

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VANKOMİSİNİN
TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ UYGUNLUĞUNUN KLİNİK
ECZACILIK YAKLAŞIMIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Sema DİNÇEL

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi

Eylül 2023
KAYSERİ

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

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE VANKOMİSİNİN
TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ UYGUNLUĞUNUN KLİNİK
ECZACILIK YAKLAŞIMIYLA DEĞERLENDİRİLMESİ

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi

Hazırlayan
Sema DİNÇEL

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Eylül 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Sema DİNÇEL

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisinin Terapötik İlaç İzlemi Uygunluğunun Klinik Eczacılık Yaklaşımıyla Değerlendirilmesi” adlı Eczacılıkta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Arş. Gör. Sema DİNÇEL

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT

KABUL VE ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT danışmanlığında Sema DİNÇEL tarafından hazırlanan “**Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisinin Terapötik İlaç İzlemi Uygunluğunun Klinik Eczacılık Yaklaşımıyla Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalında **Eczacılıkta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

...../...../2023

JÜRİ

İmza

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT
(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ
(Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı)

Üye: Prof. Dr. İlhami ÇELİK
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı)

ONAY

Bu tezin kabulü Uzmanlık Eğitimi Akademik Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2023

Prof. Dr. M. Betül AYCAN
Başkan (Dekan)

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde ve klinik eczacılık uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Eren DEMİRPOLAT' a,

Katkılarından dolayı Klinik Eczacılık Uzmanlık programı koordinatörümüz olan değerli hocam Prof. Dr. M. Betül AYCAN' a, teorik dersler ile eğitimime destek veren Sayın Prof. Dr. Yeşim AKTAŞ' a ve Prof. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ' ye,

Bu çalışmanın oluşturulmasında klinik tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Prof. Dr. Murat SUNGUR' a,

Tezimin istatistik verilerinin hesaplanmasında vermiş olduğu fikirler ve sağlamış olduğu yardımlarından ötürü, geç de olsa tanıştığımı çok sevdiğim Sayın Öğr. Gör. Dr. Merve BAŞOL GÖKSÜLÜK' e

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Arşivi personellerine,

Uzmanlık eğitimine birlikte başlayıp, bu yolculukta çok değerli anılar paylaştığım çalışma arkadaşım Arş. Gör. Nisa GÜNEŞ' e ve varlığını hep yanımda hissettiğim Arş. Gör. Yazal ÖZOĞUL' a,

Hayatım boyunca beni hep destekleyen ve yüreklendiren canım aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesinde Vankomisinin Terapötik İlaç İzlemi Uygunluğunun Klinik Eczacılık Yaklaşımıyla Değerlendirilmesi

Vankomisin, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaklaşık altmış yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, vankomisin kullanımı sıklıkla nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle kritik hastalarda, dağılım hacminde (Vd) artışlar ve buna bağlı olarak renal fonksiyonda değişiklikler (klirenste [CL] artış veya azalma) tanımlanmıştır. Vankomisin kritik hastalarda gözlenen farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) değişkenliği ve dar terapötik indeksi nedeniyle, klinik sonuçların iyileştirilmesi ve vankomisine bağlı nefrotoksitenin önlenmesi amacıyla terapötik ilaç izlemi (TDM) önerilmektedir. TDM ile kandaki vankomisin düzeyi belirli bir aralıkta tutularak, optimal bakterisidal etkinlik sağlanmakta ve sırasıyla düşük veya yüksek serum düzeyleri ile dirençli mikroorganizma veya nefrotoksisite gelişimi önlenmektedir. Vankomisin TDM'sine ilişkin mevcut kılavuzlar, MRSA enfeksiyonlarının tedavisi için en uygun FK/FD hedefinin, 400-600 mg.sa/L'lik konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki 24 saatlik alanın minimum inhibitör konsantrasyonuna oranı (EAA24/MİK) olduğunu bildirmektedir. Ancak bu bulguların spesifik hasta popülasyonlarına (örn. obezite, böbrek hastalığı, renal replasman tedavisi olan ve olmayan kritik hastalar), MRSA dışındaki Gram-pozitif patojenlere ve/veya bakteriyemi dışındaki farklı enfeksiyon bölgelerine veya tiplerine uygulanması konusundaki bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle, EAA kılavuzluğunda izleme mümkün olmadığında, çukur konsantrasyonları vankomisin optimal dozlama ve izlenmesi için önerilmektedir. Bu tez çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) intravenöz (IV) vankomisin alan hastalarda vankomisin çukur kılavuzlu TDM'sinin uygunluğunun ve klinik sonuçlara etkisinin klinik eczacılık yaklaşımıyla değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 1 Kasım 2020-1 Nisan 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye YBÜ'de IV vankomisin alan hastalarda retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya 137 hasta dahil edilmiştir. Hastaların toplamda %32,4'ünde vankomisin TDM'si için uygun zamanda kan örneği alınmamıştır. Hastalar vankomisin düzeyi aralıklarına (<10 µg/mL, 10-20 µg/mL ve >20 µg/mL) göre TDM uygunluğu açısından değerlendirildiğinde, uygun TDM'nin terapötik aralıkta (10-20 µg/ml) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p<0,001). Çalışmamızda vankomisine dirençli enterokok (VRE) gelişmesi, <10 µg/mL grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) ve mikrobiyolojik eradikasyon oranı en yüksek 10-20 µg/ml grubunda gözlenmiştir (p=0,001). Vankomisinle ilişkili nefrotoksisite, >20 µg/mL çukur düzeyleri ve 56 (31-79) ml/dk'nın altındaki eGFR değerleri ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla; p<0,001, p=0,043). Çalışmamızda da görüldüğü gibi uygun TDM yapılması, hedef çukur konsantrasyonlarına ulaşma olasılığını artırabilmekte ve klinik sonuçları etkilemektedir. Klinik eczacıların TDM yönetimine dahil edilmesi, uygun örneklem zamanı ve vankomisin düzeylerinin uygun yorumlanmasını sağlamak ve advers reaksiyonların gelişmesini engellemektedir.

Anahtar kelimeler: Vankomisin, TDM, uygunluk, çukur konsantrasyonu, klinik eczacı, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Evaluation of the Appropriateness of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in the Intensive Care Unit with a Clinical Pharmacy Approach

