ'a ve Doç. Dr. Orhan PÜSKÜLLÜ'ye,

Klinik Ortam Eğitimlerimize ilk başladığımızda bize karşı olan hoşgörüsü, inancı, güveni ve cesaretlendirmesinden dolayı Prof. Dr. Bülent ESER'e,

Tez konumum belirlenmesinde emeği olan Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ'a,

Tez çalışmamın tasarlanmasında ve ilerlemesinde yol gösteren, her zaman desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN'a,

Hasta dosyalarını tarama esnasında aklıma takılan soruları anında ve tüm içtenliğiyle cevaplayan Yoğun Bakım Uzmanı Dr. Hilal SİPAHIOĞLU'na,

Tezimin istatistiksel analizlerinde yardımını esirgemeyen arkadaşım Dyt. Tuğra ÖZER'e,

Dosya taramalarım esnasında göstermiş oldukları yardım ve misafirperverliklerinden dolayı Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Arşiv birimi çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında desteklerini, sevgilerini ve bana olan güvenlerini hissettiren biricik annem Serpil BENLİĞİL'e, canım babam Necati BENLİĞİL'e, canım ablam Şeyma BENLİĞİL TİFTİK'e ve motivasyonu olmasaydı belki uzmanlık sınavına girmeyip bu serüveni yaşayamayacaktım dediğim canım abim Eşref BENLİĞİL'e çok ama çok teşekkür ederim.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ KLİNİK ECZACI TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşe Şeyda BENLİGİL

Erciyes Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi, Ocak 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

ÖZET

Enfeksiyon, dünya çapında yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli bir mortalite ve morbiteye sebep olmaktadır. YBÜ’lerde meydana gelen enfeksiyonları yönetmek için antibakteriyel ve antifungal ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların uygun olmayan dozda kullanımları ölüm, klinik başarısızlık, artan sağlık maliyetleri, antimikrobiyal tedavi süresinde ve hastanede kalış süresinde uzama gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. YBÜ’lerde hastalar klinik durumları nedeniyle polifarmasiye maruz kalmaktadırlar ve bu durum ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Bu tez çalışmasında antibakteriyel ve antifungal ilaçların, dozlarının böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun olup olmadığının belirlenmesi, tedavi süresi, bu ilaçlarla sık karşılaşılan potansiyel ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, bu etkileşimlerin klinik olarak anlamlılığının tartışılması amaçlanmıştır. Çalışmaya İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine 2019 yılı içerisinde başvuran, en az 72 saat süreyle antibakteriyel ve/veya antifungal tedavi verilen 100 hasta alınmıştır. İlaç tedavileri klinik eczacı tarafından “Antimikrobiyal İlaç Kullanımını Değerlendirme Formu” ile değerlendirilmiştir. 100 hasta için toplamda 393 antimikrobiyal ilaç profili değerlendirilmiş olup %84,2’si antibakteriyel, %15,8’i antifungal ilaçlardı. Değerlendirilen ilaçların %24,2’sinin dozu böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun değildi. Hastaların %88’inde antibakteriyel ve antifungal ilaçlar ile kullandığı diğer ilaçlar arasında en az bir veri tabanına göre potansiyel etkileşim vardı. 100 hasta için toplamda 410 potansiyel ilaç etkileşimi tespit edilmiş olup 148’i farklı ilaç çiftlerinden oluşmaktadır. Potansiyel etkileşimlerin %62,4’ü en az bir veri tabanına göre majör düzeyde bulunmuş olup tedavi için risk teşkil etmektedir. Sık karşılaşılan potansiyel etkileşimlerin olası riskleri arasında antimikrobiallerin aditif nefrotoksitesi, aşırı sedasyon, solunum depresyonu

ve QT aralığında uzama yer almaktadır. İlaç doz uygunlukları, potansiyel ilaç etkileşimlerin saptanması ve yönetimi konularında klinik eczacının danışmanlık yapması hastaların akılcı tedavi almalarına katkıda bulunur ve sağlık bakım hizmetinin kalitesini artırır. Aynı zamanda yoğun iş temposunda olan hekimlerin iş yükünü azaltır ve ilaçla ilişkili problemlerin saptanması ve yönetimi konusunda farkındalıklarını artırır.

Anahtar kelimeler: antibakteriyel, antifungal, klinik eczacı, yoğun bakım



EVALUATION OF ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL DRUG USE BY CLINICAL PHARMACIST IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Ayşe Şeyda BENLİGİL

Erciyes University

Faculty of Pharmacy Clinical Pharmacy Department

Speciality Thesis of Pharmacy, January 2022

Supervisor: Dr. Eren DEMİRPOLAT

ABSTRACT

Infection causes significant mortality and morbidity in intensive care units (ICUs) worldwide. Antibacterial and antifungal drugs are frequently used to manage infections that occur in ICUs. Inappropriate use of these drugs is associated with adverse outcomes such as death, clinical failure, increased healthcare costs, and prolonged antimicrobial therapy and hospital stay. In ICUs, patients are exposed to polypharmacy due to their clinical conditions and this causes drug interactions. In this thesis, it was aimed to determine whether the doses of antibacterial and antifungal drugs are appropriate according to kidney and liver function, the duration of treatment, the potential drug interactions with these drugs, and the clinical significance of these interactions. 100 patients who applied to the Internal Diseases Intensive Care Unit in 2019 and were given antibacterial and/or antifungal treatment for at least 72 hours were included in the study. Drug treatments were evaluated by the clinical pharmacist with the "Antimicrobial Drug Use Evaluation Form". A total of 393 antimicrobial drug profiles were evaluated for 100 patients, of which 84.2% were antibacterial and 15.8% were antifungal drugs. The dose of 24.2% of the evaluated drugs was not appropriate according to kidney and liver function. According to at least one database, there was a potential interaction between antibacterial and antifungal drugs and other drugs used in 88% of patients. A total of 410 potential drug interactions were identified for 100 patients, of which 148 consisted of different drug pairs. 62.4% of potential interactions were found to be major according to at least one database and pose a risk to treatment. Possible risks of common potential interactions include additive nephrotoxicity of antimicrobials, over-sedation, respiratory depression and prolongation of the QT interval. Clinical pharmacist counseling on drug dosing, detection and management of

potential drug interactions contributes to patients' rational treatment and improves the quality of health care. At the same time, it reduces the workload of physicians who are busy with their work and increases their awareness about the detection and management of drug-related problems.

Key words: antibacterial, antifungal, clinical pharmacist, intensive care



İÇİNDEKİLER

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL İLAÇ KULLANIMININ KLİNİK ECZACI TARAFINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları	3
2.1.1. Damar İçi Kateterle İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu.....	5
2.1.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.1.2. Risk Faktörleri ve Patogenez.....	5
2.1.1.3. Mikrobiyoloji	7
2.1.1.4. Tedavi.....	7
2.1.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni	10
2.1.2.1. Epidemiyoloji	11
2.1.2.2. Risk Faktörleri ve Patogenez.....	12
2.1.2.3. Mikrobiyoloji	13

2.1.2.4. Tedavi.....	13
2.1.3. Üriner Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu	16
2.1.3.1. Epidemiyoloji	17
2.1.3.2. Risk Faktörleri ve Patogenez.....	17
2.1.3.3. Mikrobiyoloji	18
2.1.3.4. Tedavi.....	18
2.2. Yoğun Bakım Hastasında İlaç Farmakokinetiğine Etki Eden Faktörler.....	20
2.2.1. Artmış Dağılım Hacmi	21
2.2.2. Protein Bağlanmasıındaki Değişiklikler	22
2.2.3. Artmış Renal Klerens	23
2.2.4. Akut Böbrek Hasarı	26
2.2.5. Renal Replasman Tedavisi	27
2.2.6. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Grubu	31
3.2. Çalışma Planı ve Veri Toplama	31
3.3. Skorlama Sistemi	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
6. KAYNAKLAR	55
EKLER.....	75
ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABY	: Akut Böbrek Yezmezliği
AGP	: α -1 asit glikoprotein
APACHE II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARK	: Artmış Renal Klerens
ASHP	: Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği
AUC	: Eğri altında kalan alan
Cfu	: Koloni oluşturan ünite
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cmax	: Maksimum konsantrasyon
Cmin	: Minimum konsantrasyon
CVVH	: Sürekli venövenöz hemofiltrasyon
CVVHD	: Sürekli venövenöz hemodiyaliz
CVVHDF	: Sürekli venövenöz hemodiafiltrasyon
CYP2C19	: Sitokrom p450 2C19 enzimi
CYP3A4	: Sitokrom p450 3A4 enzimi
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
eGFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EPIC	: Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalansı Çalışması
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HD	: Hemodiyaliz
HGP	: Hastanede Gelişen Pnömoni
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon Desteği

INICC	: Uluslararası Nozokomial Enfeksiyon Kontrol Birliği
INR	: Uluslararası Düzeltilmiş Oran
IQR	: Çeyrekler arası açıklık
İv	: İntravenöz
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDE	: Kan Dolaşım Enfeksiyonu
Kİ-KDE	: Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KKDS	: Klinik Karar Destek Sistemi
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MDR:	Çok İlaça Dirençli
MDRD	: The Modification of Diet in Renal Disease
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MV	: Mekanik Ventilasyon
NHSN	: Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı
NIMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
PIDS	: Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
Q ₁	: 1. çeyrek değeri
Q ₃	: 3. çeyrek değeri
QT	: Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon için geçen süre
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SCCM	: Yoğun Bakım Tıbbi Derneği
SIDP	: Enfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneği
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SKİ-KDE	: Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu

SLED	: Yavaş Düşük Etkinlikli Diyaliz
SOFA	: Sepsis İlişkili/Sekansiyel Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SVK	: Santral Venöz Kateter
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
USHİESA	: Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
ÜKİ-ÜSE	: Üriner Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu
Vd	: Dağılım Hacmi
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterekok
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Tablo 1. HGP ve VIP gelişimine yol açan risk faktörleri	12
Tablo 2. MDR etkenli VIP gelişimi için risk faktörleri	14
Tablo 3. VIP tedavisinde etken MDR patojenlerine göre antibiyotik seçenekleri	15
Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	34
Tablo 5. Değerlendirilen antimikrobiyal ilaç bilgileri.....	36
Tablo 6. Yoğun bakımda başlanan antimikrobiyaller için kültür bilgileri	36
Tablo 7. En çok kullanılan 10 antimikrobiyalın tedavi süreleri	37
Tablo 8. İlaç etkileşimine yönelik bilgiler.....	38
Tablo 9. En sık karşılaşılan 10 etkileşim çifti	38
Tablo 10. Uptodate veri tabanına göre X düzeyindeki etkileşimler.....	39
Tablo 11. Micromedex veri tabanına göre kontrendike düzeyindeki etkileşimler.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kısa süreli kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu tedavi süreleri 9

Şekil 2. Uzun süreli kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu tedavi süreleri 10



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyon, dünya çapında yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli bir mortalite ve morbiteye sebep olmaktadır (Vincent ve ark., 2009). YBÜ'ler çoğu hastanedeki toplam yatakların %10'undan daha az olmasına rağmen tüm hastane enfeksiyonlarının %20'sinden fazlası YBÜ'lerde kazanılmaktadır (Fridkin ve ark., 1997). Enfeksiyonlar ve buna bağlı olarak meydana gelen sepsis, kardiyak olmayan yoğun bakım ünitelerinde önde gelen ölüm nedenidir ve tüm yoğun bakım harcamalarının %40'ını oluşturur (Vincent ve ark., 2009). Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen hastane enfeksiyonları; kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonlarıdır (Trubiano ve Padiglione, 2015).

Yetersiz antimikrobiyal rejimler, ölüm, klinik başarısızlık, artan sağlık maliyetleri, antimikrobiyal tedavi süresinde ve hastanede kalış süresinde uzama gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (Garau ve Bassetti, 2018). Yoğun bakım hastalarında çeşitli nedenlerle meydana gelen böbrek, karaciğer ve diğer organ fonksiyonlarındaki değişiklikler, ilaçların etkisini ve eliminasyonunu değiştirebilmektedir (Paw ve Shulman, 2013). YBÜ'deki hastalarda antimikrobiyal ilaçların farmakokinetiğini etkileyecek değişikliklerin başında, artmış kardiyak debi, sıvı dengesinde değişiklik, hipoalbuminemi, organ disfonksiyonları ve dışarıdan organ desteği (renal replasman tedavileri vb.) sayılabilir. Bu nedenlerden dolayı kritik hastalarda antimikrobiyal dozlamayı optimize etmek oldukça zordur ve bu durum hasta sonuçlarının daha kötü olmasına yol açabilir (Roberts ve ark., 2012b; Roberts ve ark., 2014).

Yoğun bakım ünitelerinde hastalar klinik durumları nedeniyle çok sayıda ilaç kullanmaktadır. Kullanılan ilaç sayısı 2 olduğunda etkileşim riski %5, 5 iken %50 ve 8 ve daha fazla sayıda ilaç kullanımında ise neredeyse %100'dür (Stewart ve Cooper, 1994). İlaç etkileşimi, çoğunlukla ilacın etkisinde istenmeyen sonuca neden olan bir durumdur. İlaç etkileşimi sonucu bir ilacın etkisi azalabilir veya artabilir. İlacın etkisinin azalması durumunda tedavi yetersizliği riskiyle karşı karşıya kalırken, etkisinin artması durumunda ise yan etki ve toksisiteyle karşılaşılabilir. Dolayısıyla ilaç etkileşimleri de tedavinin başarısını etkileyen bir diğer faktördür. Moura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yoğun bakımda potansiyel ilaç etkileşimlerinin varlığı hastane yatış gününü uzatmıştır (Moura ve ark., 2011).

Yoğun bakım ünitesinde meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde antibakteriyel ve antifungal ilaçlar sıklıkla kullanıldığı için bu grup ilaçların kullanımlarının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda retrospektif olarak, 01.01.2019-31.12.2019 tarihlerinde İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine yatışı yapılmış olan hastalara verilen antibakteriyel ve antifungal ilaçların, dozlarının endikasyona, böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun olup olmadığının belirlenmesi, tedavi süreleri, bu ilaçlarla sık karşılaşılan potansiyel ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, bu etkileşimlerin klinik olarak anlamlılığının tartışılması ve hastanın klinik çıktılarıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonları

Enfeksiyon, yoğun bakım ünitesindeki hastalar arasında yaygın bir durumdur ve sepsis gelişiminin en önemli etkenidir (Singer ve ark., 2016). 2009'dan bu yana, çeşitli çalışmalar sepsis hakkında ulusal ve uluslararası epidemiyolojik veriler sağlamıştır, ancak daha az çalışma özellikle altta yatan enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Etken mikroorganizmalar da dahil olmak üzere enfeksiyon türlerine ve tanı-tedavi seçeneklerine ilişkin dünyanın her yerinden gelen veriler önemlidir, çünkü bu veriler enfeksiyonların etkileri konusunda farkındalığın artırılmasına ve korunmasına yardımcı olabilir (Vincent ve ark., 2020).

1992'de Batı Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde, Avrupa Yoğun Bakım Enfeksiyon Prevalansı (EPIC I) çalışması yapılmıştır. Çalışma 1 günlük nokta prevalans belirleme şeklinde yürütülmüştür. Çalışmaya Batı Avrupa'dan 17 ülke katılmış olup, toplamda 1417 yoğun bakım ünitesinden 10038 hastanın verisi incelenmiştir. Çalışma gününde hastaların %45'inde kanıtlanmış veya şüpheli enfeksiyon varken %62'si antibiyotik (profilaktik veya terapötik) alıyordu (Vincent ve ark., 1995). 2007 yılında, benzer bir tasarımla ancak dünya çapında 75 ülkenin katılmış olduğu, toplamda 1265 yoğun bakım ünitesinden 14414 hastanın verisi incelenerek EPIC II çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ise hastaların %51'i enfekte kabul edilirken %71'i antibiyotik alıyordu (Vincent ve ark., 2009). Son olarak 2017 yılında gerçekleştirilen EPIC III çalışmasında ise 88 ülke toplamda 1150 yoğun bakım ünitesinden 15202 hastanın verisi incelenmiştir. Bu çalışmada ise hastaların %54'ü enfekte kabul edilirken %70'i antibiyotik alıyordu. Tüm bu veriler YBÜ'lerde enfeksiyonların ve buna bağlı olarak antibiyotik kullanımının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (Vincent ve ark., 2020).

Genel olarak dirençli bir patojenin neden olduğu enfeksiyon yoğun bakımda kalış süresini artırır. Yoğun bakımda bu enfeksiyonların görülme sıklığına ve kötü sonuçlarına çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır (Marchaim ve Kaye, 2021). Bunlar;

- Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda genel hastane popülasyonundaki hastalara kıyasla daha fazla komorbid hastalıklar ve daha şiddetli akut fizyolojik problemler vardır ve bu nedenle nispeten immüsupresiftirler (Hynes-Gay ve ark., 2002).
- Yoğun bakım hastalarının büyük bir kısmında kalıcı kateterler vardır. Bu kateterler, vücudun hayati organlarına ve bölgelerine organizmaların girişi için adeta bir köprü olurlar. Aynı zamanda bu kateterlerin kullanımı ve bakımı esnasında sağlık personeli ile sık temas, hastaları kolonizasyona ve nozokomiyal patojenlerle enfeksiyona yatkın hale getirir. Ayrıca, bu cihazların bakımı için kullanılan ekipmanlar patojenler için rezervuar ve vektör olarak işlev görebilir ve patojenlerin hastadan hastaya bulaşmasına sebep olabilir (Kaye ve ark., 2010).
- Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae ailesinden geniş spektrumlu beta laktamaz veya karbapenemaz üreten bakteriler ve karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* gibi çok ilaca dirençli patojenler yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla izole edilmektedir (NNIS, 2000; Hidron ve ark., 2008). Bu dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zordur ve artan morbidite, mortalite ve maliyetlere neden olurlar (Giske ve ark., 2008; Schwaber ve Carmeli, 2009).
- Yoğun bakım ünitesindeki hastalar genel hastane popülasyonundaki hastalara kıyasla, belirli mikroorganizmaya karşı aynı antibiyotiklerin kullanımına bağlı gelişen selektif baskıya ve artan kolonizasyon riskine maruz kalmaktadır (Hynes-Gay ve ark., 2002; Bonten, 2012).

Yoğun bakım ünitesinde kazanılan ve klinik olarak önemli enfeksiyonlar sıklıkla destekleyici tedaviye yönelik kullanılan cihazlar ile ilişkilidir. Bunlar ventilatör ilişkili pnömoni, intravasküler kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu ve üriner kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonudur (Marchaim ve Kaye, 2021).

2.1.1. Damar İçi Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu

2.1.1.1. Epidemiyoloji

Arteriyel ve santral venöz kateterler (SVK), hemodinamik izlem ve intravenöz (iv) tedaviler nedeniyle yoğun bakım hastalarında sıklıkla kullanılır. Bu kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu (Kİ-KDE) yoğun bakım birimlerinde yaygındır ve belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Marschall ve ark., 2014). Bir meta-analiz sonucuna göre Kİ-KDE mortalitesi %19 olarak bulunmuştur (Mermel ve ark., 2009). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Kİ-KDE'lerin yaklaşık %90'ının santral venöz kateterlerle ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Mermel, 2000; Mayer ve ark., 2012; Mermel, 2017). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre, Türkiye çapında 2018 yılında santral kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyon (SKİ-KDE) hızı 3.82 (1.7-8.3), 2019 yılında ise 3.63 (0.0-8.0) olarak açıklanmıştır (USHİESA Raporları, 2019, 2020)

2.1.1.2. Risk Faktörleri ve Patogenezi

SKİ-KDE gelişimi için başlıca risk faktörleri arasında kronik hastalık varlığı, kemik iliği nakli, immün yetmezlik, nötropeni, malnütrisyon, Total Parenteral Nutrisyon (TPN), daha önce KDE varlığı, ileri yaş ve cilt bütünlüğünün bozulduğu yanıklar yer alır (Tokars ve ark., 1999; Reunes ve ark., 2011). Tünelsiz SVK'ler tünelliye kıyasla daha fazla enfeksiyona neden olur. Santral venöz kateterin yerleştirildiği yere göre enfeksiyon gelişme riski değişmektedir. Yetişkinlerde en yüksek risk femoral vende, ardından jugular ve en düşük subklavian vende görülür (Parienti ve ark., 2012). Kateterin tipi ve yeri dışında;

- Kateterizasyon süresi
- Kateter malzemesinin cinsi
- Kateter yerleştirme koşulları
- Kateter bakımı
- Kateter yerleştirme becerisi

gibi önemli dış faktörler de enfeksiyon gelişimini etkilemektedir (Gaynes ve Jacob, 2021).

Enfeksiyon riskini artırabilecek diğer faktörler arasında kateter trombozu, tekrarlanan kateterizasyon, kateterin artmış manipülasyonu (kateter onarımı dâhil) ve başka yerlerde septik odakların varlığı yer almaktadır (Richet ve ark., 1990; Mermel ve

ark., 1991; Barzaghi ve ark., 1995; Lundgren ve ark., 2012). Kateter takıldığı zaman hastanın bulunduğu yer (hastane yatağı veya işlem odası) enfeksiyon riskini etkilememektedir (Gaynes ve Jacob, 2021).