Vancomycin has been used for about more than sixty years in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). However, the use of vancomycin has often been associated with nephrotoxicity. Especially in critically ill patients, increases in the volume of distribution (Vd) and, accordingly, changes in renal function (increase or decrease in clearance [CL]) have been described. Due to the observed FK/FD variability and narrow therapeutic index of vancomycin in critically ill patients, TDM is recommended to improve clinical outcomes and prevent vancomycin-induced nephrotoxicity. By keeping the vancomycin level in the blood within a certain range with TDM, optimal bactericidal activity is achieved and the development of resistant microorganisms or nephrotoxicity can be prevented with low or high serum levels, respectively. Current guidelines for vancomycin TDM report that the optimal PK/FD target for the treatment of MRSA infections is an the ratio of the 24-hour area under the concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration (AUC₂₄/MIC) of 400-600 mg.h/L. However, information on the application of these findings to specific patient populations (eg, obesity, kidney disease, critically ill patients with and without renal replacement therapy), Gram-positive pathogens other than MRSA, and/or different sites or types of infection other than bacteremia is limited. Therefore, when AUC-guided monitoring is not possible, trough concentrations are recommended for optimal dosing and monitoring of vancomycin. In this thesis study, it was aimed to evaluate the suitability of vancomycin trough-guided TDM and its effect on clinical outcomes in patients receiving intravenous (IV) vancomycin in the intensive care unit (ICU) with a clinical pharmacy approach. The study was conducted retrospectively in patients receiving IV vancomycin in the Internal Medicine ICU of Erciyes University Faculty of Medicine Hospital between November 1, 2020 and April 1, 2022. The study included 137 patients. A total of 32.4% of the patients did not have a blood sample collected at the appropriate time for vancomycin TDM. When the patients were evaluated in terms of TDM appropriateness according to vancomycin level ranges (<10 µg/mL, 10-20 µg/mL and >20 µg/mL), it was found that the appropriate TDM was significantly higher in the therapeutic range (10-20 µg/mL) (p<0.001). In our study, the development of vancomycin-resistant enterococci (VRE) was significantly higher in the <10 µg/mL group (p<0.001) and the highest microbiological eradication rate was observed in the 10-20 µg/ml group (p=0.001). Vancomycin-related nephrotoxicity was associated with trough levels >20 µg/mL and eGFR values below 56 (31-79) ml/min (p<0.00, p=0.043, respectively). As seen in our study, performing appropriate TDM may increase the probability of achieving target trough concentrations and affect clinical outcomes. Involving clinical pharmacists in TDM management ensures appropriate sampling time and appropriate interpretation of vancomycin levels and prevents the development of adverse reactions.

Keywords: Vancomycin, TDM, appropriateness, trough concentration, clinical pharmacist, intensive care unit

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇ KAPAK	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Vankomisin Kimyasal Yapısı	5
2.2 Vankomisin Farmakodinamik Özellikleri	7
2.2.1 Vankomisin Etki Mekanizması	7
2.2.2 Vankomisin Etki Spektrumu	8
2.2.3 Vankomisin Klinik Kullanımı	9
2.2.4 Vankomisin Direnci	11
2.3 Vankomisin Farmakokinetik Özellikleri	19
2.4 Vankomisin Dozlama ve Uygulama Yaklaşımı	22
2.4.1 Şiddetli <i>S.aureus</i> Enfeksiyonunda Dozlama	23
2.4.2 Şiddetli Olmayan veya <i>S.aureus</i> Dışındaki Enfeksiyonlarda Dozlama	25
2.4.3 Özel Popülasyonlarda Doz Ayarlaması	26
2.4.4 Vankomisin Uygulama Yöntemi	28

2.5 Vankomisin Terapötik İlaç İzlemi	29
2.5.1 Bayesian Temelli EAA İzlemi	30
2.5.2 Birinci Dereceden Denklemlerle EAA İzlemi	31
2.5.3 Vankomisin Çukur İzlemi	33
2.6 Vankomisinin İstenmeyen Etkileri	34
2.6.1 İnfüzyon Reaksiyonu	34
2.6.2 Nefrotoksisite	35
2.6.3 Ototoksisite	38
2.7 İlaç-İlaç Etkileşimleri	38
2.7.1 İlaç Etkileşim Mekanizmaları	39
2.7.2 İlaç-ilaç Etkileşimlerinin Tespiti	40
2.8 Vankomisin Terapötik İlaç İzlemi Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü ...	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	50
4.1. Vankomisin TDM Uygunluğunun Değerlendirilmesi	55
4.2. Vankomisin Düzey Aralıklarının Klinik Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması	57
4.3. Vankomisin Dozaj Rejimi Uygunluğunun Değerlendirilmesi	58
4.4. Vankomisinle İlişkili Nefrotoksisitenin Değerlendirilmesi	59
4.5. Hastalarda İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi	63
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	91
7. KAYNAKLAR	92
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı
ADE	: Advers ilaç olayları
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKIN	: Akut böbrek hasarı ağı (AKI Network)
APACHE II	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
ARC	: Artırılmış renal klirens
ASHP	: Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği
BUN	: Kan üre azotu
CDC	: Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri
<i>C. difficile</i>	: <i>Clostridioides difficile</i>
CI	: Sürekli infüzyon
CL	: İlaç klirensi (Clearance)
CLSI	: The Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
CrCl	: Kreatinin klirensi (Creatinine clearance)
CRP	: C-Reaktif Protein
Cmax	: Pik konsantrasyonu
Cmin	: Çukur konsantrasyonu
Css	: Kararlı durum serum konsantrasyonu
CYP450	: Sitokrom P-450
dk	: Dakika
DRESS	: Eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Eğri altında kalan alan
EAA24	: 24 saatlik zaman-konsantrasyon eğrisi altındaki alan
EAA/MİK	: EAA'nın minimum inhibitör konsantrasyona oranı
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
<i>E. faecium</i>	: <i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. faecalis</i>	: <i>Enterococcus faecalis</i>

FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FK/FD	: Farmakokinetik/Farmakodinamik
g	: Gram
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular filtration rate)
HD	: Hemodiyaliz
hVISA	: Heterojen orta düzeyde duyarlı <i>S. aureus</i>
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IV	: İntravenöz
Kg	: Kilogram
L	: Litre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	: Metisiline dirençli <i>S. epidermidis</i>
MSSA	: Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NAG	: N-asetilglukozamin
NAM	: N-asetilmuramik asit
PIRRT	: Uzun süreli aralıklı renal replasman tedavisi
pH	: Potansiye Hidrojen
pİİE	: Potansiyel ilaç-ilâç etkileşimi
RIFLE	: Risk-İnjury-Failure-Loss-ESRD (Risk-Hasar-Yetmezlik-Kayıp-Son dönem böbrek hastalığı)
RRT	: Renal replasman tedavisi
sa	: Saat
Scr	: Serum kreatinin düzeyi
SIC	: Stockley's Interaction Checker
SIDP	: Enfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneği
SLED	: Yavaş-düşük verimli diyaliz
SRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	: <i>S. pneumoniae</i>
<i>S. orientalis</i>	: <i>Streptomyces orientalis</i>
TDM	: Terapötik ilaç izlemi (Therapeutic drug monitoring)

µg	: Mikrogram
Vd	: Dağılım Hacmi
VIN	: Vankomisinle ilişkili nefrotoksisite
VISA	: Vankomisine orta duyarlı <i>S. aureus</i>
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
VRSA	: Vankomisine dirençli <i>S. aureus</i>
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi



TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Vankomisin EUCAST ve CLSI'ye göre hesaplanmış MİK değerleri.....	8
Tablo 2.2. Renal fonksiyona göre önerilen vankomisin idame dozları	26
Tablo 2.3. Hemodiyaliz hastalarında önerilen vankomisin yükleme ve idame dozları.....	27
Tablo 2.4. Stockley's Interaction Checker veri tabanındaki uyarı türleri.....	42
Tablo 3.1. pİİE'lerin veri tabanlarına göre sınıflandırılması.....	48
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	50
Tablo 4.2. Hastaların yatış endikasyonlarının dağılımı.....	51
Tablo 4.3. ATC kodlarına göre eş zamanlı kullanılan ilaç sınıfları.....	52
Tablo 4.4. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı.....	52
Tablo 4.5. Hastaların enfeksiyon tipi, tedavi türü, gram pozitif bakteriler ve eş zamanlı gram negatif enfeksiyon açısından dağılımı.....	53
Tablo 4.6. Eş zamanlı kullanılan antimikrobiyaller.....	54
Tablo 4.7. Hastalarda vankomisin TDM ile ilgili bilgiler.....	54
Tablo 4.8. Vankomisin kan örneklerinin alınma zamanı.....	55
Tablo 4.9. Örnek alma zamanlamasının vankomisin düzeylerine ve klinik eylemlere etkisi.....	55
Tablo 4.10. Vankomisin TDM uygunluğunun düzey aralıklarına göre değerlendirilmesi.....	56
Tablo 4.11. Vankomisin düzey aralıklarının klinik sonuçlar açısından karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.12. Vankomisin dozaj rejimi uygunluğunun değerlendirilmesi	59
Tablo 4.13. Nefrotoksisite açısından demografik verilerin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.14. Vankomisin nefrotoksisitesine göre enfeksiyon tanısı ve komorbiditelerin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.15. Vankomisin nefrotoksisitesine göre laboratuvar bulgularının ve vankomisin ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.16. Tüm gruplarda eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar.....	62

Tablo 4.17. Vankomisin nefrotoksitesine göre 30 günlük mortalite, APACHE II Skoru, YBÜ yatış süresi ve hastane kalış süresinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.18. Her iki veri tabanında en yaygın görülen 20 pİİE.....	64
Tablo 4.19. Veri tabanlarına göre en sık karşılaşılan pİİE ve potansiyel sonuçlar....	65
Tablo 4.20. Micromedex ve Stockley's Interaction Checker'da vankomisin ile gözlenen ilaç etkileşimleri.....	66
Şekil 2.1. Vankomisinin kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.2. Vankomisinin etki mekanizması.....	7
Şekil 2.3. vanA aracılı vankomisin direncinin moleküler mekanizmaları.....	14
Şekil 2.4. İki kompartmanlı farmakokinetik modelin şematik gösterimi.....	20
Şekil 2.5. FK denklemler kullanılarak elde edilen vankomisin EAA'sı.....	32
Şekil 4.1. En sık etkileşim görülen ilaçlar.....	63
Şekil 4.2. En sık görülen ilaç-ilac etkileşimleri.....	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Terapötik ilaç izlemi (TDM), kandaki ilaç konsantrasyonlarını terapötik aralıkta tutarak seçilen ilaçların yan etkilerini en aza indirmek ve terapötik etkiyi optimize etmek için geliştirilmiştir. TDM temel olarak dar terapötik aralıklı ilaçları, belirgin farmakokinetik değişkenliği olan ilaçları, hedef konsantrasyonlarının izlenmesi zor olan ve ciddi advers etkilere neden olan ilaçları izlemek için kullanılmaktadır (Buclin ve ark., 2020; Kang ve Lee, 2009). Kritik hastalarda çoğunlukla antienfektif ilaçların uygun doz seçimi için TDM önerilmektedir. TDM hedef aralıktaki bir ilaç konsantrasyonuna veya belirli bir farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) hedefe ulaşmak için ölçülen bir veya daha fazla ilaç konsantrasyonuna dayalı olarak bireysel hasta dozunun optimize edilmesini sağlamaktadır (Kim ve ark., 2022).

TDM yaklaşımı, etkinliği artırmak ve toksisiteyi azaltmak amacıyla aminoglikozidler ve glikopeptidler gibi antibiyotikler için klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, TDM'nin diğer antibiyotiklere yeterli maruziyeti sağlayarak etkinliği artırmak için de kullanılabileceği ortaya çıkmıştır. Ancak beta-laktamlar ve florokinolonların TDM'si sadece belirli vakalarda ve sınırlı sayıda hastanede uygulanmaktadır. Bunun nedeni, bu antibiyotiklerin terapötik ilaç konsantrasyonu (serbest fraksiyon dahil) hedeflerinin belirsiz olması, klinik sonuç çalışmalarının olmaması ve konsantrasyon verilerini analiz edecek hastane altyapısının bulunmamasıdır (Bostancı ve ark., 2022; Koch ve ark., 2022). Daha seyrek ölçülen ilaçlar için (örn. vorikonazol), yavaş terapötik yanıt gösteren hastalarda ve direnç veya toksisite geliştiğinden şüphelenilen hastalarda TDM önerilmektedir (Kim ve ark., 2022).

Vankomisin hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil olmak üzere gram-pozitif

enfeksiyonların, tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir glikopeptid antibiyotiktir. Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz, vankomisin TDM'sinin hastalarda etkinlik oranını önemli ölçüde artırdığı ve nefrotoksisite oranını azalttığı sonucuna varmıştır (Ye ve ark., 2013). Cardile ve ark. (2015), tarafından yapılan bir çalışmada, vankomisinin TDM'sinin daha hızlı hedef konsantrasyona ulaşma, hastaneden daha hızlı taburcu olma, klinik stabilite ve daha kısa vankomisin kürleri ile sonuçlandığı bulunmuştur.

Yakın zamanda gözden geçirilmiş fikir birliği kılavuzları vankomisinin hedef konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanın minimum inhibitör konsantrasyona oranının (EAA/MİK) ≥ 400 mg.sa/L olması durumunda bakterisidal aktiviteye ulaşabileceğini göstermiştir (Rybak ve ark., 2020). EAA/MİK, vankomisine klinik ve bakteriyel yanıtla ilişkili en iyi FK/KD parametre olarak kabul edilse de klinikte belirlenmesinin görece pratik olmaması nedeniyle hala yaygın olarak kullanılmamaktadır (Pai ve ark., 2014). EAA kılavuzlu izlemenin mümkün olmadığı durumda, çukur konsantrasyonlar EAA'nın bir temsili olarak tercih edilmektedir (Koch ve ark., 2022).

TDM verilerinin vankomisin doz önerilerine rehberlik edecek şekilde yorumlanmasını sağlamak için uygun zamanda örnek alma, doğru saklama ve taşıma, doğru laboratuvar analizi ve ilgili verilerin raporlanmasına ilişkin yeterli dokümantasyon gereklidir. Sonuç olarak, hastanın klinik bağlamındaki TDM verileri ve bunların tedaviye yanıtları vankomisin tedavisine rehberlik etmektedir (Reuter ve ark., 2022).

Vankomisinin düşük dozda verilmesi antimikrobiyal dirence ve tedavinin başarısız olmasına katkıda bulunabilirken, aşırı dozda nefrotoksisite ve ototoksisiteye yol açmaktadır. Yüksek serum vankomisin konsantrasyonları ile ilişkili olan akut böbrek hasarı (ABH), vankomisinin bilinen önemli bir yan etkisidir. Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (ASHP), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Enfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneği (SIDP)'nin vankomisin terapötik izleme kılavuzları, dirençli suşların gelişmesini önlemek için vankomisin çukur konsantrasyonlarının ≥ 10 mg/L olmasını ve klinik sonuçları iyileştirmek için komplike ve şiddetli enfeksiyonlarda (sepsis, pnömoni, menenjit, osteomyelit ve

endokardit) 15-20 mg/L, şiddetli olmayan enfeksiyonlarda 10-15 mg/L hedef serum vankomisin çukur konsantrasyonlarını önermektedir (Liu ve ark., 2011; Rhodes ve ark., 2017; Rybak., 2009).