Kateter damara yerleştirildikten hemen sonra, plazma proteinleriyle kaplanır ve bunun içerisinde fibrin bulunur. Bakteriler, kateter yüzeyi boyunca deriden geçerek bu fibrin kılıfında sabitleşebilir. Bakteriyemi, bakteri eşik sayısına ulaşıldığında çok daha olası hale gelir. Eğer enfeksiyon ilk hafta içinde meydana gelirse muhtemelen yerleştirilme esnasında aseptik tekniklere yetersiz uyum söz konusudur. 7 gün sonra meydana gelirse büyük olasılıkla kateter kullanım esnasında organizmaların intralüminal yoldan bulaşma durumu söz konusudur (Edwardson ve Cairns, 2019). Daha az sıklıkta ise hastada var olan başka enfeksiyon odağından kaynaklanan mikroorganizmanın kateterde kolonizasyonu sonucu sekonder olarak SKİ-KDE meydana gelebilmektedir. Bu durum genellikle gastrointestinal bölgeden kaynaklanır ve kritik hastalarda veya uzun süreli kateteri olan hastalarda ortaya çıkar (Mermel ve ark., 1991; Raad ve ark., 1995). Nadiren olsa da bazı durumlarda kontamine olmuş intravenöz çözeltinin SVK'den uygulanması esnasında SKİ-KDE meydana gelebilmektedir. İlaç üretim sürecinde, hastane ortamında hazırlarken veya sağlık çalışanları tarafından kateterin kullanımı esnasında, hastaya uygulanacak infüzyon çözeltisi organizmalarla kontamine olabilir (Maki, 1981; Ostrowsky ve ark., 2002; Kimura ve ark., 2005). İntravenöz tedavi alan düşük riskli bir hastada sepsis meydana geldiğinde veya olağandışı bir organizma-bu da genellikle nadir görülen bir gram negatif basildir- ile primer kan dolaşımı enfeksiyonu meydana geldiğinde, intravenöz tedavi ile ilişkili enfeksiyonlardan şüphelenilmelidir. Enfeksiyon, aynı organizmanın hem infüzyon çözeltisinden hem de perkütan kan kültüründen izolasyonu ile doğrulanır (Gaynes ve Jacob, 2021).

SKİ-KDE tanısı için aşağıdaki kriterler kullanılır;

- SVK varlığı
- Kateter yerinde enfeksiyon belirtileri
- Bakteriyeminin klinik belirti ve bulguları
- SVK çıkarıldıktan sonra semptomların çözülmesi
- Pozitif kan kültürü
- SVK kültüründe, kan kültüründeki ile aynı etkenin üremesi

Klinik olarak tanı, bu kriterlerin sadece birkaçına dayanarak yapılır. Altın standart, SVK kültüründe, kan kültüründeki ile aynı etkenin üremesidir (Edwardson ve Cairns, 2019).

2.1.1.3. Mikrobiyoloji

1980'lerden önce nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken mikroorganizmaların çoğu gram negatif aerob bakterilerdi. Günümüze kadar gelen sürede gram-pozitif aeroblar (Koagülaz negatif stafilokok (KNS), *S. aureus* ve Enterokoklar) ve *Candida* türlerinin de göreceli olarak önem kazandığı görülmektedir (Banerjee ve ark., 1991; Wisplinghoff ve ark., 2004). 2015-2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı'nda YBÜ'deki kateter ilişkili enfeksiyonlarda patojen dağılımı %18,4 *Candida spp.*, %13,8 KNS, %9,2 Enterokoklar, %9,1 *S. aureus*, %6,2 *Klebsiella spp.*, %4,1 *Escherichia coli*, %3,9 *Enterobacter spp.* ve %3,9 *Pseudomonas aeruginosa* şeklinde bulunmuştur (Weiner-Lastinger ve ark., 2020). Ülkemiz 2019 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise SKİ-KDE'lerde enfeksiyon etkenlerinde gram negatif bakterilerin ağırlıklı olarak etken olduğu görülmektedir; %19,9 *Klebsiella spp.*, %17,8 *Candida spp.*, %13,2 *Acinetobacter spp.*, %10,7 KNS, %9,3 *Enterococcus spp.*, %6,5 *P. aeruginosa* ve %4,6 *E. coli* şeklinde tespit edilmiştir (USHİESA Raporu, 2020).

2.1.1.4. Tedavi

SKİ-KDE'den şüphelenildiğinde kateter çıkarılmalı, periferik kan ve SVK kültürü alınmalı ve kültür sonuçlanana kadar ampirik antibiyotik tedavisine başlanılmalıdır (Trubiano ve Padiglione, 2015). Ampirik tedavi seçimi hastalığın şiddetine, dirençli mikroorganizmalar ile bilinen veya şüphelenilen kolonizasyon varlığına ve lokal epidemiyoloji ve duyarlılık paternlerine dayanmaktadır (Mermel ve ark., 2009). Genellikle gram-pozitif ve gram-negatif organizmaları kapsayacak şekilde antibiyotik seçimi yapılır.

MRSA prevelansının yüksek olduğu ünitelerde, parenteral vankomisin ampirik gram-pozitif tedavinin temelidir (Timsit ve ark., 2012). MRSA izolatlarına, vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) >2 mcg/mL olan kurumlarda daptomisin alternatif olarak kullanılmalıdır (Boucher ve Sakoulas, 2007). Linezolid, SKİ-KDE ampirik tedavisi için uygun bir ajan değildir (<https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS048179/Pfizer-Halts-Pursuit-Of-Zyvox-Indication-Based-On-Mortality-Signal>, Erişim Tarihi:14.06.2021). Eğer MRSA

için düşük risk söz konusu ise bir anti-stafilokokal penisilin veya birinci kuşak bir sefalosporin yeterli olacaktır (Chaves ve ark., 2018).

Gram-negatif basillere karşı betalaktam/betalaktamaz inhibitör kombinasyonları, dördüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenemler tek başına veya bir aminoglikozit ile kombinasyon halinde tercih edilir (Safdar ve ark., 2004; Lorente ve ark., 2007). Nötropeni, ciddi yanıklar, hastalığın şiddetinin arttığı durumlar, önceden bilinen veya şüpheli kolonizasyon varlığında *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ajanlar gereklidir. Seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem ve meropenem gibi ajanlar seçilebilir (Mermel ve ark., 2009; Calderwood, 2021). Ancak hasta hemodinamik açıdan stabil değilse ve lokal direnç verileri bu beta laktamlara %90'dan az duyarlılık gösteriyorsa, siprofloksasin veya aminoglikozit gibi ek bir antipsödomonal ajan kültür sonuçlanana kadar eklenebilir (Safdar ve ark., 2004).

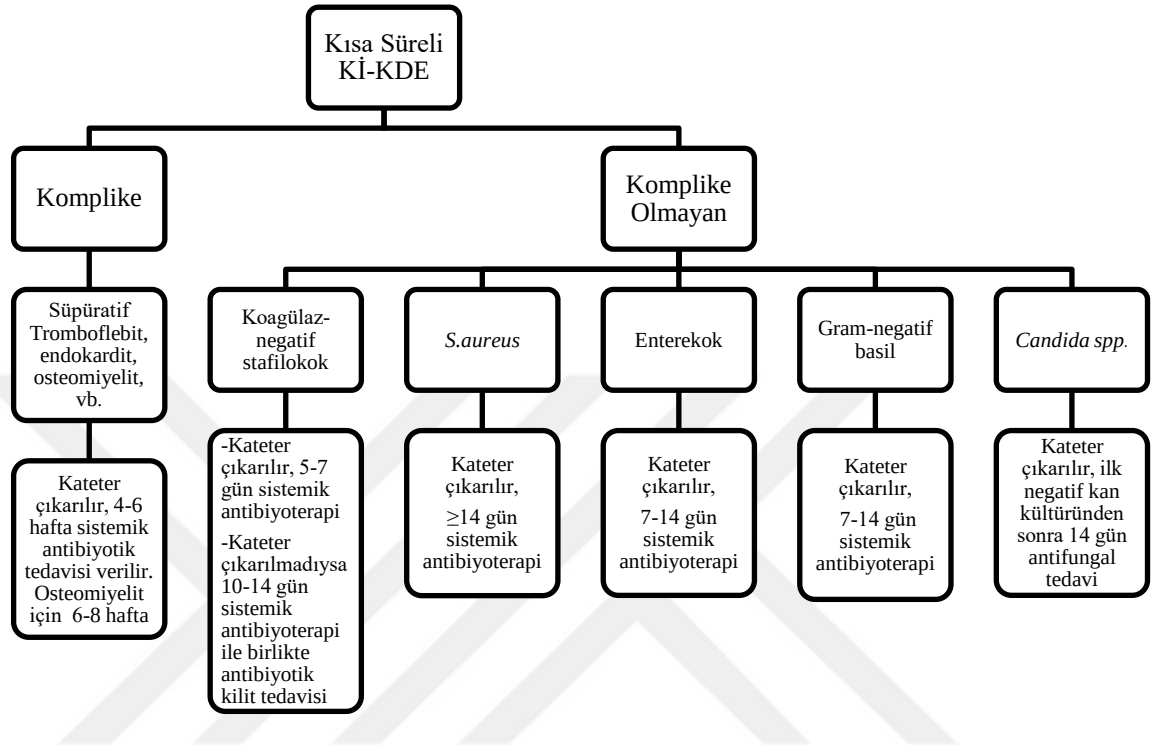
Kemik iliği veya organ nakli, hematolojik malignite, femoral kateterizasyon, TPN, son zamanlarda geçirilen abdominal cerrahi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü ve çoklu bölgede *Candida* kolonizasyonu olan olgularda ampirik antifungal kullanımı düşünülmelidir (Mermel ve ark., 2009; Trubiano ve Padiglione, 2015; Timsit ve ark., 2018). Azollere direnç olduğundan şüphelenildiğinde (son 3 ayda azol kullanımı, non-albicans *Candida* prevelansının yüksek olması) parenteral ekinokandinlerin kullanımı önerilir (Safdar ve ark., 2004; Mermel ve ark., 2009). Bu şüphenin olmadığı durumda iv flukonazol tercih edilir (Guenezan ve ark., 2018).

Kültür sonuçları elde edildiğinde, mümkün olan en dar spektrumlu tedaviye de-eskalasyon yapılmalıdır (Rupp ve Karnatak, 2018). Tedavi süresi etken organizmaya, kateterin kısa süreli mi uzun süreli mi olduğuna ve enfeksiyonun komplike olup olmadığına bağlı olmakla birlikte 7 gün ile 6 hafta arasında değişir. Kateterin çıkarılmasını takiben 72 saat içinde septik belirtilerin düzelmesi komplike olmayan enfeksiyonu işaret eder ve etken organizmalara göre tedavi süresi şu şekildedir:

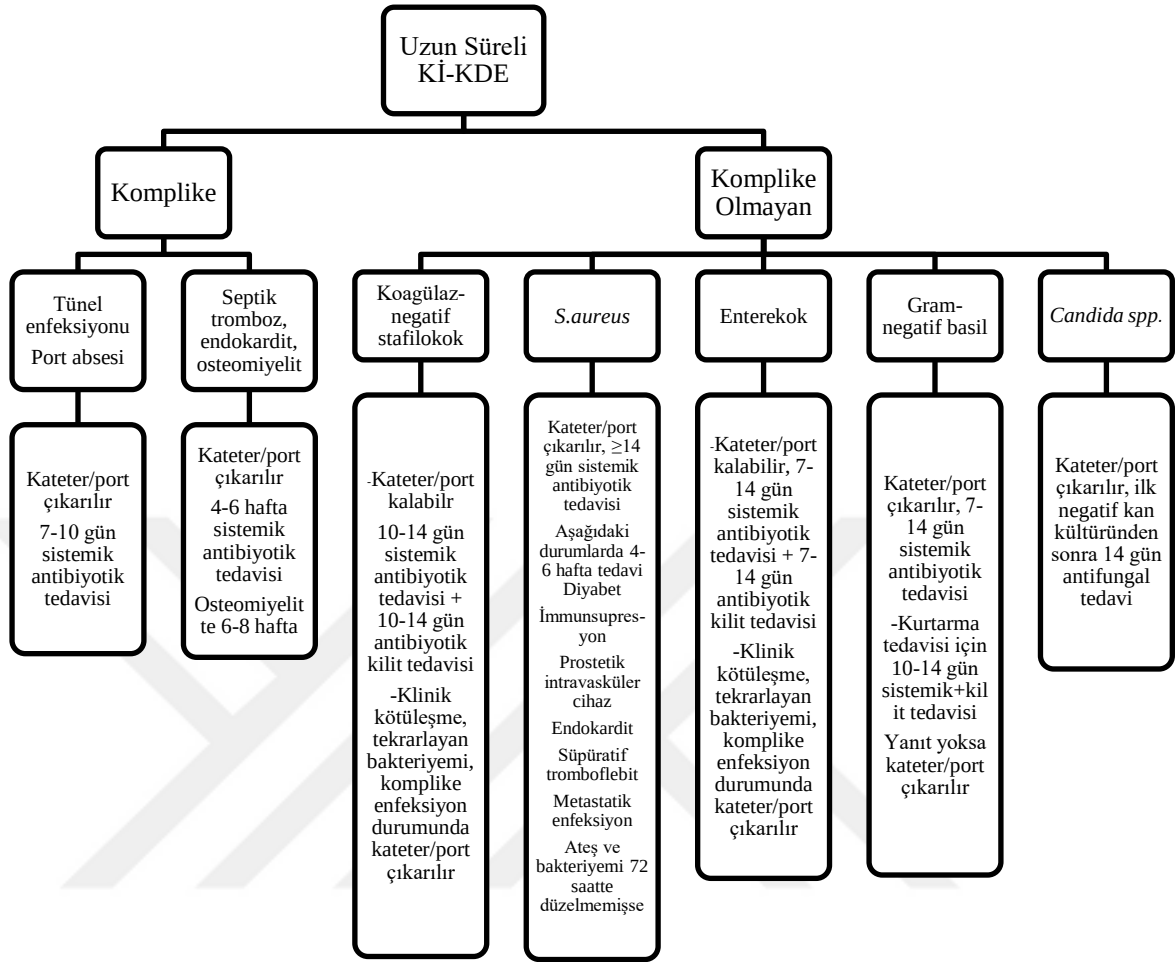
- *Staphylococcus aureus*: ≥ 14 gün
- Koagülaz-negatif stafilokoklar: 7 gün
- Enterokoklar ve Gram-negatif basiller: 7 ile 14 gün
- *Candida*: Son negatif kan kültüründen sonra 14 gün

Kalıcı fungemi veya bakteriyemisi devam eden komplike hastalarda kateter çıkarıldıktan sonra enfektif endokardit, süpüratif tromboflebit için 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi, osteomyelit için ise 6-8 haftalık tedavi gerekir (Mermel ve ark.,

2009). Etken organizmalara göre önerilen tedavi sürelerine Şekil 1 ve Şekil 2’de yer verilmiştir.



Şekil 1. Kısa süreli kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu tedavi süreleri



Şekil 2. Uzun süreli kateterle ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu tedavi süreleri

2.1.2. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP)

Hastanın yatışından 2 gün sonra meydana gelen ve hastanın yatışında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoni ile, hastaneden taburcu olduktan sonra 2 gün içinde meydana gelen pnömoni “Hastanede Gelişen Pnömoni (HGP)” olarak tanımlanmaktadır. Ventilatörle İlişkili Pnömoni (VİP) ise entübasyon esnasında pnömoni bulguları olmayan, invaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastada entübe olduktan 2 gün sonra meydana gelen pnömonidir (Türk Toraks Derneği, 2009; Kalil ve ark., 2016).

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Gelişmesine katkıda bulunan nedenlerin anlaşılması ve buna yönelik alınan önlemlere rağmen HGP ve VİP hastanede sık görülen enfeksiyonlar olmaya devam etmektedir (Kalil ve ark., 2016).

ABD'nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) raporuna göre, VİP oranlarında 2006-2012 yılları arasında tıbbi yoğun bakım ünitelerinde 1000 ventilatör-gün başına bildirilen VİP insidansı 3,1'den 0,9'a düşerken ve cerrahi YBÜ'lerde bildirilen insidansın 5,2'den 2,0'a düştüğü gözlenmiştir (Edwards ve ark., 2007; Dudeck ve ark., 2013). Ancak NHSN'nin VİP tanımı kalitatif kriterler içerdiğinden (örn., artan sekresyon veya kötüleşen oksijenizasyon), VİP insidansında bildirilen azalmanın gerçek bir düşüşü mü yansıttığı açık değildir (Horan ve ark., 2008).

Uluslararası Nozokomial Enfeksiyon Kontrol Birliği (INICC), Türkiye'nin de içinde bulunduğu gelişmekte olan 36 ülkenin dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinin VİP verilerini incelediğinde, 2004 ile 2009 yılları arasındaki VİP hızını 1000 ventilatör gün başına 18,4; 2007 ile 2012 yılları arasındaki hızı ise 1000 ventilatör gün başına 16,5 olarak bildirmiştir (Rosenthal ve ark., 2012; Rosenthal ve ark., 2014). Bu araştırmaya katılan ülkemizdeki merkezlerin 2003 ile 2012 yılları arasındaki verilerinin değerlendirildiği çalışmada ise, VİP hızı 21,4/1000 ventilatör günü olarak tespit edilmiştir (Leblebicioğlu ve ark., 2014). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise, 2018 yılında Türkiye çapında VİP hızı 6.12 (1.6-14.2), 2019 yılı için 5.05 (0.9-10.9) olarak açıklanmıştır (USHİESA Raporları, 2019,2020)

VİP ile ilişkili tüm nedenlere bağlı mortalitenin % 20 ile % 50 arasında değiştiği rapor edilmekle birlikte bu hastaların çoğu VİP nedeniyle değil, altta yatan hastalık nedeniyle ölmektedir (Craven ve Hjalmarson, 2010; Trubiano ve Padiglione, 2015). Bu nedenle doğrudan VİP ile ilişkili mortalite tartışmalı bir konudur ancak 2013 yılında yayınlanan bir meta-analiz, VİP ile ilgili atfedilebilir mortaliteyi % 13 olarak tahmin etmiştir (Melsen ve ark., 2013).

2017 yılında yayınlanan prospektif gözlemsel çalışmada, içerisinde Türkiye'nin de olduğu 9 Avrupa ülkesinden 27 YBÜ'nün katıldığı toplamda 2436 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre VİP gelişmesi yoğun bakım ünitesinde kalış süresini ortalama 12 gün, mekanik ventilasyon süresini ise 10 gün uzatmıştır (Koulenti

ve ark., 2017). VİP ilişkili maliyetin hasta başına yaklaşık 40 000 \$ olduğu tahmin edilmektedir (Kollef ve ark., 2012).

2.1.2.2. Risk Faktörleri ve Patogenez

VİP gelişimine yol açan risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (Türk Toraks Derneği, 2018).

Tablo 1. HGP ve VİP gelişimine yol açan risk faktörleri

Hasta İle İlişkili Faktörler	Uygulanan Girişim ve Tedavilerle İle İlişkili Faktörler
• Yaş (60 yaş ve üzeri) • Cinsiyet (Erkeklerde daha fazla) • Beslenme yetersizliği • Ağır kronik veya akut hastalık • İmmünsüpresif olma • ARDS • KOAH • KBY • Kanser öyküsü • Son zamanlarda hastanede yatmış olmak • Travma, yanık ve cerrahi sonrası • Konfüzyon, koma • Charlson Komorbidite İndeksi'nin 3 ten yüksek olması • Yüksek APACHE II, SAPS II Skoru • Aspire etmiş olmak	• Mekanik ventilasyon • Tekrarlanan entübasyon • Entübasyon süresinin uzaması • Mide asitini azaltan ajanlar • Daha öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı • Antibiyotik tedavisinin uzaması • Supin pozisyon • Kortikosteroid ve kas gevşetici uygulaması • Santral venöz kateter sayısı • Ventilator devrelerinin sık değişimi • Paralizi • Endotrakeal tüp kaf basıncının 20 cmH₂O'dan düşük olması • İntrakranial basınç izleminin yapılması • Yoğun bakım dışına transfer • Kontamine olmuş ekipman

Hastaneye yatışın ilk 2 günü içerisinde, hastanın üst solunum yolu florasını hastanede var olan dirençli mikroorganizmalar istila eder. Pnömoni oluşumunda en büyük etken orofarinkste ve daha düşük miktarda gastrointestinal sistemde kolonize olan bu mikroorganizmaların mikroaspirasyonudur (Scheld, 1991; Garrouste-Orgeas ve ark., 1997; Safdar ve ark., 2005). Mekanik ventilatöre bağlı hastada endotrekeal tüp üst hava yolu reflekslerine müdahale ederek öksürüğü önler ve kontamine faringeal içeriklerin mikroaspirasyonunu kolaylaştırır (Girou ve ark., 2000). VİP vakalarının çoğu bu kontamine orofaringeal sekresyonların mikroaspirasyonundan kaynaklanır (Estes ve

Meduri, 1995). Orafarinksteki kontamine sekresyonlar trakea veya trakeostomi tüpünün kafında birikir ve kafın duvarındaki kıvrımlarla hava yoluna ulaşır (Zolfaghari ve Wyncoll, 2011). Bu sekresyonlar endotrakeal tüpün iç yüzeyinde bakteriyel biyofilm oluşturur ve enfeksiyon için bir odak meydana gelir (Adair ve ark., 1999). Ventilator döngüsü distal hava yollarına patojen açısından zengin biyofilmi ve sekresyonları yönlendirir. Biyofilmin büyüklüğü, içindeki bakterilerin virölansı ve konakçının immün yanıtı VİP gelişip gelişmeyeceğini belirler (Hunter, 2012). Entübasyon tüp kaf basınç düşüklüğü ve hastanın boynunu hareket ettirmesine bağlı olarak kaf kenarında meydana gelen mikroaspirasyonlar, ventilator devre ve nemlendiricisinde biriken kontamine olmuş sıvılar da VİP gelişmesine neden olabilir. Solunum cihazlarının kontamine olması, nebulizasyon cihazları ve entübasyon tüplerine bağlı olarak oluşan, içerisinde mikroorganizmaların bulunduğu partiküllerin (<5 µm) inhale edilmesi ile de pnömoni meydana gelebilmektedir (Rello ve ark., 1991; Nseir ve ark., 2002).