Kritik hastalar sıklıkla çoklu organ yetmezliği veya çeşitli komplikasyonlara sahip olması nedeniyle çoklu ilaç tedavisi almaktadır. Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) ilaç tedavileri, geniş bir ilaç yelpazesi, karmaşık uygulama yöntemleri ve hastalar arasındaki önemli bireysel farklılıklar nedeniyle karmaşıktır ve hastaların gereksiz ilaç alma ve ilacı bırakma riski daha yüksektir. Bu nedenle ilaç hataları yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen tıbbi hatalardan biridir. Disiplinler arası bir ekibin parçası olarak bir klinik eczacının varlığı; advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesi, ilaç hatalarının sayısında azalma, ilaç uyumunda iyileşme ve hastanede kalış süresinin kısılması ile ilişkilendirilmiştir (Yin ve ark., 2023).

İlaç kan düzeyi izleminde sıkça yapılan hatalar, örnek almanın yanlış zamanlamasından kaynaklanmaktadır. Yanlış örnekleme zamanı olarak vankomisin düzeylerini kararlı duruma ulaşmadan önce almak, bunların zaman açısından kritik düzeyler olduğunu belirtmemek (rastgele zamanlarda alınan düzeyler) ve hemşirelerin bir sonraki dozdan bir saatten daha uzun süre önce örnek alması yer almaktadır. Bu hatalar sıklıkla serum vankomisin düzeylerinin yorumlanmasında güçlüklerle yol açar ve bu da algılanan yüksek serum çukur vankomisin düzeyleri nedeniyle dozların gereksiz yere kesilmesi gibi vankomisin rejimlerinde uygun olmayan değişikliklerle sonuçlanabilir. Düzeyler yanlış istendiğinde veya yanlış alındığında ve ek serum ilaç düzeylerine ihtiyaç duyulduğunda gereksiz maliyetler ortaya çıkmaktadır (Traugott ve ark., 2011).

TDM multidisipliner bir işlemdir. Klinik eczacılar, yoğun bakım ekibinin bir parçası olarak vankomisin TDM'si için uygun zamanda örnek alınmasını ve uygun doz ayarlaması yapılmasını önemli ölçüde artırabilir. Ayrıca vankomisin dozlaması, TDM ve kılavuzların uygulanması hakkında eğitim de dahil olmak üzere çok yönlü müdahalelerle hasta sonuçları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir (Firman ve ark., 2022).

Bu tez çalışmasının amacı YBÜ’de intravenöz (IV) vankomisin alan hastalarda vankomisin çukur kılavuzlu TDM'nin uygunluğunu ve klinik sonuçlara etkisini retrospektif olarak klinik eczacılık yaklaşımıyla değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

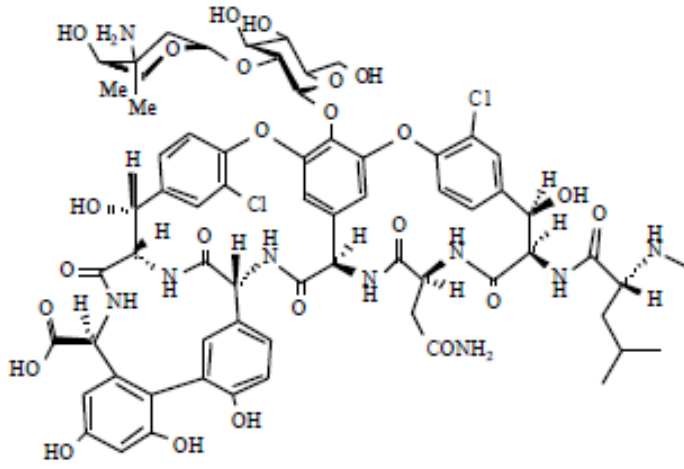
Antimikrobiyal direnç dünya çapında artan bir sorundur; bu nedenle, yeni antibiyotikleri geliştirme çalışmaları gereklidir. Dirençli bakterilerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmek için “eski” antibakteriyel ajanlardan biri olan vankomisin halen uygulanmaktadır. Vankomisin, başta metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olmak üzere çoklu ilaca dirençli gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir glikopeptid antibiyotiktir (Levine, 2006).

2.1 Vankomisin Kimyasal Yapısı

Vankomisin, 1956'da organik kimyager olan Dr. E. C. Kornfield'a Borneo'dan gönderilen bir toprak örneğinden *Streptomyces orientalis* (*S. orientalis*) 'in izole edilmesiyle (şimdi *Nocardia orientalis* olarak tanımlanmaktadır) keşfedilmiştir. *S. orientalis* tarafından üretilen ve penisiline dirençli stafilokoklar da dahil olmak üzere gram pozitif organizmaların çoğuna karşı aktiviteye sahip olan antimikrobiyal bileşiğe (05865), “*vanquish*” kelimesinden türetilen “vankomisin” jenerik adı verilmiştir. Vankomisinin en eski müstahzarları koyu kahverengi görünümünden dolayı “Mississippi çamuru” olarak adlandırılmıştır. Ancak klinik deneylere başlanmadan önce bileşiğe kahverengi rengi veren tüm safsızlıklardan arındırılmıştır. Vankomisin 1958'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Levine, 2006; Moellering, 1994).

Karbonhidrat ve peptit içeriğine sahip vankomisin, bir glikopeptid antibiyotik olarak sınıflandırılmaktadır ve bu sınıfın ilk üyesidir. Molekül ağırlığı 1.448 daltondur. Vankomisinin yapısı, iki β -hidroksiklorotirozin birimi, üç süstitüe fenilglisin

sistemi, N-metillösün ve aspartik asit amidin yedi üyeli bir peptit zincirinden oluşmaktadır. İki eter bağı ve bir karbon-karbon bağı, peptit zincirindeki sübstitüentleri üç büyük halka oluşturmak üzere birleştirmektedir. Fenilglisin birimlerinden biri, glikoz ve vankosaminden oluşan bir disakkarit taşır ancak disakkarit trisiklik yapının bir parçası değildir (Şekil 2.1) (Nagarajan, 1993; Pfeiffer, 1981).



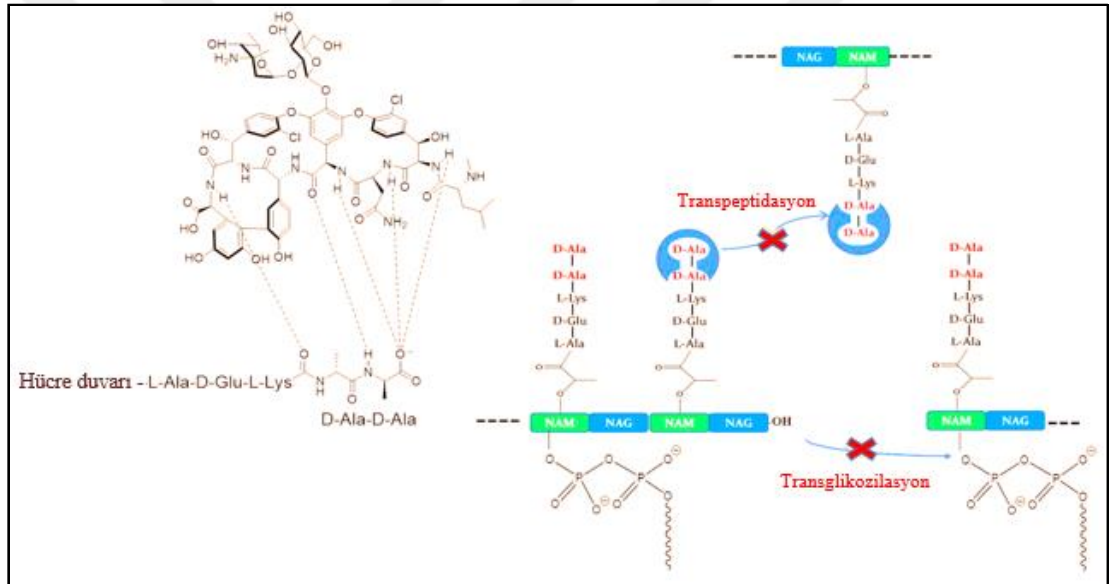
Şekil 2.1. Vankomisinin kimyasal yapısı (Malabarba ve Ciabatti, 2001)

Vankomisin hidroklorür, IV uygulama için beyaz, kokusuz bir toz halinde mevcuttur. Parenteral form ayrıca *C. difficile* (*Clostridioides difficile*; eski adıyla *Clostridium difficile*) kolitinin tedavisi için oral olarak uygulanabilmektedir (Biondi ve ark., 2016). Vankomisin sulandırma pH'ında (pH 4) çok çözünür. pH arttıkça, vankomisin çözünürlüğü hızla azalır ve moleküler yükün sıfır olduğu nötrde minimumdur. Vankomisin alkali solüsyonda çözünür ancak kararsızdır. Bir karboksil, iki amino ve üç fenolik grup ile vankomisin, farklı pH ve bileşime sahip çözeltilerde çeşitli iyonik etkileşimlere maruz kalır. Vankomisin farklı pH değerlerinde çözünmeyen tuzlarının oluşumu nedeniyle geçimli olduğu bilinmeyen maddelerle karıştırılmasından kaçınılmalıdır (Pfeiffer, 1981).

2.2 Vankomisinin Farmakodinamik Özellikleri

2.2.1 Vankomisin Etki Mekanizması

Vankomisin, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Bakteriye hücre duvarı, uzun N-asetilmuramik asit (NAM) ve N-asetilglukozamin (NAG) polimerlerinden oluşan oldukça çapraz bağlı bir yapıya sahip sert bir peptidoglikan tabakası içerir. Vankomisin, peptidoglikanın D-Alanil-D-Alanin (D-Ala-D-Ala) birimlerine bağlanarak disakkarit pentapeptit alt birimlerinin yeni oluşan peptidoglikana transglükosilasyon yoluyla eklenmesini bloke eder ve ardından transpeptidasyon yoluyla çapraz bağlanmayı önler. Sonuç olarak hücre duvarı kararsız hale gelir ve parçalanır (Şekil 2.2) (Loll ve Axelsen, 2000).



Şekil 2.2. Vankomisinin etki mekanizması (Dhanda ve ark., 2019)

Peptidoglikan sentezinin üçüncü aşamasını inhibe eden beta-laktam antibiyotiklerin aksine vankomisin, bakteri hücre zarı oluşumunun ikinci aşamasını etkiler ve sonuçta hücre zarının geçirgenliği bozulur. Vankomisin ayrıca RNA sentezini de inhibe eder (Dasgupta, 2012). Muhtemelen bu iki etki mekanizması nedeniyle gram-pozitif organizmaların vankomisine direnci yaygın görülen bir durum değildir (Vardanyan ve Hruby, 2006).

2.2.2 Vankomisinin Etki Spektrumu

Vankomisin Stafilokok, Streptokok, Enterokok, Corynebacterium ve Bacillus türleri dahil olmak üzere birçok gram-pozitif organizmalara karşı etkilidir. Ayrıca *Clostridium spp* ve *Peptostreptococcus spp.* gibi gram-pozitif anaerobik bakterilere karşı da aktiviteye sahiptir (Pucci ve ark., 2017).

Bazı gram-pozitif aerobik türlerden *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus* ve *Erysipelothrix rhusiopathiae* vankomisine karşı doğal dirençlidir (Biondi ve ark, 2016). Ayrıca gram-negatif bakteriler, mantarlar, mayalar ve parazitler vankomisine duyarlı değildir. Bunun nedeni, olasılıkla bu mikroorganizmaların hücre duvarında bulunan por kanallarının vankomisinin büyük molekül yapısına uyum göstermemesidir (Dasgupta, 2012).

1970'lerde MRSA ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE)'nin yaygın olarak ortaya çıkması nedeniyle, vankomisin kullanımı dramatik bir şekilde artmıştır ve bu da 1980'lerin ortalarında enterokoklar arasında vankomisin direncinin ortaya çıkmasına ve hasta tedavisinde başarısızlıklara yol açmıştır. 1990'ların sonunda, vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA), vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) ve vankomisine dirençli *S. epidermidis* rapor edilmiştir (Howden ve ark., 2010).

Vankomisin için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)'ne göre hesaplanmış minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) kesim noktaları Tablo 2.1'de özetlenmiştir (Li ve ark., 2023; Wilcox ve ark., 2019).

Tablo 2.1. Vankomisinin EUCAST ve CLSI'ye göre hesaplanmış MİK değerleri

Organizmalar	EUCAST		CLSI		
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta	Dirençli
<i>S. aureus</i> ¹	≤ 2 mg/L	>2 mg/L	≤ 2 mg/L	4–8 mg/L	≥16 mg/L
KNS ²	≤ 4 mg/L	>4 mg/L	≤ 4 mg/L	8–16 mg/L	≥32 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4 mg/L	>4 mg/L	≤ 4 mg/L	8–16 mg/L	≥32 mg/L
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	≤ 2 mg/L	>2 mg/L	≤ 1 mg/L	-	-
<i>S. pneumoniae</i> ³	≤ 2 mg/L	>2 mg/L	≤1 mg/L	-	-
Gram-pozitif anaeroblar	≤ 2 mg/L	>2 mg/L	-	-	-

¹ = *Staphylococcus aureus*, ² = Koagülaz-negatif stafilokoklar, ³ = *Streptococcus pneumoniae*

Vankomisinin antibakteriyel etkisi zamana ve konsantrasyona bağlıdır. Yeni vankomisin fikir birliği kılavuzlarında EAA/MİK oranı, FK/FD parametresi olarak kabul edilmiştir. FK/FD modellerin in vitro ve in vivo değerlendirmeleri, vankomisin 24 saatlik zaman-konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (EAA_{24}) ile broth mikrodilüsyon ile belirlenen minimum inhibitör konsantrasyonun oranı ($EAA/MİK_{BMD}$) ≥ 400 mg.sa/L olduğunda bakterisidal aktiviteye ulaşılabileceğini göstermiştir (Rybak ve ark., 2020). *S. aureus*'a bağlı ciddi, invaziv enfeksiyonların tedavisi için optimal klinik etkinlik ve güvenlik hedefinin 400-600 mg.sa/L'lik bir EAA/MİK oranı olduğu kabul edilmiştir. Bu hedef, MİK' in 1 mg/L olarak varsayıldığı durumda geçerlidir. Enfeksiyona neden olan patojenin MİK'i >1 mg/L olduğunda standart bir doz rejimi ile hedef $EAA/MİK \geq 400$ mg.sa/L'e ulaşmak zordur. Bu nedenle bu hastalarda daha yüksek doz ve yüksek vankomisin serum konsantrasyonu (15-20 mg/L) gereklidir (Rx Media Pharma, 2023).