2.1.2.3. Mikrobiyoloji

VİP, çok çeşitli patojenlerden kaynaklanabilir ve polimikrobiyal olabilir. Ortak patojenler, aerobik gram-negatif basiller (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) ve gram-pozitif koklardır (*S.aureus*, *Streptococcus spp.*) (Jones, 2010; Weiner ve ark., 2016). 2015-2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı'nda YBÜ'deki VİP patojen dağılımı %28,8 *S.aureus*, %12,9 *P.aeruginosa*, %10,1 *Klebsiella spp.*, %5,6 *E.coli* ve %3,2 *Acinetobacter spp.* olarak belirtilmiştir (Weiner-Lastinger ve ark., 2020). Ülkemiz 2019 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre VİP'lerde enfeksiyon etkenleri; %40,6 *Acinetobacter spp.*, %18,6 *P.aeruginosa*, %19,5 *Klebsiella spp.*, %4 *E.coli* ve %3,4 *S.aureus* olarak tespit edilmiştir (USHİESA Raporu, 2020).

2.1.2.4. Tedavi

VİP için ampirik tedavi, *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve diğer gram negatif basillere karşı aktivitesi olan ajanları içermelidir. Ampirik tedavi için spesifik bir rejimin seçimi, sağlık ortamındaki mevcut patojenlere ve duyarlılık verilerine bağlı olmakla birlikte hastanın çoklu ilaç direnci risk faktörlerine ve daha önceki mikrobiyoloji bilgisine dayanmalıdır. Potansiyel toksisiteler, potansiyel ilaç etkileşimleri, maliyet, bulunabilirlik ve klinisyenin ilaç bilgisinin de göz önüne alınması gerekir. Ampirik tedavinin başlamasından 48-72 saat sonra hastanın durumunu yeniden değerlendirilmeli,

kültür sonuçlarına göre antibiyotiklerin kesilmesi veya rejimin daraltılması düşünülmelidir (Klompas, 2021). MDR (Multidrug Resistant) patojenleri için risk faktörleri olan hastalara ampirik tedavide geniş spektrumlu çoklu ilaç tedavisi önerilmektedir. MDR için risk faktörleri tablo 2’de verilmiştir (Kalil ve ark., 2016).

Tablo 2. MDR etkenli VİP gelişimi için risk faktörleri

MDR etkenli VİP gelişimi için risk faktörleri	MDR <i>P. aeruginosa</i> ve diğer gram-negatif basiller için risk faktörleri	MRSA için risk faktörleri
- VİP ile eş zamanlı septik şok varlığı - VİP gelişmeden önce ARDS varlığı - Son 3 ay içerisinde parenteral antibiyotik kullanım öyküsü - VİP gelişmeden önce ≥ 5 gün hastanede yatış öyküsü - VİP gelişmeden önce RRT uygulanması	- Gram negatif bakterilerin ≥ 10’unun monoterapiye dirençli olduğu bir YBÜ’de tedavi - Lokal antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bilinmediği bir YBÜ’de tedavi - Kolonizasyon veya önceki izolasyon öyküsü	<i>S.aureus</i> izolatlarının %10-20’sinin metisiline dirençli olduğu bir ünite de tedavi - MRSA prevelansının bilinmediği bir ünite de tedavi - MRSA ile kolonizasyon veya önceki izolasyon öyküsü

MDR patojenleri, MRSA ve MDR *P.aeruginosa* ve diğer gram-negatif bakteriler için bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan VİP hastalarına *P.aeruginosa*, diğer gram negatif basiller ve metisiline duyarlı *S.aureus*’a (MSSA) karşı aktivitesi olan bir ajan verilir:

- Piperasilin-tazobaktam 4x4,5 g iv
- Sefepim 3x2 g iv
- Levofloksasin 1x750 mg iv
- Meropenem 3x1 g iv
- İmipenem 4x500 mg iv

Bu ajanlar arasında genellikle piperasilin-tazobaktam veya sefepim tercih edilir, çünkü florokinolonlara kıyasla gram negatif basillere karşı daha fazla aktiviteye sahiptirler. İmipenem ve Meropenem ise daha çok ESBL + gram negatif mikroorganizmaların tedavisi için saklı tutulur.

MRSA için risk faktörünün olmadığı ancak MDR *P.aeruginosa* ve diğer gram negatif basiller için risk faktörü olan hastada gram negatif basillere karşı 2 ajan verilir. MRSA için ampirik tedaviye gerek yoktur.

MRSA için risk faktörünün olduğu ancak MDR *P.aeruginosa* ve diğer gram negatif basiller için risk faktörünün olmadığı hastalarda gram-negatif basillere karşı aktivitesi olan tek bir ajan verilebilir ve MRSA'ya karşı da 1 ajan verilir.

MDR patojenleri için risk faktörü olan hastalarda *P. aeruginosa* ve diğer gram negatif basiller için 2 farklı ajan ve MRSA'ya karşı 1 ajan tedavide tercih edilir.

Tablo 3. VIP tedavisinde etken MDR patojenlerine göre antibiyotik seçenekleri

MRSA'ya karşı etkili gram-pozitif etkili antibiyotik	Antipsödomonal aktiviteli gram-negatif etkili: beta- laktam antibiyotik	Antipsödomonal aktiviteli gram-negatif etkili: beta-laktam dışı antibiyotik
- Vankomisin - Linezolid	- Piperasilin-tazobaktam - Sefepim - Seftazidim - İmipenem - Meropenem - Aztreonam	- Siprofloksasin - Levofloksasin - Amikasin - Gentamisin - Tobramisin - Kolistin - Polimiksin B

Aminoglikozitler akciğere zayıf penetre olurlar ve diğer antibiyotik sınıflarına kıyasla daha düşük klinik yanıt oranlarına sahiptir. Bununla birlikte nefrotoksisite ve ototoksisite risklerinden dolayı gram negatif enfeksiyonlar için monoterapi olarak önerilmemektedir. Kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılırlar ve kültür sonuçlarını takiben izolatin beta-laktamlardan birine duyarlı olduğunu gösterilirse, aminoglikozit kesilmelidir. *Legionella* olasılığı varsa siprofloksasin (sekiz saatte bir 400 mg iv) veya levofloksasin (günde 750 mg iv) gibi bir antipseudomonal florokinolon tercih edilir. *Legionella* ile ilgili bir risk yoksa kritik hastalarda florokinolon yerine bir aminoglikozit tercih edilir, çünkü aminoglikozitlerin dirençli gram negatif basillere karşı daha yüksek in vitro aktivite gösterdiği öngörülmektedir (Klompas, 2021).

Yüksek oranda dirençli *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, Enterobacteriaceae şüphesi veya varlığı durumunda bir polimiksin (kolistin veya polimiksin B) gibi alternatif bir ajanın ilave edilmesi uygun olabilir (Florescu ve ark.,

2012). Polimiksinler nefrotoksisiteleri göz önüne alındığında nadiren kullanılır ve gram negatif basillere karşı yeterli aktiviteye sahip alternatif ajanlar mevcutsa kaçınılmalıdır (Kalil ve ark., 2016). Gerektiğinde, bu ajanları kullanan uzmanlığa sahip bir enfeksiyon hastalıkları doktoruna ve/veya eczacısına danışılmalıdır. Oldukça dirençli organizmalara sahip bazı VİP vakalarında, inhale kolistin, sistemik antimikrobiallerle kombinasyon halinde tedaviye yardımcı olabilir (Klompas, 2021).

MRSA enfeksiyonlarında linezolid ve vankomisin için benzer klinik sonuçlar gözlemlendiğinden dolayı bu ajanlar arasında böbrek fonksiyonu, terapötik ilaç düzeyi izleme kolaylığı, potansiyel ilaç etkileşimleri, kan hücre sayıları gibi faktörlere dayanarak seçim yapılır (Jiang ve ark., 2013a; Kalil ve ark., 2013; Wang ve ark., 2015). Vankomisin ve piperasilin-tazobaktam kombinasyonu akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Luther ve ark., 2018). Bir anti-MRSA ajanı ve antipseudomonal beta-laktam gerektiren hastalarda, seçenekler arasında piperasilin-tazobaktam dışında bir beta-laktam kullanılması (sefepim veya seftazidim gibi) veya piperasilin-tazobaktam kullanılacaksa vankomisin yerine linezolid kullanılması önerilir (Klompas, 2021).

VİP için tedavi süresi 7 gün olarak önerilir. 7 günlük tedavi çoğu durumda daha uzun süreli tedaviler kadar etkilidir ve dirençli organizmaların ortaya çıkışının azaltılmasına katkıda bulunur (Kollef, 2009; Kalil ve ark., 2016). Şiddetli hastalık durumu, bakteriyemi, yayılım gösteren enfeksiyonlar, tedaviye yavaş yanıt, immünsupresif durumlar, ampiyem veya akciğer apsesi gibi piyojenik komplikasyonları olan hastalarda, genellikle yedi günden daha uzun süre tedavi gerekmektedir (Klompas, 2021). Tedavinin sonlandırılmasında prokalsitonin seviyeleri yardımcı olmaktadır. En uygun yaklaşım belirlenmemiş olmakla birlikte, prokalsitonin seviyesinin $<0,25$ ng/mL olması veya başlangıç değerinden $\geq\%$ 80 azalma göstermesi klinik olarak yanıt veren bir hastada antibiyotiklerin güvenli bir şekilde durdurulabileceğine dair ek güvence sağlar (de Jong ve ark., 2016).

2.1.3. Üriner Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) kılavuzuna göre kateter ilişkili bakteriüri asemptomatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. Semptomatik bakteriüri; üretral kateter, suprapubik kateter veya aralıklı kateterizasyon varlığında, Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜSE) ile uyumlu semptom ve bulguları olan ve idrar

kültüründe $\geq 10^3$ cfu/ml üzerinde üropatojenik bakterinin üremesidir. Asemptomatik bakteriüri ise, üretral kateter, suprapubik kateter veya aralıklı kateterizasyon varlığında, ÜSE semptomları olmaksızın idrar kültüründe $\geq 10^5$ cfu/ml üzerinde üropatojenik bakterinin üremesidir. ÜSE semptomları arasında ateş, suprapubik veya kostovertebral açısı hassasiyeti yer alır. Mevcut durumda kateteri olmayan ancak son 48 saat içerisinde üretral, prezervatif veya suprapubik kateteri olan hastalar da bu tanımları karşılıyorsa ÜKİ-ÜSE veya asemptomatik bakteriüri olarak kabul edilir (Hooton ve ark., 2010).

2.1.3.1.Epidemiyoloji

Üriner Sistem Enfeksiyonları hastane enfeksiyonları içerisinde en sık görülen enfeksiyonlardır, bakteriyel ÜSE'ler arasında da en sık görülen tür ise Üriner Kateter İlişkili-ÜSE'lerdir (ÜKİ-ÜSE) (Peng ve ark., 2018). ÜKİ-ÜSE, hastanede artan kalış süresi, bakteri direnci, morbidite ve sağlık masraflarından sorumlu önemli bir sağlık bakımı ilişkili enfeksiyondur (Tambyah ve ark., 2002; Rosenthal ve ark., 2011).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin raporları, 2 günden daha uzun süre yoğun bakımda kalan tüm hastaların, hasta günlerinin %78'inde üriner kateterler kullanıldığını ve ÜSE'lerin %98,4'ünün idrar sondasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (ECDC, 2019).

ABD'nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) raporuna göre 2012 yılında kateterle ilişkili İYE insidansı yatan yetişkin ve pediatrik tıbbi/cerrahi zeminlerde 1000 kateter gününde 1,4-1,7 olarak bulunmuştur (Dudeck ve ark., 2013). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2018 yılında Türkiye çapında ÜKİ-ÜSE hızı 0.0-2.2 (ortalama 0.86), 2019 yılında ise 0.0-2.6 (ortalama 1.09) olarak bildirilmiştir (USHİESA Raporları, 2019, 2020).

2.1.3.2.Risk Faktörleri ve Patogenez

ÜKİ-ÜSE için en önemli risk faktörü kateterizasyon süresi olmakla birlikte kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet, drenaj torbasındaki bakteri kolonizasyonu ve kateter bakımındaki hatalar da risk faktörleri arasında yer alır (Platt ve ark., 1986). Enfeksiyon ekstralüminal veya intraluminal yol ile gerçekleşebilir. Ekstralüminal enfeksiyon, üretra kateterinin etrafında gelişen biyofilm boyunca bakterilerin mesaneye girişiyle oluşur. İntralüminal enfeksiyon ise drenaj yetersizliğine bağlı olarak veya idrar toplama torbasının kontaminasyonu nedeniyle patojenlerin mesaneye geri akışıyla meydana

gelir. Ekstralüminal enfeksiyon, intralüminal enfeksiyondan daha yaygındır (Nickel ve ark., 1994; Leone ve ark., 2004).

2.1.3.3.Mikrobiyoloji

ÜKİ-ÜSE'ye neden olan bakteriler arasında *E.coli* ve diğer Enterobacteriaceae üyeleri yaygın olmakla birlikte artık *P. aeruginosa*, enterokoklar, stafilokoklar ve mantarlar da önemli nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır. 2015-2017 yılları arasında ABD'nin NHSN raporuna göre, YBÜ ve servislerdeki ÜKİ-ÜSE patojen dağılımı %34,3 *E.coli*, %15,3 enterokoklar, %14,2 *Klebsiella spp.* ve %12,8 *P.aeruginosa* şeklinde gözlenmiştir (Weiner-Lastinger ve ark., 2020). Ülkemiz 2019 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ÜKİ-ÜSE'de en yaygın patojenler %30,0 *Klebsiella spp.*, %24,0 *E.coli*, %13,8 *P.aeruginosa*, %10,0 enterokoklar ve %8,7 *Acinetobacter spp.* olarak gözlenmiştir (USHİESA Raporu, 2020).

ÜKİ-ÜSE'ye neden olan en yaygın patojen Enterobacteriaceae olmasına rağmen YBÜ ortamında *Candida spp.*, *Escherichia spp.* ve *Enterococcus spp.* türlerinin en sık görülen patojenler olduğu bir meta-analizde gösterilmiştir (Peng ve ark., 2018).

2.1.3.4.Tedavi

Asemptomatik bakteriüri, kateterize hastalar arasında çok yaygındır (Tambyah ve Maki, 2000). Asemptomatik bakteriüri tedavisi, komplikasyon riski veya daha sonra ÜSE meydana gelmesi dahil olmak üzere hasta sonuçlarını etkilemez ve dirençli bakterilerin ortaya çıkma olasılığını artırır (Leone ve ark., 2007; Hooton ve ark., 2010). Bu nedenle, birkaç istisna dışında, kateterize hastalarda asemptomatik bakteriüri için tarama ve tedavi endike değildir. Yalnızca hamilelik sırasında ve mukozal kanamanın beklendiği ürolojik prosedürlere önce asemptomatik bakteriüri tedavi edilir (Fekete, 2021).

Üriner sistem enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri enfeksiyonun komplike olup olmamasına göre değişmektedir. Komplike olmayan ÜSE'lerde, normal idrar akışını ve miksiyon mekanizmasını etkileyen yapısal veya nörolojik anormallikler yoktur. Komplike ÜSE'lerde ise idrar yolunun konjenital anomalisi, taş, kateter varlığı, prostat hipertrofisi, obstrüksiyon veya nörolojik defisit gibi nedenlerle idrar akışı bozan durumlar vardır (DiPiro, 2015). ÜKİ-ÜSE'ler akut komplike ÜSE ile uyumludur ve bu şekilde tedavi edilir.

ÜKİ-ÜSE tanısı koyulan kritik hastaların ampirik tedavisinde ESBL üreten mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde antipsödomonal bir karbapenem (meropenem, imipenem veya doripenem) ve MRSA'ya karşı etkili ajan vankomisin tercih edilir. Vankomisine alternatif olarak daptomisin veya linezolid tercih edilebilir. İdrar kültürü ve duyarlılık testinin sonuçları izin verdiği sürece ve semptomlar düzeldikten sonra oral bir ajana geçirilebilir (Hooton ve Gupta, 2021). Uygun oral ajanlar arasında levofloksasin (1x 750 mg), siprofloksasin (2x 500 mg veya 1x1000 mg uzatılmış salım) ve trimetoprim-sülfametoksazol ([160 mg/800 mg] tablet günde 2 kez) yer alır (Talan ve ark., 2000; Talan ve ark., 2004; Peterson ve ark., 2008). Oral beta-laktamlar akut komplike ÜSE için daha az etkilidir, ancak duyarlılığı kanıtlanmışsa ve diğer ajanların kullanımı uygun değilse seçilebilir. Toplam antimikrobiyal tedavi süresi, klinik yanıtın hızına ve kullanılan antimikrobiyale bağlı olarak genellikle 5-14 gün arasında değişir. Florokinolonlar 5-7 gün, trimetoprim-sülfametoksazol 7-10 gün ve beta-laktamlar 10-14 gün süreyle verilir (Hooton ve Gupta, 2021).

Kritik hastalarda, semptomatik olsun ya da olmasın kandidüri, başlangıçta dissemine kandidiyazisin habercisi olarak görülmelidir çünkü kandidemi hastalarının %80'inde hedef organ böbrektir (Louria ve ark., 1962; Nassoura ve ark., 1993). Bazı durumlarda, idrarda maya bulunması, hastanın hayatı tehdit eden bir enfeksiyona sahip olduğuna dair tek ipucu olabilir. İdrarda maya gözlenmesini takiben, hastada yayılmış kandidiyazis olasılığı dikkate alınarak optik fundi, deri ve vasküler erişim cihazlarının incelenmesi ve mantar açısından kan kültürlerinin alınması gerekmektedir. Bununla birlikte YBÜ'de hastaların <% 5'inde kandidemi ile karşılaşılır. Bu nedenle, kandidili hastaların çoğunda muhtemelen yaygın enfeksiyon yoktur ve hastanın kalıcı bir mesane kateteri varsa, kandidüri *Candida* kolonizasyonu olarak kabul edilir. Bu hastalarda kateterin değiştirilmesi veya çıkarılması bireylerin % 20-40'ında kandidüriyi temizleyebilir. Kandidürinin düzelmemesi halinde daha derin yerleşimli bir enfeksiyondan şüphelenilmeli, böbreklerin ve toplayıcı sistemin görüntülenmesi gerekmektedir. Bunun sonucunda böbrek apsesi, mantar topu veya kalıcı kandidüriyi açıklayan diğer ürolojik anormallikler tespit edilebilir (Fisher ve ark., 2011).

Semptomatik *Candida* sistitinde duyarlılığı kanıtlanmış suşlarda 200 mg (3mg/kg) oral flukonazol tedavisi 2 hafta boyunca verilir. Flukonazole direnç söz konusu olduğu durumlarda oral flusitozin 25 mg/kg dozunda günde 4 kere 7 ile 10 gün

veya amfoterisin B deoksikolat 0,3-0,6 mg/kg/gün dozunda 1 ile 7 gün tercih edilir. Diğer azoller ve ekinokandinler idrarda yeterli konsantrasyonlara ulaşamadığından sistit tedavisinde tercih edilmezler. Aynı şekilde lipozomal amfoterisin B preparatlarının da idrara geçişi düşüktür.

Semptomatik *Candida* piyelonefrit tedavisinde duyarlılığı kanıtlanmış suşlarda oral flukonazol 200 ile 400 mg dozunda 14 gün boyunca verilir. Flukonazole dirençli olgularda 0,3-0,6 mg/kg amfoterisin B, flusitozinle (25 mg/kg günde 4 kere) beraber veya tek başına 1-7 gün boyunca verilir. Fungus topları ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonunda ise tedavi cerrahidir (Pappas ve ark., 2016).

Yoğun bakım hastasının klinik durumu, kandidüri nedenini belirlemeye izin vermeyecek kadar stabil değilse veya yaygın kandidiyazis için klinik kanıt bulmak zorlayıcıysa, flukonazol 800 mg'lık bir yükleme dozunda ve ardından günde 400 mg şeklinde verilmelidir. Hasta yakın zamanda azole maruz kalmışsa ekinokandinler kullanılabilir ancak idrarda yeterli konsantrasyonlara ulaşamadığı akılda tutulmalıdır (Fisher ve ark., 2011; Pappas ve ark., 2016).

2.2. Yoğun Bakım Hastasında İlaç Farmakokinetiğine Etki Eden Faktörler

Enfeksiyonların tedavisinde uygun antimikrobiyal ajan seçildikten sonraki en önemli adımlardan biri de seçilen ajanı doğru dozda vermektir. Bununla birlikte bu adım kritik hastalarda zorlayıcı olabilmektedir. İlaç geliştirme aşamasında, bir antimikrobiyal için gerekli olan in vivo maruziyet, duyarlı organizmalara karşı MİK değerinin ve farmakodinamik profilin belirlenmesiyle hesaplanır. Ancak bu doz belirleme çalışmalarının çoğu sağlıklı bireylerde veya orta derecedeki hastalarda yapılır (Roberts ve ark., 2012c).

YBÜ'deki hastalarda meydana gelen patofizyolojik değişimler antimikrobiyal ilaçların farmakokinetik profilinde değişikliklere yol açar. Bu nedenle antimikrobiyal ilaçların dozlaması yapılırken bu değişen patofizyoloji göz önüne alınmalıdır (Varghese ve ark., 2010; Varghese ve ark., 2011). Patofizyolojik değişikliklerle birlikte antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin bilinmesi de tedavinin optimizasyonunda önem arz etmektedir (Roberts ve Lipman, 2009). Bunlara ek olarak, hastane ve YBÜ'de edinilmiş organizmaların MİK değerleri toplumda karşılaşılanlardan farklı olabilir ve bu nedenle yerel YBÜ direnç profillerine

ve MİK aralıklarına göre doz değiştirme ihtiyacı ortaya çıkabilir (Robertsve ark., 2012c).

YBÜ'deki hastalarda antimikrobiyal ilaçların farmakokinetiğini etkileyecek değişikliklerin başında; artmış dağılım hacmi, hipoalbuminemi, artmış renal klerens, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ve dışarıdan organ desteği sayılabilir (Roberts ve ark., 2012c; Blot ve ark., 2014b; Roberts ve ark., 2014).

2.2.1. Artmış Dağılım Hacmi

Kritik hastalar sıklıkla bulaşıcı olan veya bulaşıcı olmayan patolojik değişikliklerin neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) sahiptir. Özellikle sepsis ve septik şoklu hastalarda, SIRS'a bağlı olarak damar kapillerin endotelial dokusunda hasar meydana gelir. Bu hasar sonucunda kapillerden interstisyel boşluklara aşırı sıvı geçişi olur. Üçüncü boşluk olarak bilinen bu aşırı sıvı geçişi, hastada hipotansiyon ile sonuçlanır ve bunu tedavi etmek için büyük miktarlarda resüsitasyon sıvısı verilir. Bu sıvı interstisyel sıvıda dağılarak interstisyel hacmi önemli ölçüde artırır (van der Poll, 2001; Robertsve ark., 2014).

Beta-laktamlar, aminoglikozitler, glikopeptidler ve linezolid gibi hidrofilik antibiyotikler düşük dağılım hacmine (V_d) sahiptirler ve hücre içi penetrasyonları düşüktür (Roberts ve Lipman, 2009). İnterstisyel hacimdeki aşırı artış hidrofilik antibiyotiklerin dağılım hacminde büyük bir artışa yol açabilir. Kritik hastalarda yapılan çalışmalar hidrofilik antibiyotiklerin dağılım hacminin, kritik hastalığı olmayan hastalara göre iki kat daha fazla olabildiğini göstermiştir (Gonçalves-Pereira ve Póvoa, 2011; Roberts ve ark., 2011; Sime ve ark., 2012). Bunun aksine, florokinolonlar ve makrolidler gibi lipofilik antibiyotikler ise yüksek dağılım hacmine sahiptirler ve hücre içi penetrasyonları da yüksektir (Roberts ve Lipman, 2009). Genellikle bu sıvı hareketlerinden büyük ölçüde etkilenmezler (Gous ve ark., 2005).

Aynı zamanda mekanik ventilasyon, ekstrakorporal uygulamalar, ameliyat sonrası yapılan drenajlar da hidrofilik antimikrobiyallerin dağılım hacminini artırabilir (Roberts ve Lipman, 2009). Bu nedenle, sadece sepsis veya septik şok değil, aynı zamanda genel olarak hastalık şiddeti de dağılım hacminde bir artışa neden olabilir. Artmış V_d 'ye yol açan spesifik patolojiler arasında ileri karaciğer hastalığı, mediastinit, plevral efüzyon ve majör yanıklar yer alır. İleri karaciğer sirozunda, assit oluşumu ve

plazma hacmindeki genişleme hücre dışı kompartman sıvısında bir artışa neden olarak hidrofilik antimikrobiyallerin dağılım hacmini artırabilmektedir (Westphal ve Brogard, 1993; Henriksen ve ark., 2002).

Antimikrobiyallerin artan dağılım hacmi ile serum konsantrasyonları arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Niemiec ve arkadaşları tarafından bir cerrahi YBÜ’de yapılan çalışmada, gram-negatif mikroorganizma kaynaklı 100 sepsis hastasında aminoglikozitlerin dağılım hacmi ve serum konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Dağılım hacminin %36 ile %70 oranında arttığı gözlenmiş olup hedef konsantrasyona ulaşmak için daha yüksek yükleme dozlarına gereksinim duyulmuştur (Niemiec ve ark., 1987). Marik tarafından yapılan bir çalışmada, benzer şekilde gram-negatif mikroorganizma kaynaklı 42 sepsis hastasında, artan hastalık şiddeti ile dağılım hacmi arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Hastalık şiddeti APACHE II skoru ile değerlendirilmiş olup kritik hastalarda daha yüksek yükleme dozlarına gereksinim duyulduğu çalışma sonucunda belirtilmiştir (Marik, 1993).

Hidrofilik antimikrobiyallerin aksine lipofilik antimikrobiyallerin dağılım hacminde büyük bir değişiklik beklenmemektedir. Gous ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, karın içi sepsisli hastalarda siprofloksasinin dağılım hacminde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bu durum üçüncü boşluk kayıpları ve sıvı resüsitasyonunun lipofilik antimikrobiyaller için anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (Gous ve ark., 2005).

2.2.2. Protein Bağlanmasındaki Değişiklikler

Farmakodinamik açıdan ilacın etkisinden sorumlu kısım plazma proteinine bağlanmamış olan serbest fraksiyondur (Blot ve ark., 2014b). İlaçların bağlandığı ana plazma proteinleri, albümin ve α -1 asit glikoproteindir (AGP). Asidik ilaçlar albümine bağlanırken, bazik ilaçlar AGP’ye bağlanır (Smith ve ark., 2012). Kritik hastalarda, birçok durum plazma protein düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Vasküler permeabilitenin artması ve protein katabolizması, albümin konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir (Fleck ve ark., 1985; Sganga ve ark., 1985). Yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların %40’ından fazlasında başlangıçta serum albümin konsantrasyonu $\leq 2,5$ g/dL’dir (Finfer ve ark., 2006). Bu durum özellikle albumine yüksek oranda bağlanan ($> \%85-90$) ve esas olarak glomerüler filtrasyonla

temizlenen ertapenem, daptomisin, seftriakson ve teikoplanin gibi hidrofilik antimikrobiyallerin konsantrasyonlarında anlamlı bir değişikliğe neden olur. Plazma protein konsantrasyonlarının azalması, bağlanmamış ilaç fraksiyonunu artırır (Roberts ve ark., 2013). Ek olarak renal ve hepatik toksinler, plazma albüminine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlar da bağlanmamış fraksiyonun artmasına katkıda bulunabilirler. Bu durumun daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına neden olması beklenir ancak hipoalbüminemi genellikle artmış V_d ile beraber kendini gösterdiğinden antimikrobiyalın kan konsantrasyonu düşük bulunur (Hassan ve Ober, 1987; Joynt ve ark., 2001; Ulldemolins ve ark., 2010).

Roberts ve arkadaşları hipoalbüminemili kritik hastalarda, antimikrobiyallerin dağılım hacmini sekiz çalışmada değerlendirmiştir (Roberts ve ark., 2013). Tüm çalışmalarda YBÜ hastalarında klerens sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında artmış, çoğu çalışmada V_d önemli ölçüde artmıştır. Bununla birlikte, antimikrobiyaller arasındaki önemli farklılıklar dikkate alınmalıdır. Örneğin seftriakson için V_d %32 oranında artarken klerens %99 artmıştır (Joynt ve ark., 2001). Flukloksasilin için V_d %57 oranında artarken klerens %10 artmıştır (Ulldemolins ve ark., 2010). Klerensde %462 ve dağılım hacminde %624 oranında en yüksek artış ertapenemde gözlenmiştir (Burkhardt ve ark., 2007; Brink ve ark., 2009).

Özetle, yoğun bakım hastalarında bağlanmamış antimikrobiyal ilaç konsantrasyonu, artmış dağılım hacmi eşlik ettiği için, subterapötik konsantrasyonlara düşebilir ve tedavi başarısızlığına neden olabilir. Bu nedenle plazma albüminine yüksek oranda bağlanan hidrofilik antimikrobiyallerin optimal maruziyeti için daha yüksek yükleme ve idame dozları gerekir.

AGP ise enflamatuar hastalık durumlarının varlığında akut faz reaktanı olarak bilinen bir plazma proteindir ve kritik hastalarda düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (Edwards ve ark., 1982). AGP'ye bağlanan ilaçlar arasında kinolonlar, klindamisin ve temosilin bulunur. Ancak AGP'ye bağlanan ilaçlarla ilgili protein bağlanma değişikliklerini açıklayan veriler sınırlıdır (Zeitlinger ve ark., 2011).

2.2.3. Artmış Renal Klerens

Artmış renal klerens (ARK), glomerüler hiperfiltrasyonun bir sonucu olarak, dolaşımdaki metabolitlerin, toksinlerin, atık ürünlerin ve ilaçların artmış atılımını ifade

eder (Udy ve ark., 2011). Başlangıçta, ARK, normal glomerüler filtrasyon hız değerinin (GFR) üst sınırının %10'u ve üzerindeki değer olarak tanımlanırdı. Bu değer erkekler için $>160 \text{ ml/dk/1.73m}^2$, kadınlar için $>150 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ idi (Udy ve ark., 2010). Son zamanlarda ise bu tanım, beta-laktamların $>130 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ değerinde subterapötik konsantrasyon göstermesi üzerine değiştirilmiştir (Udy ve ark., 2012).

Artmış renal klerens, enfeksiyona patofizyolojik cevap ve sıvı yüklemesi, vazoaaktif ajan kullanımı gibi klinik müdahaleler sonucunda meydana gelir. İmmün cevap ve bu müdahaleler, kardiyak debiyi artırır. Artan kardiyak debi böbreklerin de perfüzyonunu artırarak GFR'yi artırır. Bu durum özellikle primer olarak renal yolla elimine edilen antimikrobiyallerin subterapötik konsantrasyonlarına yol açmaktadır (Di Giandomasso ve ark., 2003; Lipman ve ark., 2011; Udy ve ark., 2011).

Artmış renal klerens, yoğun bakımda serum kreatinini normal olan ve tipik olarak travma, sepsis, yanık, hematolojik malignite veya pankreatiti olan genç erkek (<55 yaş) hastalarda sık görülür (Roberts ve ark., 2008). Genellikle bu koşullar aynı zamanda artmış V_d 'ye yol açar ve bu durum da antimikrobiyalin subterapötik konsantrasyonuna potansiyel olarak katkıda bulunur.

ARK'nin antimikrobiyalin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerine etkisi ilgili ajanın bakteri öldürme özelliklerine dayanmaktadır. Beta-laktamlar gibi zamana bağlı antimikrobiyaller için, doz aralığı boyunca yeterli plazma konsantrasyonlarının korunması önemlidir. Bu nedenle, bu tür antimikrobiyaller ARK'nin etkilerine karşı aşırı derecede savunmasızdır (Blot ve ark., 2014b). Özellikle çoklu-ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonlarda, zamana bağımlı olarak etki gösteren antimikrobiyallerin sürekli infüzyonu, bakterilerin yeterli antimikrobiyal konsantrasyonlara maruz kaldığı süreyi en üst düzeye çıkarmak için öne sürülen bir yöntem olmuştur (Roberts ve ark., 2008; Pea ve ark., 2012).

Çok merkezli bir çalışma, şiddetli sepsis hastalarında beta-laktam antibiyotiklerin sürekli infüzyonunun, aralıklı bolus infüzyonlarına kıyasla daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ve daha iyi klinik sonuçlara yol açtığını göstermiştir (Dulhunty ve ark., 2013). Bunun tersine konsantrasyona bağlı olarak etki gösteren ve post-antibiyotik etkileri olan aminoglikozitler, artmış renal klerensden daha az etkilenirler. Bu farmakodinamiğe sahip olan ilaçlar esas olarak dağılım hacmindeki aşırı

artıştan daha çok etkilenir (Roberts ve Lipman, 2009). Bununla birlikte, artmış renal klerensi olan hastalarda genellikle artmış dağılım hacmi de eşlik ettiği için daha yüksek yükleme dozlarına gereksinim bu grup ilaçlarda göz ardı edilmemelidir (Blot ve ark., 2014b). Taccone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, şiddetli sepsis veya septik şoku olan 74 hastaya 25 mg/kg standart amikasin yükleme dozu verilmiştir. Hastaların %30'unda, C_{max} değerleri istenen hedefe ulaşamamıştır (Taccone ve ark., 2010b). Goboova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise standart dozlarda gentamisin verilen 204 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hastaların %14'ünde ARK görülmüş, ARK olan hastaların % 93'ünde C_{max} subterapötik konsantrasyonlarda kalmıştır (Goboova ve ark., 2016). Bu sonuçlar artmış renal klerens varlığında, aminoglikozitlerin kan düzeylerinin izlenmesinin önemini vurgulamaktadır (Udy ve ark., 2011; Mahmoud ve Shen, 2017).

Florokinolonlar veya vankomisin gibi hem zamana hem konsantrasyona bağlı etki gösteren antimikrobiyaller için $AUC_{24} / MİK$ değeri önemlidir. Bu nedenle özellikle renal yolla elimine edilen antimikrobiyallerde artmış renal klerens subterapötik konsantrasyonlara neden olabilir (Blot ve ark., 2014b). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, ARK'li hastalarda, standart dozlarda verilen vankomisinin yetersiz konsantrasyonlara neden olduğunu düşündürmektedir (Cook ve ark., 2013; Minkutė ve ark., 2013; Baptista ve ark., 2014; Campassi ve ark., 2014; Chu ve ark., 2016). Campassi ve arkadaşları, ARK'li hastaların %100'ünde, yüksek vankomisin dozları verilmesine rağmen, vankomisin başlangıcından 3 gün sonra hedef vadi seviyelerine ulaşılmadığını bildirmişlerdir (Campassi ve ark., 2014). Spadaro ve arkadaşlarının çalışmasında, vankomisin tedavisine başlandıktan 48 saat sonra terapötik C_{min} hedefine ulaşamayan hastalarda, hastane içi mortalitenin, terapötik hedefe ulaşmış olanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Spadaro ve ark., 2015).

Günümüzde ARK'nin florokinolonların eliminasyonu üzerine etkisine dair sınırlı veri bulunmaktadır. Bununla birlikte Pea ve arkadaşları, ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde levofloksasinin artmış renal klerens gösterdiğini bildirmişlerdir (Pea ve ark., 2003).

2.2.4. Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği (ABY), yoğun bakım ünitesinde özellikle sepsiste sık görülen bir komplikasyondur ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi vardır (Levy ve ark., 2005; Hoste ve ark., 2006; Ali ve ark., 2007). Çok çeşitli faktörler ABY gelişimini tetiklemekle birlikte özellikle hemorajik, septik veya kardiyojenik şok daha fazla ön plana çıkan klinik durumlardır (Bellomo ve ark., 2012). ABY, serumda veya plazma kreatinin konsantrasyonunda akut bir artış veya oligoüri/anüri varlığına dayanarak teşhis edilir (Blot ve ark., 2014a).

Kritik hastalarda serum kreatininindeki dalgalanmalar ve sıvı dengesindeki değişiklikler, glomerüler filtrasyon hızının tahmininde standart olarak kullanılan formüllerin kullanımını sınırlar. Özellikle, kreatinin üretimindeki değişiklik, renal tübüler sekresyonun değişmesi ve kritik hastalıkta kararlı durum koşullarının olmaması nedeniyle bu formüllerin kullanımı doğru bir GFR'yi yansıtmaz. Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI gibi formüller ancak serum kreatini sabit olduğu durumlarda GFR'yi tahmin edebilir. Özellikle ABY gibi böbrek fonksiyonunun değiştiği durumlarda, serum kreatinin seviyeleri gerçek böbrek fonksiyonunu yansıtmaktan uzaklaşır ve yanlış tahminlere yol açar (Smith ve ark., 2012; Bragadottir ve ark., 2013). 24 saatlik idrar toplanmasıyla hesaplanan kreatinin klerensinin de kreatinin sabit olduğu durumlarda kullanılması önerilmekle birlikte GFR tahminine (eGFR) dayanan formüllere kıyasla daha gerçekçi değerler sunabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Seller-Pérez ve ark., 2010; Udy ve ark., 2013). 24 saatlik idrar toplamanın mümkün olmadığı durumlarda 8 veya 12 saatlik toplanan idrarların analizinin de benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Wells ve Lipman, 1997; Baptista ve ark., 2011; Martin ve ark., 2011). Bunun dışında serum kreatinin dalgalanma gösteren hastalar için kinetik eGFR formüllerinden de faydalanılabilir (Jelliffe, 2002; Kwong ve ark., 2019).

Renal yolla elimine edilen birçok antimikrobiyalin klerensi, kreatinin klerensiyle orantılıdır. Bu nedenle ABY varlığında bu antimikrobiyallerin klerensi etkilenecektir (Udy ve ark., 2010; Lipman ve ark., 2011; Ulldemolins ve ark., 2011; Udy ve ark., 2012). Bu antimikrobiyallerin renal eliminasyon oranları ABY'den ne kadar etkileneceklerini belirler. Örneğin aminoglikozitlerin neredeyse %100'ü glomerüler filtrasyon ile temizlenir. Kreatinin klerensindeki belirli bir azalma durumunda, aminoglikozit dozlama aralığının da o oranda uzatılması gerekmektedir

(Roberts, 2011). Vankomisin de benzer şekilde eliminasyonu, kreatinin klerensiyle orantılı olan bir antimikrobiyaldir (Udy ve ark., 2010). De Waele ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, azalmış kreatinin klerensi olan hastalarda erken dönemde bakılan vankomisinin kan düzeylerinin terapötik düzeyde seyredebildiği gösterilmiştir (De Waele ve ark., 2013). Taccone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, septik hastalarda beta-laktamların standart doz azaltımlarının, önemli sayıda hastada tedavinin ilk 48 saati içinde subterapötik konsantrasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Taccone ve ark., 2010a). Bu veriler, azalmış böbrek fonksiyonunun, yoğun bakım hastalarında, yetersiz antimikrobiyal konsantrasyonuna neden olabilecek artmış dağılım hacmi gibi koşulları kısmen telafi edebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle aminoglikozitler, beta-laktamlar ve vankomisin gibi yoğun bakım koşullarında dağılım hacminin arttığı bilinen antimikrobiyallerde başlangıç doz azaltımı her zaman önerilmemelidir (Blot ve ark., 2014a; Blot ve ark., 2014b)

Bazı antimikrobiyal ajanlar ABY varlığında azalmış renal klerensi telafi edebilecek çoklu eliminasyon yolları sunabilir, böylece önerilen standart doz azaltımları, kritik hastalarda potansiyel olarak düşük dozlamaya neden olabilir. Pea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, azalmış böbrek fonksiyonu olan kritik hastalara doz azaltımı yapılmadan verilen siprofloksasinin (2x400 mg) antimikrobiyal birikim ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Burada transintestinal sekresyon ve hepatik yolla eliminasyon, azalmış böbrek fonksiyonunu kompanse etmiştir. Bu nedenle çoğu durumda doz azaltımının gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır (Pea ve ark., 2006). Yapılan diğer çalışmalarda piperasilin-tazobaktam, sefalosporinler ve tigesiklin için de benzer durumlar gözlenmiştir (Pea ve ark., 2006; Taccone ve ark., 2010a; Korth-Bradley ve ark., 2012). Bu sonuçlar, ABY'li kritik hastalarda bazı antimikrobiyaller için çoklu eliminasyon yollarının önemini vurgulamakta ve bu durumda bile tedavinin ilk 24 saatinde daha yüksek bir yükleme dozu verilmesini desteklemektedir (Blot ve ark., 2014a).

2.2.5. Renal Replasman Tedavisi

Hayatı tehdit eden ABY durumunda, renal replasman tedavisi (RRT) gerekmektedir. Yoğun bakımda sürekli renal replasman tedavi (SRRT), aralıklı hemodiyaliz (IHD) ve yavaş düşük etkinlikli diyaliz (SLED) olmak üzere üç tip RRT mevcuttur ancak kritik hastalarda en sık SRRT tercih edilir. SRRT, sürekli venovenöz

hemodiafiltrasyon (CVVHDF), sürekli venovenöz hemodiyaliz (CVVHD) ve sürekli venovenöz hemofiltrasyon (CVVH) olmak üzere 3 farklı mekanizmayla uygulanabilir. Bu yaklaşımların tümü hidrofilik antimikrobiyallerin, özellikle düşük protein bağlanma özellikleri ve yüksek renal klerensi olanların uzaklaştırılmasında etkilidir. Ancak yüksek dağılım hacimli (>1 L/kg), lipofilik veya yüksek oranda proteine bağlı ($>80\%$) ilaçlar renal replasman tedavisi ile zayıf bir şekilde elimine edilir.

RRT ile ilaç klerensi, RRT moduna, filtre materyaline ve yüzey alanına, verilen RRT dozuna ve kan akımına göre değişebilmektedir. Bu nedenle antimikrobiyalın kan konsantrasyonunu tahmin etmek oldukça zorlaşmaktadır (Pea ve ark., 2007; Choi ve ark., 2009; Jamal ve ark., 2012; Roberts ve ark., 2012a). Aşırı veya yetersiz doza yol açabilecek faktörler dikkate alınmalıdır. Literatürde mevcut verilerle, çalışma sonuçları yüksek düzeyde değişkenlik gösterdiği için antimikrobiyal dozlama için kesin bir kılavuz önerilememektedir (Blot ve ark., 2014b). Bununla birlikte veri kaynaklarında SRRT dozu ile ilgili bilgiler yer almasına karşın veri kaynakları kendi içinde farklılıklar gösterdiği için bu kaynaklarda yer verilen doz önerileri tek ölçüt olarak algılanmamalıdır. En doğru doza karar vermek için farklı kaynaklar incelenmeli ve hastanın klinik yanıtı takip edilmelidir (Sürmelioglu ve ark., 2017).

2.2.6. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

Enfeksiyon, iskemik hepatit, hemoliz veya hepatotoksik ajanların doğrudan hasarı sonucu kritik hastalarda kolestaz veya hepatosellüler hasarla ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda karaciğer enzimleri, bilirubin ve amonyak artar, pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalmasına bağlı olarak INR yükselir (Rawson ve Achord, 1985; Roberts ve ark., 2012c).