Genel olarak $MİK_{BMD}$, Etest yöntemi ile belirlenen MİK ($MİK_{Etest}$)'den 1,5 ila 2 kat daha düşük olma eğilimindedir (Song ve ark., 2015). Duyarlılık testi için CLSI veya EUCAST sınır değerleri takip edilebilir, ancak şu anda MİK'i belirlemek için kullanılacak yöntemler hakkında net bir kılavuz yoktur. Bununla birlikte, vankomisin duyarlılığını test etmek için kullanılacak kesin yöntemle ilişkin öneriler, farklı bölgelerdeki çeşitli yöntemlerin maliyeti ve bulunabilirliğindeki farklılıklar nedeniyle sorun oluşturmaktadır. Sonuç olarak, daha iyi duyarlılık testi yöntemleri mevcut olana kadar, hastaneler halihazırda mevcut olan yöntemleri kullanmalıdır (Wilcox ve ark., 2019).

2.2.3 Vankomisin Klinik Kullanımı

Vankomisin, esas olarak penisilin veya sefalosporin tedavisi alamayan veya bu tedavilere yanıt vermeyen veya β -laktamlara ve diğer antibiyotiklere dirençli hastalarda gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu enfeksiyonlar arasında enfektif endokardit, sepsisemi, kemik ve eklem enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yer almaktadır (Patel ve ark., 2023).

Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin Erişkin Enfektif Endokardit kılavuzlarına göre, enfektif endokarditte ampirik tedavi

stafilokokları, streptokokları ve enterokokları kapsayacak şekilde seçilmelidir. IV vankomisin stafilokok (örn. metisiline dirençli suşlar dahil *S. aureus* veya *S. epidermidis*), streptokok (örn. viridans streptococci, *S. bovis*) veya enterokokların (örn. *E. faecalis*) neden olduğu endokardit tedavisinde ve difteroid endokarditinde etkililiği belgelenmiştir (Habib ve ark., 2015). Ayrıca dental veya cerrahi operasyonlardan dolayı enfektif endokardit gelişme riskinin yüksek olduğu hastalarda perioperatif antibiyotik profilaksisinde IV vankomisin kullanılmıştır (Wilson ve ark., 2021).

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) sepsisli veya septik şoklu çoğu hasta için, olası tüm patojenleri kapsayacak şekilde bir veya daha fazla antimikrobiyal ile ampirik geniş spektrumlu tedavinin tercihen başvurudan sonraki bir saat içinde ve kültürler alındıktan sonra optimal dozda başlatılmasını önermektedir (Evans ve ark., 2021). Sepsisli hastalardan izole edilen organizmalar arasında en yaygın olanı *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *S. pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae*)'dir. Özellikle şokta veya MRSA riski taşıyanlarda ampirik rejimlere IV vankomisin eklenmesi önerilmektedir (Savage ve ark., 2016; Schmidt ve Mandel, 2023).

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) en sık görülen hastane kaynaklı enfeksiyon olup hastanede yatış süresinde uzamaya ve ölüm oranında artışlara yol açmaktadır (Safdar ve ark., 2005). VİP'ten sorumlu mikroorganizmaların dağılımı ve direnç özellikleri, hastanelerde ve hastane içindeki değişik birimlerde farklılık göstermekle birlikte genellikle *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* türleri, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'dir (Klompas, 2023). Amerikan Toraks Derneği/IDSA ve Türk Toraks Derneği, VİP veya hastane kaynaklı pnömoninin ampirik tedavisi için gram boyamada MRSA görülen hastaların tedavi rejimine IV vankomisinin dahil edilebileceğini belirtmektedir (Akalin ve ark., 2018; Kalil ve ark., 2016).

IDSA, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının yönetimi hakkında kılavuzlar yayınlamıştır. Pürülan (fronkül, karbonkül, apse) ve pürülan olmayan (selülit, erizipel, nekrotizan enfeksiyon) şiddetli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının (DYDE) ampirik tedavisinde vankomisin veya MRSA'ya etkili diğer ajanların

başlanması önerilmektedir. Şiddetli DYDE; insizyon ve drenaj ile oral antibiyotiklerin başarısız olduğu hastaları veya vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, taşikardi (kalp hızı >90 atım/dakika), takipne (solunum hızı >24 nefes/dakika) veya anormal beyaz küre sayısı ($>12\ 000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$) gibi sistemik enfeksiyon belirtileri olan veya bağışıklığı baskılanmış hastaları veya bül, deri dökülmesi, hipotansiyon veya organ işlev bozukluğu kanıtı gibi daha derin enfeksiyon klinik belirtileri olan hastaları kapsamaktadır (Stevens ve ark., 2014).

IV vankomisin Corynebacterium'un neden olduğu enfeksiyonların (pulmoner enfeksiyonlar, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonlar, endoftalmi, osteomyelit ve ortopedik enfeksiyonlar) tedavisinde, MRSA'nın neden olduğu sağlık bakımıyla ilişkili ventrikülit ve menenjit tedavisinde bir anti-psödomonal β -laktam (örn. sefepim, seftazidime, meropenem) ile birlikte, ayrıca yüksek riskli penisiline alerjisi olan ve klindamisine duyarlı olmayan bazı kadınlarda perinatal Grup B Streptokok (GBS) hastalığının önlenmesi için parenteral penisilin G veya ampisiline alternatif olarak endikasyon dışı kullanımları bulunmaktadır (ASHP, 2023).

Vankomisin, düşük sistemik absorpsiyona sahiptir ve yalnızca bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Kolon lümenine yeterli ilaç ulaşmadığı için IV vankomisin etkili değildir. Bu nedenle yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda *C. difficile* ile ilişkili diyare, psödomembranöz kolit ve Stafilokokal enterokolit tedavisinde oral yoldan kullanılmaktadır. Oral yolla uygulanan vankomisin, diğer enfeksiyon türlerinin tedavisinde etkili değildir (Gerding ve ark., 2018).

2.2.4 Vankomisin Direnci ve Mekanizması

Vankomisine dirençli bakteriler, ilaç tedavisi sonrasında vücutta devam eden ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabildikleri için önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Dhanda ve ark., 2019). Vankomisin direncinin ilk örneği 1986'da Fransa'da *E. faecium* (*Enterococcus faecium*)'da görülmüştür (Uttley ve ark., 1988). Bu ilk keşiften sonra, *E. faecalis* gibi çeşitli enterokok türleri, *S. aureus*, *C. difficile* ve *Streptococcus bovis*'te kazanılmış vankomisin direnci tespit edilmiştir; ayrıca birçok türde (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) intrinsik (kromozom kodlu) vankomisin direnci saptanmıştır (Healy ve ark., 2000; Stogios ve Savchenko, 2020).

Gram pozitif bakterilerin vankomisine direnci genellikle D-Ala-D-Ala peptidoglikan prekürsörlerinde terminal aminoasit olan D-alanin yerine D-laktat veya D-serin gelmesi sonucu vankomisin bakteriyel hücre duvarına bağlanma afinitesinin azalması ile ortaya çıkmaktadır (Selim, 2022). Vankomisin direncinden sorumlu olan *van* geni, bir plazmid üzerindeki bir transpozonda (mobil genetik eleman) kodlanmıştır. Yayılımındaki ana mekanizma, mobil genetik elemanların yatay gen transferi yoluyla enterokoklar veya *S. aureus* gibi Gram-pozitif türler arasında transfer edilebilmeleridir (Stogios ve Savchenko, 2020).

Enterokoklarda Vankomisin Direnci

Enterokoklar, Gram-pozitif fakültatif anaerobik koklardır. Bu bakteriler, insan gastrointestinal ve vajinal yollarının, ağız boşluğunun ortak kommensalleridir ve doğada her yerde bulunmaktadır. Enterokoklar aynı zamanda fırsatçı insan patojenleridir; *E. faecalis* ve *E. faecium* en yüksek enfeksiyon prevalansını göstermektedir. *E. faecalis* ve *E. faecium*, yara ve yumuşak doku enfeksiyonları, yenidoğan enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, bakteriyemi, sepsis, tıbbi cihazların biyofilm ile ilişkili enfeksiyonları ve endokardit gibi çok sayıda nazokomiyal enfeksiyondan sorumludur (Gerald ve ark., 2022). İnsanlarda, *E. faecalis* enterokokal enfeksiyonların çoğundan sorumlu olan türdür ve periodontitis, peri-implantitis, çürük ve endodontik enfeksiyonlar ve bakteriyemi gibi ağız boşluğunun toplumla ilişkili hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. *E. faecalis* daha patojeniktir ancak *E. faecium* vankomisin direnci dahil antibiyotik direncine daha fazla eğilimi nedeniyle ağırlıklı olarak sağlık hizmetleriyle ilişkili bakteriyemi gibi enfeksiyonlarda nispeten daha yüksek ölüm oranlarına sahiptir (Li ve ark., 2023).

Enterokoklarda vankomisin direncinin ana mekanizması, vankomisin hedef bölgesine karşılık gelen D-Ala-D-Ala terminal amino asitlerinin D-Alanil-D-laktat (D-Ala-D-Lac) veya D-Alanil-D-Serin (D-Ala-D-Ser)'e modifikasyonu sonucu ilaca affinitenin azalmasıdır (Dhanda ve ark., 2019). Enterokoklardaki vankomisine direnç fenotipleri (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* ve *vanN*), ligaz kodlayan *van* geni operonunun organizasyonuna bağlı olarak belirlenmektedir. *vanA* tipi suşlar hem vankomisine hem de teikoplanine karşı yüksek düzeyde direnç gösterirken, *vanB* tipi suşlar, yalnızca vankomisine karşı değişken düzeyde direnç

gösterir. vanD tipi suşlar, vankomisine orta düzeyde yapısal direnç ile karakterize edilmektedir. vanC, vanE, vanG, vanL ve vanN tipi suşlar ise düşük düzeyde dirence neden olmaktadır (Courvalin, 2006).

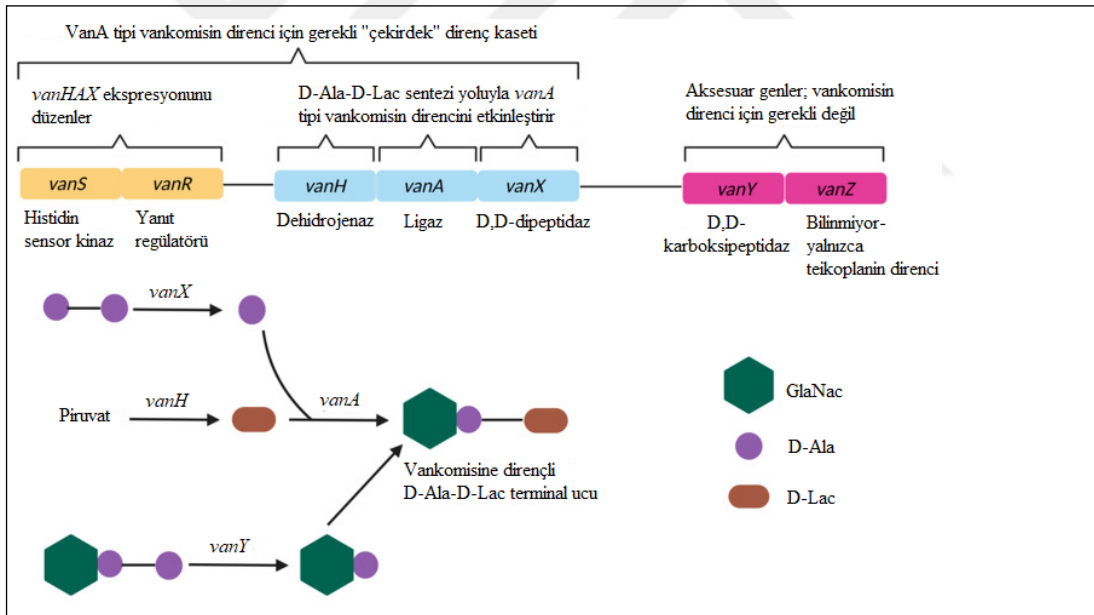
E. faecium, glikopeptid direnciyle ilişkili en yaygın türdür ve *vanA* en çok tespit edilen operondur, ikinci sırada ise *vanB* gelmektedir. Her ikisi de ya kromozomal olarak kodlanmış ya da plazmitler yoluyla aktarılabilen transpozonlarda bulunur. Bu transpozonlar *vanA* için Tn1546 ve *vanB* için Tn1547 veya Tn1549'dur (Geraldde ve ark., 2022).

Tn1546, piruvatı D-Lac'a indirgeyen bir dehidrojenazı (*vanH*) ve D-Ala ile D-Lac arasında bir ester bağının oluşumunu katalize eden *vanA* ligazı kodlar. *vanA* proteini aktive edildiğinde, olağan D-Ala-D-Ala ucu yerine D-Ala-D-Lac olarak adlandırılan bir depsipeptit ile biten peptidoglikan prekürsörleri sentezlenir. Ortaya çıkan D-Ala-D-Lac depsipeptit, peptidoglikan sentezinde D-Ala-D-Ala dipeptidin yerini alır (Courvalin, 2006; Selim, 2022). Vankomisin, D-Ala-D-Lac için normal bir dipeptit ürününe göre çok daha düşük afiniteye sahiptir bu nedenle, bu yer değiştirme tek bir hidrojen bağının kaybı nedeniyle vankomisin ve peptidoglikan arasındaki bağlanma sabitinde 1000 kat azalmaya neden olur (Stogios ve Savchenko, 2020).