Hepatik klerens, karaciğerden geçen kan akımı ve ilacın hepatik ekstraksiyon oranı ile orantılıdır. Hepatik ekstraksiyon oranı, ilacın karaciğerden bir kez geçtikten sonra kandan uzaklaştırılan fraksiyonudur. Örneğin 0,7'lik bir ekstraksiyon oranı, ilacın % 70'inin karaciğerden bir kez geçtikten sonra kandan uzaklaştırıldığını gösterir. İlaçlar yüksek ($>0,7$), orta ($0,3-0,7$) ve düşük ($<0,3$) ekstraksiyon oranlarına sahip olarak 3 şekilde sınıflandırılır. Yüksek ekstraksiyon oranına sahip ilaçların (fentanil, midazolam) hepatik klerensi daha çok karaciğer kan akımına bağlıdır ve karaciğer enzim aktivitesindeki değişikliklere daha az duyarlıdır. Düşük ekstraksiyon oranlarına sahip

ilaçların (fenitoin, varfarin) hepatik klerensi ise daha çok karaciğer enzim aktivitesindeki değişikliklere ve protein bağlanmasına bağlıdır. Bir ilacın hepatik ekstraksiyon oranının bilgisi ilaç metabolizmasındaki değişikliklerin tahmin edilmesinde yararlı olacaktır (Boucher ve ark., 2006).

Şiddetli sepsis ve septik şok sırasında kardiyak debi artabilir (erken aşama) veya azalabilir (geç aşama), bu da hepatik kan akımında değişikliklere neden olabilir. Ek olarak, SIRS sırasında ortaya çıkan mikrodolaşım bozukluğuna bağlı olarak karaciğer perfüzyonu azalabilir (De Paepe ve ark., 2002; Roberts ve Lipman, 2006). Siroz varlığında uygulanan, intrahepatik ve ekstrahepatik portal sistemik şant tedavisinin bir sonucu olarak hepatik kan akımı önemli ölçüde azalabilir (Delco ve ark., 2005). Yoğun bakım koşullarında kullanılan ilaçlar da karaciğer kan akımında değişikliklere neden olabilir. Norepinefrin, epinefrin ve fenilefrin gibi vazopressörler, hepatik kan akımını azaltırken nitrogliserin ve nitroprussid gibi vazodilatörler hepatik kan akımını artırabilir (McKindley ve ark., 1998). Karaciğer kan akımında meydana gelebilecek bu değişikliklerin her hasta için ayrı düşünülmesi gerekmektedir birlikte karaciğer metabolizasyonu üzerine olan net etkinin ne olacağını tahmin etmek zordur (Blot ve ark., 2014b).

Bazen hepatik disfonksiyonu olmayan kritik hastalarda, akut böbrek yetmezliği varlığında siprofloksasin gibi hem böbrekten hem karaciğerden elimine olan antimikrobiyallerin hepatik klerensi artabilir (Rohwedder ve ark., 1990; Jones ve ark., 1997). Bu nedenle, bir antimikrobiyal ilaca başlamadan önce ilacın hepatik klerensinin ne ölçüde olduğuna dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, antimikrobiyallerin hepatik klerensinin kesin olarak belirlenmesi zordur ve altta yatan hepatik yetmezliğin derecesine bağlı olarak değişebilir (Roberts ve ark., 2012c). Bu durumda hepatik olarak elimine edilmeyen ajanların ilk öncelikle reçete edilmesi önerilir. Antimikrobiyal birikimin hepatotoksositeye yol açabileceği ve hepatik fonksiyonu daha da tehlikeye atabileceği durumlarda özellikle önemlidir (Blot ve ark., 2014b).

Child-Pugh sınıflandırması, hepatik hastalığın şiddetini değerlendirmek ve mortaliteyi tahmin etmek için hastaya özgü veriler kullanır, ancak ilaç dozlaması için tasarlanmamıştır (Smith ve ark., 2012). Bununla birlikte klinik uygulamada doz ayarlamasına rehberlik etmek için sıklıkla kullanılır. Ancak Child-Pugh C sınıfı olan

hastalar için doz azaltılmasının önerildiği antimikrobiyaller sadece metronidazol, tigesiklin ve kaspofungindir (Blot ve ark., 2014b).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar No: 2020/324 Tarih: 24/06/2020). Çalışma kapsamında hastaların verilerine ulaşılabilmesi için Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Başhekimliğinden onay alınmıştır.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamız retrospektif olarak yürütülmüş olup, Erciyes Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında başvurmuş, en az 72 saat süreyle antibakteriyel ve/veya antifungal ilaç kullanan 18 yaş üzeri hastalar alınmıştır. Gebe ve emziren hastalar ile sadece profilaktik amaçla antimikrobiyal ilaç kullanan hastalar dışlanmıştır.

3.2. Çalışma Planı ve Veri Toplama

Hastaların demografik bilgileri, komorbiditeleri, tanıları, yoğun bakım ünitesine geldikleri yer, ilk yatış günü vital bulguları ve APACHE II skoru, yatışının 1,7 ve 14. günlerindeki SOFA skorları kaydedilmiştir.

Hastaların yatış tarihinden itibaren ilk 14 gün içinde kullandığı tüm ilaçlar ve laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Mekanik ventilasyon, renal replasman ve vazoaktif ilaç kullanım bilgileri ise yatışının tüm günleri incelenerek kaydedilmiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış gün sayıları ve mortalite durumları da kaydedilmiştir. Hastaların verileri “Yoğun Bakım Gözlem Formu” ve HBYS’den (Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi) elde edilmiştir.

Hastalara verilen antibakteriyel ve antifungal ilaçlar, “Antimikrobiyal İlaç Kullanımını Değerlendirme Formu” ile incelenmiştir. Bu formda, ilacın yoğun bakım ünitesinde mi yoksa öncesinde mi başlandığı, eğer yoğun bakım ünitesinde başlanmış ise tedaviye başlamadan önce etkeni tanımlamaya yönelik test gönderilip gönderilmediği (gram boyama, kültür, galaktomannan ve mantar aranması gibi testler), testin sonucu, ilaç dozunun endikasyona, böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun olup olmadığı, ilaç tedavisinin süresi ve hastanın kullandığı diğer ilaçlarla potansiyel ilaç etkileşiminin var olup olmadığı, varsa bu etkileşimlerin ciddiyetini sorgulayan sorular yer almaktadır. Formlar, hastanın kullandığı her antibakteriyel/antifungal ilaç için ayrı olmak üzere klinik eczacı tarafından doldurulmuştur.

Antimikrobiyal tedavinin doz uygunluğu “Sanford Guide to Antimicrobial Therapy” rehberine göre kontrol edilmiştir. Hastanın kullandığı diğer ilaçlarla antimikrobiyal ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler Uptodate ve Micromedex ilaç veri kaynaklarının “drug interactions” modülü kullanılarak kontrol edilmiştir.

3.3. Skorlama Sistemi

APACHE II: 12 rutin fizyolojik ölçüm, yaş ve önceki sağlık durumu ile ilgili bilgiler kullanılarak puanlama yapılır. 0-71 arasında puan verilir. Yüksek puan daha ciddi hastalığı ve daha yüksek ölüm riskini gösterir.

SOFA: Organ disfonksiyonunun varlığını ve şiddetini değerlendirmek için kullanılır. 6 sistemin yetmezliği ile ilgili (solunum, kardiyovasküler, renal, hepatik, sinir sistemi ve pıhtılaşma) verileri içerir. 0-24 arasında puan verilir. Yüksek puanlar daha ağır hastalığı gösterir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi bilgisayar ortamında SPSS 18,0 programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizlerde sürekli değişkenlerden normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan (ortanca), 1.çeyrek ve 3.çeyrek değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler hesaplanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 100 hasta dâhil edilmiş olup 51'i (%51) kadındır. Hastaların yaş ortancası 62,5 (19,0-92,0) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların %82'si klinik servislerden, %10'u dış hastaneden ve %8'i acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır.

Yoğun bakıma yatış nedeni olarak en sık solunum yetmezliği (%53) ve sepsis/septik şok (%15) bulunmuştur. Hastaların 33'ünde (%33) YBÜ'ye yatıştan sonra hastane enfeksiyonu gelişmiştir. Hastalarda en sık görülen hastane enfeksiyonları Kİ-KDE (%42,4), VİP (%42,4) ve ÜKİ-ÜSE (%12,1) olmuştur. Hastalarda en sık karşılaşılan komorbiditeler arasında malignite (%56), kardiyovasküler sistem hastalığı (%41) ve hipertansiyon (%34) yer almaktadır. Hastaların 58'inde (%58) böbrek fonksiyon bozukluğu, 17'sinde (%17) karaciğer enzim yüksekliği bulunmaktadır.

Vücut ağırlıkları ortancası 80 kg (60-80) olarak bulunmuştur. APACHE II skoru ortalaması $21,9 \pm 7,63$ olarak hesaplanmıştır. SOFA skoru 1.gün ortancası 9,0 (6,0-13,0), 7.gün ortalaması $10,0 \pm 4,37$ ve 14.gün ortalaması $10,1 \pm 4,29$ olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakımda yatış gün ortancası 11,5 gün (6,0-19,0) olarak bulunmuştur.

Hastaların 91'i (%91) invaziv mekanik ventilasyon, 36'sı (%36) non-invaziv mekanik ventilasyon, 29'u (%29) ise hem invaziv hem non-invaziv mekanik ventilasyon desteği almıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon destek gün sayısı ortancası 8,0 gün (4,0-16,0), non-invaziv mekanik ventilasyon destek gün sayısı ortancası 3,0 gün (2,0-7,0) olarak bulunmuştur.

Hastaların 46'sı (%46) hemodiyaliz (HD), 14'ü (%14) sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), 8'i (%8) ise hem aralıklı hemodiyaliz hem sürekli renal replasman tedavisi almıştır. Hemodiyaliz gün sayısı ortancası 3,0 gün (3,0-5,0), sürekli renal replasman tedavi gün sayısı ortalaması $3,4 \pm 2,10$ gün olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 91'i (%91) vazopressör tedavisi almıştır. Vazopressör tedavi gün sayısı ortancası 5,0 gün (3,0-9,0) olarak bulunmuştur.

Mortalite oranı %89 olarak bulunmuştur. Hastaların detaylı demografik ve klinik özelliklerine Tablo 4'de yer verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Hastalar (n=100)
Yaş (yıl), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	62,5 (50,0-72,0)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	49 (%49)
Kadın	51 (%51)
Vücut ağırlığı (kg), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	80,0 (60,0-80,0)
APACHE II skoru, ortalama±ss	21,9±7,63
SOFA skoru	
1.gün (n=100), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	9,0 (6,0-13,0)
7.gün (n=71), ortalama±ss	10,0±4,37
14.gün (n=47), ortalama±ss	10,1±4,29
YBÜ Enfeksiyonları, n (%)	
Kİ-KDE	14 (%14)
VİP	14 (%14)
ÜKİ-ÜSE	4 (%4)
Yatış Tanıları	
Solunumsal Nedenler	53 (%53)
Sepsis/Septik Şok	15 (%15)
Cerrahi Nedenler	9 (%9)
Gastrointestinal Nedenler	6 (%6)
Metabolik Nedenler	5 (%5)
Nörolojik Nedenler	5 (%5)
Diğer	7 (%7)
Komorbidite, n(%)	
Malignite	56 (%56)
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı	41 (%41)
Hipertansiyon	34 (%34)
Diyabet	24 (%24)
Astım/KOAH	22 (%22)
KBY	20 (%20)
Kronik Karaciğer Hastalığı	10 (%10)

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (devam)

Değişken	Hastalar (n=100)
Böbrek Fonksiyon Bozukluğu, n (%)	58 (%58)
Karaciğer Enzim Yüksekliği, n (%)	17 (% 17)
YBÜ yatış süresi (gün), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	11,5 (6,0-19,0)
MV ihtiyacı, n (%)	
IMV	91 (%91)
NIMV	36 (%36)
Hem IMV/NIMV	29 (%29)
IMV süre (gün), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	8,0 (4,0-16,0)
NIMV süre (gün), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (2,0-7,0)
Renal destek ihtiyacı, n (%)	
HD	46 (%46)
SRRT	14 (%14)
Hem HD/SRRT	8 (%8)
HD süre(gün),ortanca (Q ₁ -Q ₃)	3,0 (2,0-5,0)
SRRT süre (gün), ortalama±ss	3,4±2,10
Vazopressör İhtiyacı	91 (%91)
Vazopressör süre (gün), ortanca (Q ₁ -Q ₃)	5,0 (3,0-9,0)
Mortalite, n (%)	89 (%89)

100 hasta için toplamda 393 antibakteriyel ve antifungal ilacın kullanımı değerlendirilmiştir. Bu ilaçların 331'i (%84,2) antibakteriyel, 62'si (%15,8) antifungal ilaçlardı. En sık kullanılan ilaçlar meropenem (%18,6), vankomisin (%17,8) ve kolistin (%13,2) olmuştur.

“Sanford Guide to Antimicrobial Therapy” veri kaynağına göre değerlendirilen ilaçların 298'inin (%75,8) dozu böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun iken 95'inin (%24,2) dozu uygun bulunmamıştır. Dozu uygun olmayan antimikrobiyallerin %54,7'sinin dozu fazla iken, %45,3'ünün dozu eksik bulunmuştur. Değerlendirilen antimikrobiyallerin 197'si (%50,1) yoğun bakım ünitesinde, 196'sı (%49,9) ise hasta yoğun bakım ünitesine gelmeden önce diğer servislerde başlanmıştır. Yoğun bakımda başlanan antibakteriyel ilaçların 155'i (%93,4) etkeni tanımlamaya yönelik test gönderilerek, 11'i (%6,6) etkeni tanımlamaya yönelik test gönderilmeden başlanmıştır. Test gönderilerek başlanan antibakteriyel ilaçların 53'ünde (%34,2) test sonucu pozitif,

102'sinde (%65,8) negatif bulunmuştur. Antifungal ilaçların ise 23'ü (%74,2) test gönderilerek, 8'i (%25,8) test gönderilmeden başlanmıştır. Test gönderilerek başlanan antifungal ilaçların 12'sinde (%52,2) test sonucu pozitif, 11'inde (%47,8) negatif bulunmuştur.

Tablo 5. Değerlendirilen antimikrobiyal ilaç bilgileri

Değerlendirilen İlaçlar	n (%)
Antibakteriyel, n (%)	331 (%84,2)
Antifungal, n (%)	62 (%15,8)
Antibakteriyel	
Meropenem	73 (%18,6)
Vankomisin	70 (%17,8)
Kolistin	52 (%13,2)
Ko-trimaksazol	31 (%7,9)
Piperasilin/Tazobaktam	25 (%6,4)
Klaritromisin	15 (%3,8)
Diğerleri	65 (%16,5)
Antifungal	
Amfoterisin B	22 (%5,6)
Azoller	21 (%5,3)
Ekinokandinler	19 (%4,8)
Doz uygunluğu	
Dozu uygun olan	298 (%75,8)
Dozu uygun olmayan	95 (% 24,2)
Dozu uygun olmayan 3 ilaç	
Kolistin	22 (%23,1)
Vankomisin	18 (%18,9)
Meropenem	17 (%17,9)
Yoğun Bakımda Başlanan	197 (%50,1)
Yoğun Bakım Öncesinde Başlanan	196 (%49,9)

Tablo 6. Yoğun bakımda başlanan antimikrobiyaller için kültür bilgileri

İlaç Grubu	Antibakteriyel (n=166)	Antifungal (n=31)
Kültür Gönderilme Durumu		
Gönderilen	155 (%93,4)	23 (%74,2)
Gönderilmeyen	11 (%6,6)	8 (%25,8)
Kültür Sonucu		
Pozitif	53 (%34,2)	12 (%52,2)
Negatif	102 (%65,8)	11 (%47,8)

Tablo 7. En çok kullanılan 10 antimikrobiyalin tedavi süreleri

Antimikrobiyal, (n)	Tedavi Süresi (gün), ortanca (Q₁-Q₃)
Meropenem (73)	11,0 (6,0-18,0)
Vankomisin (70)	7,5 (5,0-12,0)
Kolistin (52)	8,5 (5,0-15,0)
Ko-trimaksazol (31)	9,0 (6,0-14,0)
Piperasilin/Tazobaktam (25)	7,0 (4,0-12,0)
Klaritromisin (15)	7,0 (5,0-10,0)
Amfoterisin B (22)	11,5 (5,0-33,0)
Flukonazol (12)	6,5 (4,0-10,0)
Fosfomisin (10)	12,0 (4,0-18,0)
Vorikonazol (8)	9,0 (5,0-16,0)

Hastaların kullandığı toplam ilaç sayısı ortancası 12 (7-18) olarak hesaplanmıştır. Antibakteriyel ve antifungal ilaçlar ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlere bakıldığında hastaların %74'ünün hem Uptodate hem Micromedex, %13'ünün sadece Uptodate, %1'inin sadece Micromedex veri tabanına göre en az 1 etkileşimi olup, %12'sinin ise her iki veri tabanında bilinen bir etkileşimi bulunmamıştır.

Uptodate veri tabanına göre toplamda 355 potansiyel etkileşim tespit edilmiş olup bunların 6'sı (%1,7) X düzeyinde (birlikte kullanımından kaçının), 145'i (%40,8) D düzeyinde (tedaviyi düzenlemeyi düşünün) ve 204'ü (%57,5) C düzeyinde (tedaviyi izleyin) bulunmuştur. Micromedex veri tabanına göre toplamda 269 etkileşim tespit edilmiş olup bunların 5'i (%1,8) kontrendike, 185'i (%68,8) majör, 79'u (%29,4) orta düzeydedir. Potansiyel etkileşim bilgilerine Tablo 8'de yer verilmiştir.

En sık karşılaşılan ilaç etkileşimleri kolistin ile vankomisin, amfoterisin b ile antihipertansif ilaçlar ve azol grubu antifungal ilaçlar ile fentanil arasında bulunmuştur. Sık karşılaşılan ilaç etkileşim çiftleri ve neden olabilecekleri potansiyel etkiler Tablo 9'da gösterilmiştir. Her iki veri tabanında kontrendike düzeyinde bulunan etkileşim çifti vorikonazol-rifampisin olmuştur. UpToDate ve Micromedex veri kaynaklarına göre kontrendike düzeyinde çıkan etkileşim çiftlerine Tablo 10 ve 11'de yer verilmiştir.

Tablo 8. İlaç etkileşimine yönelik bilgiler

Kullanılan Total İlaç Sayısı, ortanca	12 (7-18)
Veritabanlarına Göre Etkileşim Varlığı, n(%)	
UpToDate ve Micromedex	74 (%74)
Sadece UpToDate	13 (%13)
Sadece Micromedex	1 (%1)
Etkileşim Yok	12 (%12)
UpToDate Veri Tabanına Göre Etkileşimler, n(%)	355
X düzeyi	6 (%1,7)
D düzeyi	145 (%40,8)
C düzeyi	204 (%57,5)
Micromedex Veri Tabanına Göre Etkileşimler, n(%)	269
Kontrendike	5 (%1,8)
Majör	185 (%68,8)
Orta	79 (%29,4)

Tablo 9. En sık karşılaşılan 10 etkileşim çifti

İlaç Çifti	Sayı	Potansiyel Etki	UPT	MM
Kolistin-Vankomisin	37	Nefrotoksisite riski	D	-
Amfoterisin B-Antihipertansifler	25	Hipotansiyon riski	C	-
Azoller-Fentanil	23	Fentanil serum konsantrasyonu artışı	D	Majör
Kinolonlar-Steroid	17	Tendinit riskinde artış	C	Majör
Amfoterisin B-Steroid	15	Hipokalemi riskinde artış	C	-
Ambisom-Kolistin	13	Nefrotoksisite riskinde artış	D	-
Piperasilin/Tazobaktam-Vankomisin	12	Nefrotoksisite riskinde artış	C	Majör
Flukonazol-Pantoprazol	12	Pantoprazol serum konsantrasyonu artışı	-	Orta
Vorikonazol-Pantoprazol	11	Pantoprazol serum konsantrasyonu artışı	C	Orta
Klaritromisin-Fentanil	10	Fentanil serum konsantrasyonu artışı	D	Majör

UPT: UpToDate, MM: Micromedex

Tablo 10. UpToDate veri tabanına göre X düzeyindeki etkileşimler

İlaç Çifti	Potansiyel Etki	Micromedex'te Karşılığı
Vorikonazol-Rifampisin	Vorikonazole sistemik maruziyet azalır.	Kontrendike
Meropenem-Probenesid	Meropeneme sistemik maruziyet artar.	Orta
Klaritromisin-Amiodaron	QT aralığında uzama riski	Majör
Levofloksasin-Amiodaron	QT aralığında uzama riski	Majör
Linezolid-Metoklopramid	Hipertansif etki artışı	Majör

Tablo 11. Micromedex veri tabanına göre kontrendike düzeyindeki etkileşimler

İlaç Çifti	Potansiyel Etki	UpToDate'de Karşılığı
Vorikonazol-Rifampisin	Vorikonazole sistemik maruziyet azalır.	X
Flukonazol-Klaritromisin	Klaritromisine sistemik maruziyet artar ve QT aralığında uzama riski	C
Flukonazol-Amiadoron	Amiodarona sistemik maruziyet artar ve QT aralığında uzama riski	D
Flukonazol-Granisetron	QT aralığında uzama riski	B
Linezolid-Dobutamin	Hipertansif etki artışı	D

70 hasta vankomisin tedavisi almış olup 34'ü (%48,6) yoğun bakımda başlanmıştır. Yoğun bakımda başlanan vankomisin tedavileri içinde yükleme dozunun sadece 1 (%2,9) hastaya uygulandığı diğer hastalara ise uygulanmadığı gözlenmiştir. Kolistin tedavisi yoğun bakımda başlanan 32 hastadan 6'sına (%18,7) yükleme dozu verilmediği, 1 (%3,1) hastaya ise düşük dozda yükleme dozu verildiği tespit edilmiştir. Yükleme dozu gerektiren diğer antimikrobiyaller doğru ve eksiksiz bir şekilde hastalara uygulanmıştır.

Hastaların takip edildiği dönem içerisinde terapötik ilaç izlemi yapılabilen tek antimikrobiyal ilaç vankomisinidir. Vankomisin tedavisi alan 70 hastadan 40'ı (%57,1) için vankomisin kan düzeyi istemi yapıldığı gözlenmiştir. 1 hastanın istemi yapılmasına rağmen laboratuvar tarafından numune kabulü yapılmadığı için çalışılmamıştır.

Vankomisin tedavisi alan 39 hasta için toplamda 81 ilaç kan düzeyi izlemi yapıldığı tespit edilmiştir. Ancak kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmayan ve doğru örnekleme zamanına uyulmayan 8 hasta için toplamda 21 düzey değerlendirme dışında bırakılmıştır. Sonuçta 31 hastada toplam 60 düzey değerlendirilmiştir. 31 hastanın 21'inde (%67,7) vankomisin tedavisi aldığı süre boyunca böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Çalışmanın retrospektif doğası gereği ve hastaların birden fazla nefrotoksik ajan kullanımından dolayı vankomisin tedavisine bağlı gerçekleşen nefrotoksitenin tespiti yapılamamıştır.

Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılmış ve doğru zamanda örnek alınmış vankomisin vadi konsantrasyonlarının ortancası 22,3 mg/L (16,9-30,2) olarak bulunmuştur. 20 mg/L'nin üzerinde olan düzey sayısı 35 (%43,7) olarak tespit edilmiş olup ortancası 29,0 mg/L (25,0-38,1) olarak hesaplanmıştır.

Kullanılan ilaç sayısı arttıkça hem UpToDate ($\rho:0,574$; $p<0,001$) hem de Micromedex ($\rho:0,434$; $p<0,001$) veri tabanına göre ilaç etkileşim sayısı artmaktadır.

İlaç etkileşim sayısı ile APACHE II, SOFA 1,7 ve 14.gün arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilememiştir. Kullanılan total ilaç sayısı ile SOFA skoru 7. ve 14.gün arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmiştir (Sırasıyla $\rho:0,32/0,39$; $p<0,05$).

Çalışmamızda en az 1 antimikrobiyal dozu uygun olmayan hastalar (%50) ile tüm antimikrobiyallerin dozu uygun olan hastalar (%50) arasında APACHE II skoru, SOFA 1,7 ve 14.gün skorları ve yoğunbakım yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerine kabullerin ve uzun süreli kalışların başlıca nedenidir. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon prevelansını belirlemeye yönelik Avrupa’da geniş çaplı çalışmalar yapılmıştır (Vincent ve ark., 1995; Vincent ve ark., 2009; Vincent ve ark., 2020). En güncel olan, 2017 yılının verilerini derleyen EPIC III çalışmasının en çarpıcı bulgusu, enfeksiyon prevelansının ve buna bağlı ölüm oranının 30 yıl içinde çok az bir değişiklik göstermesidir. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu ise 2007 yılının verilerini değerlendiren EPIC II çalışmasında bildirilene benzer şekilde, enfeksiyonların prevelansına göre hâlâ yüksek oranda antibiyotik kullanımıdır. Hastaların sadece %54’ünün şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonu bulunmasına rağmen %70’i en az bir antibiyotik almaktadır. Antibiyotik kullanımının uygunluğu değerlendirilmemekle birlikte % 28’inin profilaktik, % 51’inin ampirik olarak reçetelendiği tespit edilmiştir (Vincent ve ark., 2020; Yin ve ark., 2020). Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde yüksek oranlarda kullanılan antibakteriyel ve antifungal ilaçların klinik eczacı tarafından doz uygunluğu, terapötik ilaç düzeyi izlemi, tedavi süresi ve ilaç-ilac etkileşimleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza retrospektif olarak, 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi’ne başvurmuş, en az 72 saat süreyle antibakteriyel ve/veya antifungal ilaç kullanan 18 yaş üzeri 100 hasta alınmıştır. Gebe ve emziren hastalar ile sadece profilaktik amaçla antimikrobiyal ilaç kullanan hastalar dışlanmıştır.

100 hasta için toplamda 393 antibakteriyel ve antifungal ilacın kullanımı değerlendirilmiştir. Bu ilaçların 331’i (%84,2) antibakteriyel, 62’si (%15,8) antifungal ilaçlardı. Çalışmamızda en sık kullanılan ilaçlar meropenem (%18,6), vankomisin (%17,8) ve kolistin (%13,2) olarak bulunmuştur. Güçlü ve arkadaşlarının, 2014 yılında Türk hastanelerinde antibiyotik tüketimini incelediği çok merkezli nokta prevelans

çalışma sonucuna göre, yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan antibiyotikler çalışmamıza benzer şekilde kolistin, karbapenemler ve piperasilin-tazobaktam olarak bulunmuştur (Güçlü ve ark., 2017).

Claus ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde toplamda 554 antimikrobiyal ilaç değerlendirmiş olup, %78,5'inin doğru dozda uygulandığını, %13,4'ünün yüksek dozda ve %8,1'inin ise düşük dozda uygulandığını tespit etmişlerdir (Claus ve ark., 2015). Çalışmamızda değerlendirilen antimikrobiyallerin 298'inin (%75,8) dozu uygun iken 52'sinin (%13,2) yüksek dozda ve 43'ünün (%10,9) düşük dozda uygulandığı gözlenmiş olup, Claus ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermektedir.

Değerlendirilen ilaçların %49,9'u hasta yoğun bakım ünitesine gelmeden önce diğer servislerde başladığı için doz uygunlukları yükleme dozundan bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Yoğun bakımda başlanan ve yükleme dozu gerektiren antimikrobiyallere bakıldığında vankomisin için çarpıcı bir sonuç tespit edilmiştir. Vankomisin tedavisi yoğun bakımda başlanan 34 hastadan sadece 1'ine (%2,9) yükleme dozu verildiği gözlenmiştir. Bunun bir sebebi ciddi olmayan enfeksiyonlar için vankomisin yükleme dozunun kaynaklarda belirtilmemesi olabilir. Alışlagelmiş reçeteleme davranışı yoğun bakım hastalarında yükleme dozunun uygulanmasının gözden kaçmasına neden olmuş olabilir. Tedavi başarısızlığı, antibiyotik direnci ve mortalite insidansını en aza indirmek için ve hedef serum vankomisin konsantrasyonlarına hızlı bir şekilde ulaşılmasını kolaylaştırmak için ciddi hastalarda vankomisin yükleme dozlarının uygulanması önerilmektedir (Reardon ve ark., 2015; Álvarez ve ark., 2016; Álvarez ve ark., 2017; Rybak ve ark., 2020). Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (ASHP), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (PIDS) ve Enfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneğinin (SIDP) 2020 yılında yayınladığı vankomisin terapötik ilaç izleme rehberinde MRSA enfeksiyonunda, kritik hastalarda, renal replasman tedavisi gereken hastalarda ve sürekli infüzyonla vankomisin tedavisi alan hastalarda yükleme dozunun önerildiğini belirtmişlerdir. Ancak bu yaklaşım büyük randomize klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlarla desteklenmese de ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde yükleme dozlarının uygulanabileceğini belirtmişlerdir (Rybak ve ark., 2020). Bir acil tıp klinik eczacısının, doktorların vankomisin yükleme dozu reçetelemesine etkisini belirlemeye yönelik yaptığı çalışmada, klinik eczacı müdahalesi sonrası uygun

vankomisin yükleme dozu reçetelerinde istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Ibarra JR, 2020). Klinik eczacılar ilaçların doğru dozda uygulanmasında ve yükleme dozlarına uyum konusunda hekimlere destek olabilirler.

Kolistin tedavisi yoğun bakımda başlanan 32 hastadan 6'sına (%18,7) yükleme dozu verilmediği, 1 (%3,1) hastaya ise düşük dozda verildiği tespit edilmiştir. Yükleme dozu gerektiren diğer antimikrobiyaller doğru ve eksiksiz bir şekilde hastalara uygulanmıştır.

Antimikrobiyallerin yüksek doz uygulanması ciddi yan etkilere neden olabilirken, düşük doz uygulanması ise tedavi başarısızlığına ve dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Kollef ve ark., 1999; Roberts ve ark., 2014). Çalışmamızda dozu uygun olmayan antimikrobiyallerin başında kolistin (%20,9), vankomisin (%17,1), meropenem (%16,2) gelmektedir. Kolistin tedavisinde doz uygunsuzluğunun başlıca nedeni diyaliz sonrası ek doz uygulanmaması olmuştur. Vankomisin tedavisinde doz uygunsuzluğunun nedenleri arasında özellikle fazla kilolu hastalarda gerçek vücut ağırlığına göre dozlama yapılmaması, böbrek fonksiyonuna göre uygun doz aralığının seçilmemesi olmuştur. Meropenemde de benzer şekilde böbrek fonksiyonuna göre daha yüksek dozlar verildiği tespit edilmiştir. Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların değişken farmakokinetiklerinden dolayı ilaç dozlamasının oldukça karmaşık bir konu olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda şuan ki mevcut rehberlere göre doz uygunluğunun değerlendirildiği ve yoğun bakım hastalarında antimikrobiyallerin dozlanmasına yönelik özel kılavuzlara ihtiyaç olduğunun altını çizmeliyiz.

Çalışmamızda kullandığı antimikrobiyallerin en az 1'inin dozu uygun olmayan hastalar (%50) ile kullandığı tüm antimikrobiyallerin dozu uygun olan hastalar (%50) arasında APACHE II skoru, SOFA 1,7 ve 14.gün skorları ve yoğunbakım yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Ancak literatürde antimikrobiyallerin uygun olmayan dozlarda verilmesinin sağlık maliyetleri, tedavi süresi ve hastanede kalış süresi üzerine olumsuz sonuçlara yol açtığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Jiang ve ark., 2013b; Ortega ve ark., 2013; Dalfino ve ark., 2014; Spoorenberg ve ark., 2014). Çalışmamızda hastaların birden fazla antimikrobiyal kullanımları söz konusu olduğundan birinin dozu uygun olmasa bile diğerlerinin doğru dozda verilmesi, hasta sayımızın görece az olması ve yoğun bakımda

antimikrobiyallerin doz optimizasyonları konusunda fikir birliğinin olmaması istatistiksel açıdan ilişki bulamamıza katkıda bulunmuş olabilir.

Kullanılan total ilaç sayısı ile SOFA skoru 7. ve 14.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Sırasıyla rho:0,32/0,39; $p<0,05$). Hastaların medikal durumları kötüleştikçe tedavileri için kullanılan ilaç sayısının artması beklenen bir durumdur ve analiz sonucumuzla uyumludur.

İlaçların 201'i (%50,5) hasta yoğun bakım ünitesine gelmeden önce diğer servislerde, 197'si (%49,5) ise yoğun bakım ünitesinde başlanmıştır. Tez çalışması antimikrobiyal kullanımı değerlendirmeye yönelik tasarlandığından, hastalardan antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kültür alınıp alınmadığının tespiti sadece yoğun bakımda başlanan antimikrobiyaller için araştırılmıştır. Çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz yoğun bakım ünitesinde, yatışı yapılan her hastanın ilk geldiğinde ve sonrasında klinik durumuna göre kültürleri alınır. Değerlendirmemizde antimikrobiyal ilaca başlamadan 72 saat öncesine kadar kültür alınıp alınmadığını araştırdık. Yoğun bakımda başlanan antibakteriyel ilaçların 155'i (%93,4) etkeni tanımlamaya yönelik test gönderilerek başlanmış olup yalnızca 53'ünde (%34,2) test sonucu pozitif bulunmuştur. Antifungal ilaçların ise 23'ü (%74,2) test gönderilerek başlanmış olup 12'sinde (%52,2) test sonucu pozitif bulunmuştur. Negatif-pozitiflik oranı hasta sayısı üzerinden değerlendirildiğinde 31 (%31) hastanın testi pozitif olarak tespit edilmiştir. Kan kültürünün pozitifleşmesine etki eden faktörler arasında; hastanın yaşı, cinsiyeti, komorbiditeleri, immünsupresif olması, antibiyotik tedavisi görmesi, hastanede yatması, yatış süresi, idrar sondası ve damar içi kateterinin olması yer alır. Aynı zamanda hastanın klinik özelliklerinin yanı sıra, alınan kanın miktarı, kandaki mikroorganizma konsantrasyonu ve kontaminasyon gibi faktörler de belirleyicidir. (Washington, 1975; Cockerill ve ark., 2004; Tabriz ve ark., 2004). Kan kültürü alınırken mikroorganizma izolasyonunu artıran bir diğer etken de kan kültürü seti sayısıdır. Bir set, bir aerobik ve bir anaerobik şişeden oluşur. Endikasyonlara göre değişmekle birlikte önerilen en az 2 set kan kültürünün alınmasıdır. Tek set kan kültürünün yeterli olmadığı belirtilmektedir (Doern ve ark., 2019). Bazen günlük pratik uygulamalarda bu bilgi göz ardı edilerek hastalardan tek set kan kültürü gönderilebilmektedir. Bu durum da kan kültürünün pozitifleşmesine engel olabilir.

Çalışmamızda kan kültürü pozitifliğinin düşük olmasına yukarıda sayılan durumlar katkıda bulunmuş olabilir.

YBÜ'deki hastalar, reçete edilen çok sayıda ilaç ve uygulanan ilaç rejimlerinin karmaşıklığı nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimleri açısından yüksek risk altındadır (Kane-Gill ve ark., 2012). Polifarmasinin etkileşime katkıda bulunan bir faktör olduğu konusunda literatürde genel bir fikir birliği vardır (Zheng ve ark., 2018). Kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaç etkileşim riski de artmaktadır (Janković ve ark., 2018). Hastaların kullandığı toplam ilaç sayısı ortancası 12 (min:7-max:18) olarak hesaplanmış olup çalışmamızda da kullanılan ilaç sayısı arttıkça hem UpToDate ($\rho:0,574$; $p<0,001$) hem de Micromedex ($\rho:0,434$; $p<0,001$) veri tabanına göre potansiyel ilaç etkileşim sayısı artmaktadır.

Hastanede yatan hastalarda ilaç etkileşimlerinin zararlı etkilerinin incelendiği bir meta-analizde, yoğun bakım ünitesi hastalarının % 67'sinin en az bir potansiyel ilaç etkileşimine maruz kaldığı tespit edilmiştir (Zheng ve ark., 2018). YBÜ hastalarında potansiyel ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği bir başka meta-analizde ise, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların % 58'inin en az bir potansiyel ilaç etkileşimine maruz kaldığı tespit edilmiş ve diğer meta-analizdeki orana kıyasla kendi çalışmalarında daha düşük bulmalarının sebebini analize dâhil ettikleri çalışma sayısının daha fazla olmasına bağlamışlardır (Fitzmaurice ve ark., 2019). Çalışmamızda ise hastaların %88'inin en az bir veri tabanına göre potansiyel ilaç etkileşimine maruz kaldıklarını tespit ettik. Yoğun bakımda antimikrobiyal ilaç kullanmayan hastaları çalışmamıza dâhil etmediğimiz için bu oranı göreceli olarak daha yüksek bulmuş olabiliriz.

Klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini saptamadaki başarılarını kıyaslamak amacıyla ilaç etkileşim veri tabanlarının kıyaslandığı birçok çalışma bulunmaktadır (Reis ve Cassiani, 2010; Kongsholm ve ark., 2015; Roblek ve ark., 2015). Bu çalışmaları inceleyen sistematik derlemede en yüksek güvenilirliğe sahip ilaç etkileşim veri tabanları olarak çalışmamızda kullandığımız Micromedex ve Lexi-Interact bulunmuştur (Roblek ve ark., 2015). (UpToDate ilaç etkileşim modülü Lexi-Interact veri tabanını kullanmaktadır). Etkileşim değerlendirilmesinde tıbbi müdahaleye gerek duyulmayan etkileşim düzeyleri dâhil edilmemiştir.

UpToDate veri tabanına göre 87 hastada (%87), toplamda 355 potansiyel etkileşim tespit edilmiş olup bunların 6'sı (%1,7) X düzeyinde (birlikte kullanımından kaçının), 145'i (%40,8) D düzeyinde (tedaviyi düzenlemeyi düşünün) ve 204'ü (%57,5) C düzeyinde (tedaviyi izleyin) bulunmuştur. Literatürde YBÜ'lerde sadece antimikrobiyal ilaçların etkileşimine odaklanan ve etkileşimin UpToDate veri tabanına göre belirlendiği çalışma bulunamamakla birlikte Abideen ve arkadaşlarının YBÜ'lerde tüm ilaç etkileşimlerini Lexi-Interact veri tabanına göre değerlendirdiği çalışmada, 65 hastada (%90,0) toplamda 222 etkileşim tespit edilmiş olup %7,2'si X, %35,6'sı D ve %57,2'si C düzeyinde bulunmuştur. Literatürde bu çalışma aynı zamanda YBÜ'lerinde etkileşim prevelansının en yüksek bulunduğu çalışmadır (Abideen ve ark., 2015). Ülkemizde 2013 yılında YBÜ'de potansiyel ilaç etkileşiminin prospektif ve gözlemsel olarak incelendiği çalışmada ise 46 (%45,5) hastada 173 etkileşim tespit edilmiş olup %6,4'ü X, %21,4'ü D ve %72,2'si C düzeyinde bulunmuştur (İdrizoğlu ve ark., 2016). Bu çalışmalarda X düzeyi etkileşim yüzdesinin daha yüksek bulunması, yoğun bakımlarda X düzeyi etkileşimlerin önemli bir kısmına antimikrobiyal dışı ilaç etkileşimlerinin katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Micromedex veri tabanına göre 75 hastada (%75), antimikrobiyal ilaçlarla toplamda 269 etkileşim tespit edilmiş olup bunların 5'i (%1,8) kontrendike, 185'i (%68,8) majör, 79'u (%29,4) orta düzeydedir. Kuşçu ve arkadaşlarının, hastanede yatan hastalarda antimikrobiyal ilaçlarla potansiyel etkileşimlerin belirlendiği çok merkezli nokta prevelans çalışmasında, Micromedex veri tabanına göre 97 hastada 153 potansiyel etkileşim tespit edilmiştir. Etkileşimlerin %3,2'si kontrendike, %39,9'u majör, %51,0'ı orta ve %5,9'u minör düzeyde bulunmuştur (Kuşçu ve ark., 2018). Bu veriler hem yoğun bakım hem genel servislerde yer alan hastalara aittir, dolayısı ile bizim çalışmamıza kıyasla majör etkileşim oranının daha düşük olması buna bağlanabilir. Kara ve arkadaşlarının, kritik hastalarda antibiyotiklerin diğer ilaçlarla etkileşimini incelediği çalışmada ise, Micromedex veri tabanına göre 62 hastada 42 etkileşim tespit edilmiş olup, %2,4'ü kontrendike, %66,7'si majör, %28,6'sı orta ve %2,4'ü minör düzeyinde bulunmuştur (Kara ve ark., 2019). Etkileşim düzeylerinin oranı çalışmamıza benzerlik göstermekle birlikte toplam etkileşim sayıları arasındaki büyük fark, çalışmada antifungal ilaçların değerlendirilmemesine ve hasta sayısı farklılığına bağlanabilir. Aynı zamanda bu durum antifungal ilaçların, gerek sitokrom enzimlerini

inhibe etmelerine gerek QT aralığını uzatmalarına bağlı olarak etkileşim potansiyellerinin oldukça yüksek olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda antimikrobiyal ilaçlar ile diğer ilaçlar arasında en az 1 veri tabanına göre toplamda 410 etkileşim tespit edilmiş olup 148'i farklı ilaç çiftlerinden oluşmaktadır. Çalışmamızda etkileşimlerin %62,4'ü (256/410) veritabanlarından en az biri tarafından majör düzeyde bulunmuştur. Etkileşimlerin yalnızca %27,3'ü (112/410) her iki veri tabanında benzer etkileşim düzeylerinde bulunmuştur. Smithburger ve arkadaşları, medikal yoğun bakım ünitesinde ilaç etkileşimlerini Lexi-Interact ve Micromedex veri tabanlarına göre değerlendirdikleri çalışmada en az bir veri tabanına göre majör düzeyde olan etkileşim oranını % 24.9 (114/457) olarak bulmuş olup her iki veri tabanı arasındaki etkileşim uyumunu ise %18,9 olarak tespit etmişlerdir (Smithburger ve ark., 2012). Çalışmamızdaki her iki veri tabanına göre etkileşim uyumu, Smithburger ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermekle birlikte majör düzeyde etkileşim oranı bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığa çalışmamızda sadece antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerini değerlendirmemiz ve hasta sayımızın daha az olması katkıda bulunmuş olabilir.

En az bir veri tabanına göre kontrendike olan etkileşim sayısı 9 olarak tespit edilmiş olup her iki veri tabanında kontrendike olan etkileşim sayısı 1'dir. Geriye kalan etkileşimler (8) ise veri tabanının bir diğeri tarafından majör (5), orta (2) ve minör (1) olarak tespit edilmiştir. Her iki veri tabanında vorikonazol ile rifampisin arasındaki etkileşim kontrendike düzeyinde bulunmuştur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, rifampisinin, vorikonazolün biyoyararlanımını %96 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan dolayı vorikonazolün üretici firma bilgisinde rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle kullanımı kontrendike olarak belirtilmiştir (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf, Erişim Tarihi: 15.06.2021). Bu iki ilacın beraber kullanımı söz konusu olduğunda etken *Aspergillus sp.* ise vorikonazol yerine amfoterisin b tedavisinin verilmesi düşünülebilir. Diğer etkenlerin söz konusu olduğu durumlarda hastanın klinik durumuna göre alternatif antifungallerin seçimi düşünülebilir. YBÜ'lerde bu ilaçların beraber kullanımından kaçınılmalı ve sağlık çalışanlarının bu konuda farkındalıklarının artırılması önem arz etmektedir.

Veri tabanı şiddet değerlendirmelerine göre klinik olarak önemli potansiyel etkileşimler, tüm etkileşimlerin %18,0'ını (74/410) oluşturmaktadır. Hem Micromedex hem de UpToDate tarafından majör veya kontrendike olarak sınıflandırılan etkileşimler klinik olarak önemli potansiyel etkileşim olarak tanımlanmıştır. Klinik olarak önemli etkileşimlerin başında % 41,9 oranında (31/74) güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan azol grubu antifungaller ve klaritromisin ile fentanil arasındaki etkileşim gelmektedir. Bu etkileşim sonucunda fentanilin serum konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak ölümcül solunum depresyonu da dâhil olmak üzere fentanilin etkileri uzayabilir. Mekanik ventilasyona bağlı hastalarda fentanilin sık kullanıldığı göz önüne alınırsa santral sinir sistemi depresyonuna bağlı olarak hastaların ventilatörden ayrılmaları (weaning) gecikebilir. Bu açıdan hastaların yakın takip altında tutulmaları ve uzamış ventilasyon öyküsü olan hastalarda bu etkileşimin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Gerekli görüldüğü durumlarda fentanilin dozu azaltılarak bu etkileşim yönetilebilir. Bir diğer klinik olarak önemli etkileşim %14,9 oranında (11/74) midazolam ile güçlü CYP3A4 inhibitörleri arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşim midazolamın serum konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak uzamış sedasyonla sonuçlanabilir. Reis ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde advers ilaç olaylarının %15,5'inin (21/135) ilaç etkileşimleri sonucu meydana geldiğini tespit etmişlerdir. İlaç etkileşimine bağlı advers ilaç reaksiyonlarının %42,9'unda, midazolam ve fentanilin hem kendi aralarında hem de güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan flukonazol ve klaritromisinle olan etkileşimleri sonucunda hastalarda aşırı sedasyon gözlemlendiğini belirtmişlerdir (Reis ve Cassiani, 2011). Midazolam ve fentanil, güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile beraber kullanıldığı süre içerisinde daha düşük dozlarda verilerek hastanın yanıtına göre dozun artırılması düşünülebilir. Bir diğer önemli nokta ise güçlü CYP3A4 inhibitörleri kesildikten sonra midazolam/fentanilin dozunun yeniden artırılması gerekebilir. Analjosedasyon açısından hastanın yakın takibi önem arz etmektedir. Bu ilaçların yoğun bakım ünitesinde sıklıkla kullanıldıkları göz önüne alındığında, yoğun bakım ünitesi çalışanları bu potansiyel etkileşim konusundaki farkındalıklarını artırarak daha dikkatli olmalıdırlar.

Majör olarak kabul edilen ilaç etkileşimleri değerlendirilirken iki veri tabanı arasında tutarsızlıklar olduğu gözlenmiştir. Majör etkileşimlerin %24,2'si (62/256) UpToDate veri tabanında tanımlanırken Micromedex veri tabanında tanımlanmamış

olup, %16,8'i (43/256) Micromedex veri tabanında tanımlanırken UpToDate veri tabanında tanımlanmamıştır. En yaygın etkileşim olarak tespit edilen kolistin-vankomisin etkileşim çifti UpToDate veri tabanında majör olarak kabul edilirken, Micromedex veri tabanında tanımlanmamış olması dikkat çekici bir bulgudur. Bu iki ajanın beraber kullanımı potansiyel olarak nefrotoksisiteyi artırabilir. Micromedex veri tabanı her ne kadar bu etkileşimi tanımlamamış olsa da literatürde vankomisin ve kolistin beraber kullanımının nefrotoksisiteyi artırdığına dair birçok çalışma yer almaktadır (Rattanaumpawan ve ark., 2011; Shields ve ark., 2017; Choe ve ark., 2019; Aitullina ve ark., 2020). Çalışmamızda bu potansiyel etkileşimi olan 37 hastanın 23'ünde (%62,2) böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Ancak hastaların eş zamanlı nefrotoksik ajanlar kullanması, öncesinde var olan böbrek fonksiyon bozukluğu gibi karıştırıcı faktörlerin olması nedeniyle etkileşime bağlı nefrotoksisite olup olmadığı net bir şekilde tespit edilememiştir. Bu iki ajanı beraber kullanan hastaların böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli eğer mümkünse vankomisin tedavisi yerine nefrotoksisite potansiyeli daha düşük olan linezolid, daptomisin gibi gram pozitif etkinliği olan ajanlar enfeksiyon bölgesinin özellikleri ve patojenin direnç paternleri göz önüne alınarak seçilebilir.(Linezolid kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında, daptomisin ise pnömonide tercih edilmez.)

Tüm etkileşimlere bakıldığında 47 etkileşim QT aralığının uzama potansiyeli ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkileşimlerden %61,7'si (29/47) Micromedex veri tabanında majör düzeyde olup UpToDate veri tabanına göre tanımlanmamış veya minör düzeyde bulunmuştur. UpToDate veri tabanı QT aralığını uzatma potansiyellerine göre ilaçları kategorilere ayırmıştır. Dolayısı ile etkileşime neden olan ilaçların QT aralığını uzatma potansiyellerine göre etkileşim düzeyi de değişmektedir. Micromedex veri tabanı ise ilaçları herhangi bir kategoriye ayırmadan QT aralığını uzatma potansiyeli olan 2 ilacın beraber kullanımında majör düzeyde uyarı vermektedir. Ayrıca literatürde ilaçları QT aralığını uzatma potansiyellerine göre sınıflandıran ve risk kategorisi atayan ayrıca bir veri tabanı bulunmaktadır. Bu veri tabanına göre ilaçlar QT aralığını uzatma potansiyellerine göre “bilinen risk”, “olası risk” ve “koşullu risk” şeklinde sınıflandırılır (<https://www.crediblemeds.org/>, Erişim Tarihi: 15.06.2021). Bu tip etkileşimler söz konusu olduğunda bu veri tabanından da yararlanılması klinisyenlere yardımcı olacaktır. Meid ve arkadaşları, yaşlı hastalarda QT aralığını uzatan ilaçların aditif

etkileşimlerini inceledikleri çalışmada böyle bir sınıflandırmanın yararlı olduğunu belirtmişlerdir (Meid ve ark., 2017). Bir etkileşimin veri tabanlarından birinde orta düzeyde sınıflandırılırken diğerinde tanımlanmamış olması o etkileşimin klinik anlamlılığının düşük olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda bu tip etkileşimler total etkileşimlerin %27,1'ini oluşturmaktadır. Bunlar arasında en yaygın 10 etkileşim arasında yer alan ilaç grupları da yer almaktadır. Antihipertansif ajanlar ve hipotansiyonla ilişkili olabilecek ilaçlar ile amfoterin B arasında hipotansiyonla sonuçlanabilecek potansiyel etkileşim bulunup hastanın kan basıncının izlemi tavsiye edilmektedir. Bu etkileşim Micromedex veri tabanında tanımlanmamışken UpToDate veri tabanında orta düzeyde belirtilmiştir. UpToDate veri tabanının bu etkileşime referans verdiği kaynaklar arasında ise bahsi geçen ilaçların üretici firma bilgisi bulunmaktadır. Bu bilgiyle birlikte yoğun bakım hastalarının hemodinamik açıdan sürekli gözlem altında tutulduğu ve hemodinamilerine etki eden birçok faktörün (yaş, hacim durumu, başlangıç kan basıncı, komorbiditeler) olduğu göz önüne alınırsa bu tip etkileşimin daha az anlamlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu grupta yer alan bir diğer etkileşim amfoterin B ile steroidler arasında yer almaktadır. Steroidler, amfoterisin B'nin hipokalemik etkisini artırabileceğinden hastanın serum potasyum değerinin ve kardiyak fonksiyonun yakından izlemi tavsiye edilmektedir. Bu etkileşim de Micromedex veri tabanında tanımlanmamış olup UpToDate veri tabanında orta düzeyde belirtilmiştir. Yoğun bakım hastalarında serum elektrolit takibi yakından yapılmakta olup özellikle amfoterisin B tedavisi sırasında ve gerekli durumlarda potasyum replasmanı yapılmasına dikkat edilmektedir. Bu tip etkileşimin meydana gelmesi durumunda yoğun bakım pratiğinde kolaylıkla yönetildiğini söyleyebiliriz. Bu 2 örnekten farklı olarak Micromedex veri tabanında orta düzeyinde tanımlanmış olup UpToDate veri tabanında tanımlanmamış olan etkileşim sayısı nispeten daha az olup en yaygını pantoprazol ve flukonazol arasındaki etkileşimdir. Micromedex veri tabanında CYP2C19 inhibitörü olan flukonazolun bu enzimin substratı olan pantoprazolun serum konsantrasyonunu artırabileceği belirtilmiştir. Referans olarak ise flukonazolün üretici firma bilgisi gösterilmiştir. Bu iki ilacın etkileşiminin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamış olup pantoprazolün üretici firma bilgisinde CYP2C19 inhibitörleri ile kullanımında, pantoprazolün yüksek dozları verildiğinde ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dozunun azaltılması düşünülebilir şeklinde bir uyarıya yer verilmiştir. Literatürde bu konuya yönelik net bir bilgi bulunmadığından yoğun

bakım koşullarındaki bir hastada stres ülseri profilaksisi için kullanılan pantoprazol dozunun değiştirilmesi konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

Saptanan tüm etkileşimlerin klinik olarak anlamlı olmadığı açıktır. Bu etkileşimlerin klinik anlamlılığı, eşzamanlı uygulanan ilaçlara ve hastanın klinik tablosuna bağlı olabilmektedir. Mevcut literatürde, ilaç etkileşimlerinden kaynaklanan veya nedensel olarak advers ilaç reaksiyonlarıyla ilişkilendirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır (Bertsche ve ark., 2010; Ray ve ark., 2010; Reis ve Cassiani, 2011; Armahizer ve ark., 2013). Fitzmaurice ve arkadaşlarının, YBÜ'deki ilaç etkileşimlerini değerlendirdiği meta-analizde, advers ilaç reaksiyonlarının %7 ile %44'ünün ilaç-ilâç etkileşimlerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu geniş aralık, advers ilaç reaksiyonlarına yol açan ilaç-ilâç etkileşimlerinin daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymuştur (Fitzmaurice ve ark., 2019). Reis ve arkadaşlarının YBÜ'de advers ilaç reaksiyonlarını incelediği çalışmaya göre, advers olaya yol açan ilaç grupları arasında antimikrobiyaller 2. sırada yer almaktadır. İlaç etkileşimine bağlı meydana gelen advers olaylara bakıldığında ise aşırı sedasyon, hipotansiyon ve akut böbrek hasarı başta gelmektedir (Reis ve Cassiani, 2011). Bizim çalışmamızdaki en yaygın potansiyel etkileşimlerin olası sonuçlarına bakıldığında antimikrobiyallerin aditif nefrotoksitesi, azollerin ve klaritromisinin, fentanil ve midazolamın metabolizasyonunu inhibe etmeleri sonucu aşırı sedasyon ve QT aralığında uzama olduğu görülmektedir. Çalışmamızda gerçekleşen advers reaksiyonlar karıştırıcı faktörlerin varlığı ve retrospektif olması nedeniyle tespit edilememiş olup potansiyel açıdan sonuçlara bakılırsa Reis ve arkadaşlarının çalışmasına benzerlik gösterebileceği görülmektedir.

Klinik Karar Destek Sistemleri (KKDS), potansiyel ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi yoluyla klinik olarak önemli etkileşimleri önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak potansiyel etkileşimlerin klinik anlamlılığı düşünüldüğünde, bu uyarıların fazlalığı klinik iş akışını bozabilir ve aynı zamanda uyarı yorgunluğuna neden olarak klinisyenleri uyarıyı geçersiz kılmaya sevk edebilir. Uyarı sistemlerinin klinik olarak anlamlı etkileşimi tespit etmede özgüllük ve hassasiyetlerinin düşüklüğü, net olmayan bilgi içeriği, klinik alaka eksikliği gibi nedenlerden dolayı uyarıların geçersiz kılınması genellikle uygun olabilmektedir. Ancak bu uyarılara karşı meydana gelen duyarsızlık klinik olarak önemli olan etkileşimlerin de gözden kaçmasına neden

olabilmektedir (Weingart ve ark., 2003; Van Der Sijs ve ark., 2006; Kane-Gill ve ark., 2017). Dahası, karar desteğine aşırı güvenmek, otomasyon yanlılığına neden olarak karar hatalarına yol açabilir (Lyell ve Coiera, 2017). Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (SCCM) tarafından sistematik bir incelemede uyarı yorgunluğunu yönetme stratejileri önerilmiştir. Bu stratejiler arasında, uyarıların ciddiyet ve klinik alaka düzeyine göre önceliklendirilmesi, hasta bakım ortamına özgü uyarılar geliştirilmesi ve son kullanıcı görüşünün dâhil edilmesi yer almaktadır (Kane-Gill ve ark., 2017). Ancak YBÜ'deki etkileşimlerin klinik önemini tam anlamıyla değerlendirmek için hâlâ daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Vankomisin tedavisi alan 70 hastadan 40'ı (%57,1) için vankomisin kan düzeyi istemi yapıldığı gözlenmiştir. 1 hastanın istemi yapılmasına rağmen laboratuvar tarafından numune kabulü yapılmadığı için çalışılmamıştır. 39 hasta için toplamda 81 kan düzeyi istemi yapılmıştır. Ancak ilaç kan düzeylerinin doğru yorumlanabilmesi için ilacın kanda kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması ve dozlamadan sonra belirli bir zaman aralığında kan örneğinin alınması gereklidir. 8 hastada bu hususlara dikkat edilmediği için toplamda 21 düzey değerlendirme dışında bırakılmıştır. Vankomisin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşan ve doğru zamanda örnek alınan 31 hastada toplam 60 düzey değerlendirilmiştir.

Vankomisin kan düzeyinin izleminde 2020 yılında yayınlanan rehberle vadi konsantrasyon yerine artık AUC izlemi tavsiye edilmektedir. İlerleyen kısımlarda güncelleme hakkında bilgi verilecektir. Tez çalışmasında 2019 yılındaki hastalar değerlendirildiği için vankomisin düzey yorumlamalarını güncelleme öncesi rehberle göre değerlendireceğiz (Rybak ve ark., 2009). Değerlendirmeye alınan vankomisin kan düzeylerinin ortancası 22,3 mg/L (16,9-30,2) olarak bulunmuş olup hastaların %67,7'sinde (21/31) vankomisin tedavisi aldığı süre boyunca böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Vankomisin kan düzeyi hedef konsantrasyonun üzerinde olan (>20 mg/L) 23 hastada toplam 35 düzey değerlendirilmiş olup ortancası 29,0 mg/L (25,0-38,1) olarak bulunmuştur. Bu hastaların ise %73,9'unda (17/23) böbrek fonksiyon bozukluğu vardı. Çalışmamızda hastaların vankomisinden farklı eş zamanlı nefrotoksik ajanlar kullanması, renal replasman tedavilerinin uygulanması gibi karıştırıcı faktörlerden dolayı vankomisin tedavisine bağlı gerçekleşen nefrotoksisitenin tespiti yapılamamıştır.

Yapılan son çalışmalara göre 15-20 mg/L vadi konsantrasyonlarında vankomisine bağlı akut böbrek hasarının arttığı bildirilmektedir (van Hal ve ark., 2013; Neely ve ark., 2018; Zasowski ve ark., 2018a; Bellos ve ark., 2020). Ancak çalışmamızda böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastaların vankomisin kan düzeylerine bakıldığında medyan değerinin 19,1 mg/L (14,8-30,3) olarak tespit edilmesi dikkat çekici bir bulgudur. Değerlendirdiğimiz düzeylerin kısıtlı sayıda olması ve 15-20 mg/L konsantrasyonunun akut böbrek hasarı gelişiminde yer alan risk faktörlerinden yalnızca biri olduğu düşünülürse bu konuda isabetli yorum yapabilmek için daha çok hasta verilerinin değerlendirilmesi gerekir. 11 hastada ise vankomisin tedavisinin bitirildiği gün içerisinde kan düzeyi gönderilmesi gereksiz sağlık harcaması olarak düşünülmüştür.

2020 yılında yayınlanan yeni rehberde ise artık ciddi MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin vadi düzeyi izlemi yerine AUC/MİK oranının izlemi tavsiye edilmektedir (Rybak ve ark., 2020). Önceki kılavuzlar, klinik uygulamada AUC'yi hesaplamadaki zorlukları göz önüne alarak, AUC/MİK oranı için bir belirteç olarak vadi konsantrasyonlarının izlenmesini önermiştir. Ancak yapılan son çalışmalar vadi düzeyinin AUC'yi tahmin etmede optimal marker olmadığını göstermiştir. Benzer vadi değerlerine sahip olan hastaların birbirinden çok farklı AUC değerlerinin olduğu bildirilmiştir (Mohr ve Murray, 2007; Patel ve ark., 2011; Pai ve ark., 2014). Aynı zamanda ciddi MRSA enfeksiyonları için önerilen 15-20 mg/L konsantrasyonları nefrotoksisiteyle ilişkili bulunmuş ve bu değerler çok yüksek AUC değerleriyle sonuçlanmıştır. Zasowski ve arkadaşlarının çalışmasına göre vadi düzeyinin 18,2 mg/L'nin üzerine çıkması nefrotoksisite riskini 3-4 kat artırmaktadır (Zasowski ve ark., 2018b). Önerilen yeni etkinlik hedefi AUC/MİK oranının 400-600 mg.h/L değerleri arasında tutulmasıdır. (Vankomisin MİK değerinin mikrodilüsyon yöntemine göre 1 mg/L olduğu varsayılır.). Bayesian yazılım programı veya birinci dereceden farmakokinetik denklemler kullanılarak AUC hesaplanması önerilmektedir. Ancak birinci dereceden farmakokinetik hesaplamaların en büyük sınırlaması; örnekleme dönemi sırasındaki AUC'yi yansıtmamasıdır. Örnekleme dönemi veya sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelirse, bu AUC hesaplaması doğru olmayacaktır. Dolayısıyla böbrek fonksiyonları stabil seyretmeyen hastalarda doğru sonuç elde edilemeyecektir (Rybak ve ark., 2020).

Tez çalışmasında antimikrobiyallerin kullanıldığı gün sayılarının ortancalarına bakıldığında ise 6,5-12,0 gün arasında kullanıldıklarını ve genel anlamda enfeksiyon tedavisinde önerilen süreye uyulduğu tespit edilmiştir.

Tez çalışmasında klinik eczacı tarafından değerlendirilen antibakteriyel ve antifungal ilaç profillerinde doz uygunsuzluğu, potansiyel ilaç etkileşimleri ve terapötik ilaç izleme hususlarında, yoğun iş temposunda birtakım gözden kaçan noktalar olduğu saptanmıştır. Değerlendirilen ilaçların %24,2'sinin dozunun böbrek ve karaciğer fonksiyonuna göre uygun olmadığı, vankomisin tedavilerinin büyük bir kısmında yükleme dozlarının uygulanmadığı tespit edilmiştir.

Kritik hastalık durumunda kaçınılmaz bir problem olan polifarmasi sonucunda hastaların %88'inde en az bir veri tabanına göre antibakteriyel ve antifungal ilaçlar ile kullanılan diğer ilaçlar arasında potansiyel etkileşim tespit edilmiştir. Tespit edilen tüm etkileşimlerin %62,4'ü en az bir veri tabanına göre majör düzeyde olup hasta tedavisi için potansiyel risk taşımaktadır. Bununla birlikte etkileşimlerin yalnızca %27,3'ü her iki veri tabanında benzer etkileşim düzeyinde bulunmuştur. Buna göre etkileşimlerin yalnızca bir veri tabanına göre değil bu konuda deneyimli klinik eczacının görüşü ve deneyimi dahilinde birden fazla veri tabanında kontrol edilmesi gerekir.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde ilaç doz uygunlukları, potansiyel ilaç etkileşimlerin saptanması ve yönetimi, terapötik ilaç izleminde dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda, klinik eczacının hekimler ile işbirliği yapması hastaların akılcı tedavi almalarına katkıda bulunur ve sağlık bakım hizmetinin kalitesini artırır. Aynı zamanda yoğun iş temposunda olan hekimlerin iş yükünü azaltır ve ilaçla ilişkili problemlerin saptanması ve yönetimi konusunda farkındalıklarını artırır.

6. KAYNAKLAR

Abideen S, Vivekanandan K, Mishra P. Assessment of prevalence of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in India. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(1):125–30

Adair C, Gorman S, Feron B, Byers L, Jones D, Goldsmith C, Moore J, Kerr J, Curran M, Hogg G. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med,* 1999;25(10):1072-6.

Aitullina A, Purviņa S, Krūmiņa A. Colistin co-administration with other nephrotoxins: experience of teaching hospital of Latvia. *Int J Clin Pharm,* 2020:1-9.

Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, MacLeod A. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol,* 2007;18(4):1292-8.

Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador R. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother,* 2017;61(8).

Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother,* 2016;60(5):2601-9.

Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care,* 2013;28(3):243-9.

Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T, Martone WJ. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med,* 1991;91(3b):86s-9s.

Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, Freitas R, Devezza N, Pimentel J. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram. *Crit Care,* 2014;18(6):654.

Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, Lipman J. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care,* 2011;15(3):R139.

Barzaghi A, Dell'Orto M, Rovelli A, Rizzari C, Colombini A, Uderzo C. Central venous catheter clots: incidence, clinical significance and catheter care in patients with hematologic malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*, 1995;12(3):243-50.

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*, 2012;380(9843):756-66.

Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure–toxicity meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2020.

Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, Walter-Sack I, Haefeli WE, Encke J. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med*, 2010;36(4):665-72.

Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014;79(1):77-84.

Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014;77:3-11.

Bonten MJM. Colonization pressure: a critical parameter in the epidemiology of antibiotic-resistant bacteria. *Crit Care*, 2012;16(4):142.

Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*, 2006;22(2):255-71.

Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2007;45(5):601-8.

Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S-E. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury—true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care*, 2013;17(3):R108.

Brink A, Richards G, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2009;33(5):432-6.

Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, Welte T. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother*, 2007;59(2):277-84.

Calderwood MS. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M, Navarro NC, Previgliano L, Rubatto NP, Benites MH, Estenssoro E. Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014;26(1):13-20.

Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo J, Bouza E, Capdevila J, De Cueto M, Domínguez M, Esteban J, Fernández-Hidalgo N, Sampedro MF. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*, 2018;42(1):5-36.

Choe J, Sohn YM, Jeong SH, Park HJ, Na SJ, Huh K, Suh GY, Jeon K. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Ther Adv Respir Dis*, 2019;13:1753466619885529.

Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*, 2009;37(7):2268-82.

Chu Y, Luo Y, Qu L, Zhao C, Jiang M. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance. *Pharm Biol*, 2016;54(12):2802-6.

Claus BOM, Colpaert K, Steurbaut K, De Turck F, Vogelaers DP, Robays H, Decruyenaere J. Role of an electronic antimicrobial alert system in intensive care in dosing errors and pharmacist workload. *Int J Clin Pharm*, 2015;37(2):387-94.

Cockerill FR, 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA, 2nd, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*, 2004;38(12):1724-30.

Cook AM, Arora S, Davis J, Pittman T. Augmented renal clearance of vancomycin and levetiracetam in a traumatic brain injury patient. *Neurocrit Care*, 2013;19(2):210-4.

Craven DE, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box. *Clin Infect Dis*, 2010;51(Suppl 1):S59-S66.

Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, Spandonaro F, Alato C. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg*, 2014;9(1):39.

De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loeff BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluitters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet A, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of

procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2016;16(7):819-27.

De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet*, 2002;41(14):1135-51.

De Waele J, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*, 2013;41(5):434-8.

Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*, 2005;28(6):529-45.

Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2009.

Di Giantomaso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest*, 2003;124(3):1053-9.

DiPiro JT. Urinary Tract Infections, In: Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV (eds), *Pharmacotherapy Handbook*, Ninth Edition, McGraw-Hill Education, New York, 2015: 490-99

Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, Garey KW, Rupp ME, Weinstein MP, Sexton DJ. Practical guidance for clinical microbiology laboratories: a comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev*, 2019;33(1):e00009-19.

Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*, 2013;41(12):1148-66.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2013;56(2):236-44.

Edwards DJ, Lalka D, Cerra F, Slaughter RL. Alpha1-acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma. *Clin Pharmacol Ther*, 1982;31(1):62-7.

Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, Mincey RB, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control*, 2007;35(5):290-301.

Edwardson S, Cairns C. Nosocomial infections in the ICU. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine*, 2019;20(1):14-8.

Estes R, Meduri G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med*, 1995;21(4):365-83.

European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019

Fekete T. Catheter-associated urinary tract infection in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*, 2006;333(7577):1044.

Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections—treatment. *Clin Infect Dis*, 2011;52(Suppl 6):S457-S66.

Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, Kane-Gill SL. Evaluation of potential drug–drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*, 2019;1-10.

Fleck A, Hawker F, Wallace P, Raines G, Trotter J, Ledingham IM, Calman K. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*, 1985;325(8432):781-4.

Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*, 2012;54(5):670-80.

Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*, 1997;11(2):479-96.

Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*, 2018;40(5):948-52.

Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients: a prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156(5):1647-55.

Gaynes R, Jacob JT. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*, 2000;284(18):2361-7.

Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008;52(3):813-21.

Goboova M, Kuzelova M, Fazekas T, Kissova V, Kakosova V, Salkovska L, editors. The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) in optimizing dosage regimens of gentamicin in patients with augmented renal clearance. *Int J Clin Pharm*; 2016;38:596

Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*, 2011;15(5):R206.

Gous A, Lipman J, Scribante J, Tshukutsoane S, Hon H, Pinder M, Mathivha R, Verhoef L, Stass H. Fluid shifts have no influence on ciprofloxacin pharmacokinetics in intensive care patients with intra-abdominal sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 2005;26(1):50-5.

Guclu E, Ogutlu A, Karabay O, Demirdal T, Erayman I, Hosoglu S, Turhan V, Erol S, Oztoprak N, Batirel A, Altay FA, Kaya G, Karahocagil M, Sozen H, Yildirim M, Kocak F, Teker B. Antibiotic consumption in Turkish hospitals; a multi-centre point prevalence study. *J Chemother*, 2017;29(1):19-24.

Guenezan J, Drugeon B, Marjanovic N, Mimoz O. Treatment of central line-associated bloodstream infections. *Crit Care*, 2018;22(1):303.

Gülçebi İdriz Oğlu M, Küçükibrahimoğlu E, Karaalp A, Sarıkaya Ö, Demirkapı M, Onat F, Gören MZ. Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turk J Med Sci*, 2016;46(3):812-9.

Hassan E, Ober JD. Predicted and measured aminoglycoside pharmacokinetic parameters in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1987;31(11):1855-8.

Hekimoğlu CH, Batır E, Yıldırım-Gözel E. “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2018”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019: 5-17.

Hekimoğlu CH, Batır E, Yıldırım-Gözel E. “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2019”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2020: 5-17

Hekimoğlu CH, Batır E, Yıldırım-Gözel E. “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2018”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2019: 11-12

Hekimoğlu CH, Batır E, Yıldırım-Gözel E. “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2019”, T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2020: 12-13

Henriksen JH, Kiszka-Kanowitz M, Bendtsen F. Review article: volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002;16 Suppl 5:12-23.

Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008;29(11):996-1011.

Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010;50(5):625-63.

Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 2008;36(5):309-32.

Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, 2006;10(3):R73.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf, Erişim Tarihi: 15.06.2021

Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ*, 2012;344.

Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, Merrill-Bell A, Nicholson M, Villaruel E. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. *Dynamics (Pembroke, Ont)*, 2002;13(1):17-20, 2-4; quiz 5-6.

Ibarra Jr F. Emergency medicine clinical pharmacist's impact on ordering of vancomycin loading doses. *Am J Emerg Med*, 2020;38(4):823-6.

Jamal J-A, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*, 2012;18(5):460-71.

Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 2018;43:1-6.

Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol*, 2002;22(4):320-4.

Jiang H, Tang RN, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013;32(9):1121-8.

Jiang S-P, Zhu Z-Y, Ma K-F, Zheng X, Lu X-Y. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis*, 2013;45(12):891-9.

Jones E, McMullin C, Hedges A, Lovering A, White L, Reeves D, MacGowan A. The pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin 400 mg 12 hourly in patients with severe sepsis: the effect of renal function and intra-abdominal disease. *J Antimicrob Chemother*, 1997;40(1):121-4.

Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*, 2010;51 Suppl 1:S81-7.

Joynt G, Lipman J, Gomersall C, Young R, Wong E, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*, 2001;47(4):421-9.

Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2013;3(10):e003912.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 2016;63(5):e61-e111.

Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2012;40(3):823.

Kane-Gill SL, O'Connor MF, Rothschild JM, Selby NM, McLean B, Bonafide CP, Cvach MM, Hu X, Konkani A, Pelter MM. Technologic Distractions (Part 1): summary of approaches to manage alert quantity with intent to reduce alert fatigue and suggestions for alert fatigue metrics. *Crit Care Med*, 2017;45(9):1481-8.

Kara E, Tecen-Yücel K, Özdemir N, İnkaya AÇ, Bayraktar-Ekincioğlu A, Demirkan K, Ünal S. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2019;28(6):404-9.

Kaye KS, Marchaim D, Smialowicz C, Bentley L. Suction regulators: a potential vector for hospital-acquired pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010;31(7):772-4.

Kimura AC, Calvet H, Higa JJ, Pitt H, Frank C, Padilla G, Arduino M, Vugia DJ. Outbreak of *Ralstonia pickettii* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2005;24(12):1099-103.

Klompas M. Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012;33(3):250-6.

Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*, 1999;115(2):462-74.

Kollef MH. Health care-associated pneumonia: perception versus reality. *Clin Infect Dis*, 2009;49(12):1875-7.

Kongsholm GG, Nielsen AKT, Damkier P. Drug interaction databases in medical literature: transparency of ownership, funding, classification algorithms, level of documentation, and staff qualifications. A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015;71(11):1397-402.

Korth-Bradley JM, Troy SM, Matschke K, Muralidharan G, Fruncillo RJ, Speth JL, Raible DG. Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*, 2012;52(9):1379-87.

Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017;36(11):1999-2006.

Kuscu F, Ulu A, Inal AS, Suntur BM, Aydemir H, Gul S, Ecemis K, Komur S, Kurtaran B, Kuscu OO. Potential drug–drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients: A multicenter point-prevalence study. *Med Sci Monit*, 2018;24:4240.

Kwong YD, Chen S, Bouajram R, Li F, Matthay MA, Mehta KM, Glidden DV, Liu KD. The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury. *PLoS One*, 2019;14(11):e0225601.

Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, Senol G, Willke A, Özgültekin A, Altin N. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003–2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2014;13(1):51.

Leone M, Garnier F, Avidan M, Martin C. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units. *Microbes Infect*, 2004;6(11):1026-32.

Leone M, Perrin A-S, Granier I, Visintini P, Blasco V, Antonini F, Albanèse J, Martin C. A randomized trial of catheter change and short course of antibiotics for asymptomatic bacteriuria in catheterized ICU patients. *Intensive Care Med*, 2007;33(4):726-9.

Levy MM, Macias WL, Vincent J-L, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*, 2005;33(10):2194-201.

Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care*, 2011;39(6):999-1000.

Lorente L, Jiménez A, Santana M, Iribarren JL, Jiménez JJ, Martín MM, Mora ML. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. *Crit Care Med*, 2007;35(10):2424-7.

Louria DB, Stiff DP, Bennett B. Disseminated moniliasis in the adult. *Medicine(Baltimore)*, 1962;41(4):307-38.

Lundgren IS, Zhou C, Malone FR, McAfee NG, Gantt S, Zerr DM. Central venous catheter repair is associated with an increased risk of bacteremia and central line-associated bloodstream infection in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*, 2012;31(4):337-40.

Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 2018;46(1):12-20.

Lyell D, Coiera E. Automation bias and verification complexity: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*, 2017;24(2):423-31.

Mahmoud SH, Shen C. Augmented renal clearance in critical illness: an important consideration in drug dosing. *Pharmaceutics*, 2017;9(3):36.

Maki DG. Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. *Am J Med*, 1981;70(3):719-32.

Marchaim D, Kaye K. Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021

Marik P. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care*, 1993;21(2):172-3.

Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, Pettis AM, Rupp ME, Sandora T, Maragakis LL, Yokoe DS. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014;35(7):753-71.

Martin JH, Fay MF, Udy A, Roberts J, Kirkpatrick C, Ungerer J, Lipman J. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population. *Intern Med J*, 2011;41(7):537-43.

Mayer J, Greene T, Howell J, Ying J, Rubin MA, Trick WE, Samore MH. Agreement in classifying bloodstream infections among multiple reviewers conducting surveillance. *Clin Infect Dis*, 2012;55(3):364-70.

McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy*, 1998;18(4):759-78.

Meid AD, von Medem A, Heider D, Adler J-B, Günster C, Seidling HM, Quinzler R, König H-H, Haefeli WE. Investigating the additive interaction of QT-prolonging drugs in older people using claims data. *Drug Saf*, 2017;40(2):133-44.

Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*, 2013;13(8):665-71.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2009;49(1):1-45.

Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med*, 1991;91(3b):197s-205s.

Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med*, 2000;132(5):391-402.

Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*, 2017;65(10):1757-62.

Minkutė R, Briedis V, Steponavičiūtė R, Vitkauskienė A, Mačiulaitis R. Augmented renal clearance—an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther*, 2013;38(6):462-7.

Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2007;44(12):1536-42.

Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. *Clin Drug Investig*, 2011;31(5):309-16.

Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J Trauma*, 1993;35(2):290-4; discussion 4-5

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control*, 2000;28(6):429-48.

Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, Schumitzky A, Yamada W, Jones B, Minejima E. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018;62(2).

Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 1994;33(suppl A):31-41.

Niemiec PW, Allo MD, Miller CF. Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patients in surgical intensive care. *Arch Surg*, 1987;122(2):207-12.

Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, Grandbastien B, Mathieu D, Delvallez-Roussel M, Durocher A. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J*, 2002;20(6):1483-9.

Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez J, Pitart C, Mensa J. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic catheter-acquired urinary tract infection in a single institution from 1991 to 2010. *J Infect*, 2013;67(4):282-7.

Ostrowsky BE, Whitener C, Bredenberg HK, Carson LA, Holt S, Hutwagner L, Arduino MJ, Jarvis WR. *Serratia marcescens* bacteremia traced to an infused narcotic. *N Engl J Med*, 2002;346(20):1529-37.

Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014;77:50-7.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2016;62(4):e1-e50.

Parienti JJ, du Cheyron D, Timsit JF, Traoré O, Kalfon P, Mimoz O, Mermel LA. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med*, 2012;40(5):1627-34.

Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis*, 2011;52(8):969-74.

Paw H, Shulman R. *Handbook of Drugs in Intensive Care An A-Z Guide*. (5.), Cambridge University Press, New York, 2013:252.

Pea F, Poz D, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Which reliable pharmacodynamic breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J Antimicrob Chemother*, 2006;58(2):380-6.

Pea F, Qual ED, Cusenza A, Brolo L, Baldassarre M, Furlanut M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Levofloxacin in Patients with Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Pharmacokinet*, 2003;42(6):589-98.

Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012;56(12):6343-8.

Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2007;46(12):997-1038.

Peng D, Li X, Liu P, Luo M, Chen S, Su K, Zhang Z, He Q, Qiu J, Li Y. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*, 2018;46(12):e81-e90.

Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*, 2008;71(1):17-22.

Pink Sheet. Pfizer Halts Pursuit Of Zyvox Indication Based On Mortality Signal. <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS048179/Pfizer-Halts-Pursuit-Of-Zyvox-Indication-Based-On-Mortality-Signal> (Erişim Tarihi: 14.06.2021).

Platt R, Polk BF, MURDOCK B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol*, 1986;124(6):977-85.

Raad, II, Baba M, Bodey GP. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis*, 1995;20(3):593-7.

Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect*, 2011;62(2):187-90.

Rawson J, Achord J. Shock liver. *South Med J*, 1985;78(12):1421-5.

Ray S, Pramanik J, Bhattacharyya M, Todi S. Prospective observational evaluation of incidences and implications of drug-drug interactions induced adverse drug reactions in critically ill patients. *Indian J Pharm Sci*, 2010;72(6):787.

Reardon J, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother*, 2015;49(5):557-65.

Reis AMM, Cassiani SHDB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011;67(6):625-32.

Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci*, 2010;32(6):822-8.

Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest*, 1991;100(2):439-44.

Reunes S, Rombaut V, Vogelaers D, Brusselaers N, Lizy C, Cankurtaran M, Labeau S, Petrovic M, Blot S. Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *Eur J Intern Med*, 2011;22(5):e39-44.

Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andreumont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, Galicier C, Veron M, Boisivon A, Bouvier AM, Ricome JC, Wolff MA, Pean Y, Berardi-Grassias L, Bourdain JL, Hautefort B, Laaban JP, Tillant D. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*, 1990;28(11):2520-5.

Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Lipman J, Bellomo R. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*, 2012;40(5):1523-8.

Roberts DM. The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011;12(12):2002-14.

Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*, 2014;14(6):498-509.

Roberts JA, Joynt GM, Choi GY, Gomersall CD, Lipman J. How to optimise antimicrobial prescriptions in the intensive care unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*, 2012;39(3):187-92.

Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care*, 2008;14(4):390-6.

Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care. *Clin Pharmacokinet*, 2006;45(8):755-73.

Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*, 2009;37(3):840-51.

Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*, 2013;52(1):1-8.

Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent J-L, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(6):2704-9.

Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015;71(2):131-42.

Rohwedder RW, Bergan T, Thorsteinsson SB, Scholl H. Transintestinal elimination of ciprofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1990;13(2):127-33.

Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, Leblebicioglu H, Fisher D, Álvarez-Moreno C, Khader IA. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*, 2012;40(5):396-407.

Rosenthal VD, Dwivedy A, Calderón MER, Esen S, Hernandez HT, Abouqal R, Medeiros EA, Espinoza TA, Kanj S, Gikas A. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *J Infect*, 2011;62(2):136-41.

Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, Balkhy H, Hu B, Alvarez-Moreno C, Medeiros EA. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control*, 2014;42(9):942-56.

Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am*, 2018;32(4):765-87.

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*, 2009;66(1):82-98.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*, 2020;77(11):835-64.

Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*, 2005;50(6):725-41.

Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2004;4(8):519-27.

Scheld W. Developments in the pathogenesis, diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia. *Surg Gynecol Obstet*, 1991;172:42-53.

Schwaber MJ, Carmeli Y. The effect of antimicrobial resistance on patient outcomes: importance of proper evaluation of appropriate therapy. *Crit Care*, 2009;13(1):106.

Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez M, Banderas-Bravo E, Olalla-Sánchez R, Lozano-Sáez R, Quesada-García G. Concordance in critical patients between the equations designed for the calculation of glomerular filtration rate and 24-hour creatinine clearance. *Med Intensiva*, 2010;34(5):294-302.

Sganga G, Siegel JH, Brown G, Coleman B, Wiles CE, Belzberg H, Wedel S, Placko R. Reprioritization of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis. *Arch Surg*, 1985;120(2):187-99.

Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, Kieserman J, Freedy H, Andrzejewski C, Bonilla H. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One*, 2017;12(3):e0173286.

Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care*, 2012;2(1):35.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315(8):801-10.

Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*, 2012;141(5):1327-36.

Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*, 2012;20(6):402-8.

Spadaro S, Berselli A, Fogagnolo A, Capuzzo M, Ragazzi R, Marangoni E, Bertacchini S, Volta CA. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiol*, 2015;15(1):95.

Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis*, 2014;58(2):164-9.

Stewart RB, Cooper JW. Polypharmacy in the aged. *Drugs Aging*, 1994;4(6):449-61.

Sürmelioglu N, Köseleci E, Kelleci B, Yalçın N, Ekinçioğlu AB, Demirkan K, İskit AT. Sürekli Renal Replasman Tedavisinde İlaç Kullanımı ve Doz Ayarlaması İçin

Kullanılan Elektronik İlaç Bilgi Kaynaklarının Karşılaştırılması. Yoğun Bakım Derg, 2018;9(1):7-11

Tabriz M, Riederer K, Baran Jr J, Khatib R. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines. Clin Microbiol Infect, 2004;10(7):624-7.

Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent J-L. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. Crit Care, 2010;14(4):1-9.

Taccone FS, Laterre P-F, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemacq P, Vincent J-L. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care, 2010;14(2):R53.

Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. J Urol, 2004;171(2):734-9.

Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. JAMA, 2000;283(12):1583-90.

Tambyah PA, Knasinski V, Maki DG. The direct costs of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in the era of managed care. Infect Control Hosp Epidemiol, 2002;23(1):27-31.

Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. Arch Intern Med, 2000;160(5):678-82.

Timsit J, L'Hériteau F, Lepape A, Francois A, Ruckly S, Venier A, Jarno P, Boussat S, Coignard B, Savey A. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. Intensive Care Med, 2012;38(10):1662-72.

Timsit J-F, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K, Lisboa T, Mermel L, Mimoz O, Parienti J-J. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. Intensive Care Med, 2018;44(6):742-59.

Tokars JJ, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. Ann Intern Med, 1999;131(5):340-7.

Trubiano JA, Padiglione AA. Nosocomial infections in the intensive care unit. Anaesth Intensive Care, 2015;16(12):598-602.

Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavisi Uzlaş Raporu 2018.

Udy AA, Morton FJ, Nguyen-Pham S, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, Dunlop R, Starr T, Boots RJ, Lipman J. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol*, 2013;14(1):250.

Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance. *Clin Pharmacokinet*, 2010;49(1):1-16.

Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*, 2011;7(9):539-43.

Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients. *Chest*, 2012;142(1):30-9.

Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*, 2011;139(5):1210-20.

Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*, 2010;65(8):1771-8.

Van Der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis*, 2001;1(3):165-74.

Van Der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*, 2006;13(2):138-47.

Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013;57(2):734-44.

Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*, 2011;27(1):19-34.

Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23(4):472-8.

Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine M-H, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*, 1995;274(8):639-44.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009;302(21):2323-9.

Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditjaningsih D. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*, 2020;323(15):1478-87.

Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, Dong W, Xing J, Dong Y. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015;71(1):107-15.

Washington JA, 2nd. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc*, 1975;50(2):91-8.

Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016;37(11):1288-301.

Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2020;41(1):1-18.

Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. *Arch Intern Med*, 2003;163(21):2625-31.

Wells M, Lipman J. Measurements of glomerular filtration in the intensive care unit are only a rough guide to renal function. *S Afr J Surg*, 1997;35(1):20-3.

Westphal J-F, Brogard J-M. Clinical pharmacokinetics of newer antibacterial agents in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, 1993;24(1):46-58.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*, 2004;39(3):309-17.

Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley D and Romero KA, www.CredibleMeds.org, QTdrugs List, [Erişim Tarihi: 15.06.2021], AZCERT, Inc. 1457 E. Desert Garden Dr., Tucson, AZ 85718

Yin M, Tambyah PA, Perencevich EN. Infection, Antibiotics, and Patient Outcomes in the Intensive Care Unit. *JAMA*, 2020;323(15):1451-2.

Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, Rybak MJ. Identification of vancomycin exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018;62(1).

Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, Rybak MJ. Identification of vancomycin exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018;62(1):e01684-17.

Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, Cars O, Craig WA, Andes D, Theuretzbacher U. Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(7):3067-74.

Zheng WY, Richardson L, Li L, Day R, Westbrook J, Baysari M. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018;74(1):15-27.

Zolfaghari PS, Wyncoll DL. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 2011;15(5):1-8.