D-Ala-D-Lac bazlı *vanA* tipi vankomisin direnci, *vanA* operonu ve onun homologları olan *vanB*, *vanD*, *vanF* ve *vanM* tarafından kodlanır. *vanA* operonu glikopeptid direnci geliştirmek için sırayla çalışan *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY* ve *vanZ* olmak üzere yedi farklı genden oluşmaktadır (Geraldde ve ark., 2022) (Şekil 2.3). Tüm *vanA* tipi operonlardaki homolog genlerin adlandırılması operonunun adını taşıyan ligaz genleri (yani *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanF* ve *vanM* operonlarında ligaz proteinlerini kodlayan *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanF* ve *vanM* genleri) dışında birbiriyle aynıdır, ancak beş *vanA* tipi direnç operonunun (*vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanR*, *vanS*) hepsindeki dehidrojenaz geni, *vanH* olarak adlandırılır (Li ve ark., 2023). *vanA*, *vanB*, *vanG*, *vanM* ve *vanN* operonları bakteriler arasında aktarılabilir.

vanH, *vanA* ve *vanX* genleri tek başına *vanA* geni tarafından üretilemez. *vanH*, *vanA* ve *vanX* genlerinin transkripsiyonu iki bileşenli bir *vanR*-*vanS* düzenleyici sistemi tarafından kontrol edilir. Bu sistem, transkripsiyonel bir aktivatör görevi gören bir sitoplazmik *vanR* yanıt regülatöründen ve zara bağlı bir *vanS* histidin kinazdan

oluşur (Courvalin, 2006). Glikopeptidlerin yokluğunda, sensör kinaz *vanS*, yanıt düzenleyici *vanR* için bir inhibitör görevi görür. Vankomisin varlığını saptayan zara ilişkili bir sensör protein olan *vanS*, ortamda glikopeptidler bulunduğunda *vanR* genini fosforilasyon yoluyla aktive eder. Bu gen daha sonra başlıca glikopeptid direnç genleri olan *vanH*, *vanA* ve *vanX*'in transkripsiyonunu uyarır. Ayrıca *vanR*-*vanS* sisteminin regülasyonunu artırır (Gerald ve ark., 2022). *vanY* ve *vanZ*, transpozon Tn1546 tarafından taşınır ve *vanA* gen kümesinin "aksesuar" genleri olarak kabul edilir ve direnç sağlamak için kesinlikle gerekli olmasa da glikopeptid direncine yardımcı olabilir. *vanY* proteini (D,D-karboksiptidaz olarak da bilinir), D-Ala terminalini bölerek *vanA* gen kümesinin faaliyetinden kaçan herhangi bir normal zara bağlı peptidoglikan öncüllerini ortadan kaldırır. *vanY* aktivitesi sonucunda glikopeptid antibiyotik direnci artar. *vanZ* proteini, teikoplanin için MİK'leri yükseltir, ancak vankomisin için yükseltmez; bunun altında yatan mekanizma henüz aydınlatılmamıştır (Selim, 2022).



Şekil 2.3. vanA aracılı vankomisin direncinin moleküler mekanizmaları (Li ve ark., 2023)

VanB direncini kontrol eden gen kümesi, vanA direncini kontrol edenle aynıdır. Tn1547, vanB sınıfı gen kümesinin üzerinde bulunduğu transpozondur. Plazmitlerde de bulunabilmesine rağmen, bu transpozon daha çok bakterinin kromozomlarında bulunur. vanB fenotipi çoğunlukla *E. faecalis*'te bulunur, ancak *Enterococci* ve *S. bovis* gibi diğer cinsler, konjugasyon yoluyla vanB tipi vankomisin direnç genini taşır. Bu genin protein ürünü (vanB), fiziksel olarak vanA ligaz ile ilişkilidir, ancak

anormal şekilde işlev görür. Depsipeptit D-Ala-D-Lac'ta biten pentapeptidi kullanan vanB ligaz, anormal peptidoglikan öncüllerinin oluşumunu teşvik eder (Selim, 2022). vanA tipine karşılık gelen vanB tipi genetik direnç genleri şu şekilde sınıflandırılır: *vanRB*, *vanSB*, *vanHB* ve *vanXB*. Bununla birlikte, teikoplanini tanıyan ve vanA direncini indüklemekten sorumlu olan *vanA* sınıfı *vanS* proteininin aksine, *vanSB* proteini bu glikopeptidi tespit etmez. *vanB*'ye dirençli bakteriler, *vanW* geni ile değiştirilen ve yalnızca *vanA*'ya dirençli bakterilerde bulunan *vanZ* geninden yoksundur. *vanB* geni, DNA dizisi değişkenliğini ortaya çıkararak *vanB* geninin üç alt tipe ayrılmasına izin verir: *vanB-1*, *vanB-2* ve *vanB-3*. *vanB-2*, *vanB* ailesinin en güçlü genidir (Courvalin, 2006; Geraldes ve ark., 2022).

vanC tipi vankomisin direnci mekanizması, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus cassiflavus* ve *Enterococcus flavescens*'te tanımlanmıştır ve *vanE*, *vanG*, *vanL* ve *vanN* direnç tipleri olarak sınıflandırılmıştır. *vanA* direnç tipinin aksine, *vanC* - *vanN* direnç tipinde D-Ala-D-Lac yerine D-Ala-D-Ser'de sonlanan alternatif vankomisine dirençli peptidoglikan prekürsörleri sentezlenir. D-Ala'ya göre D-Ser'in ek hidroksil grubu, ilacın afinitesini 6 kat azaltan ve böylece D-Ala-D-Lac tabanlı mekanizmadan daha düşük direnç seviyeleri sağlayarak vankomisin ile etkileşim için sterik bir engel oluşturur. *E. gallinarum* (*vanC1*), *E. cassiflavus* (*vanC2*) ve *E. flavescens*'te (*vanC3*) intrinsik dirençle ilişkili *vanC* gibi diğer operonlar enterokoklarda tanımlanmıştır (Stogios ve Savchenko, 2020).

1997'de araştırmacılar, *vanD* adını verdikleri vankomisine direnç kazandıran yeni bir gen keşfetmişlerdir. Vankomisin ve teikoplanine karşı test edildiğinde, *E. faecium*'un dirençli suşu sırasıyla 64 ve 4 µg/mL'lik bir MİK göstermiştir. Daha ileri araştırmalar, *vanD* geninin, *vanA* ve *vanB* genlerinden farklı ancak bunlarla karşılaştırılabilir bir ligaz geni olduğunu ve *vanD*'nin amino asit dizisinin, *vanA* genlerine %67 benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. *vanD* tipi suşlar, kromozomlar üzerinde bulunduğu için diğer enterokoklara konjugasyon yoluyla aktarılamaz. Vankomisine dirençli *vanD*-tipi Enterokoklar, yalnızca bu bakteriler üzerinde vankomisine yapısal direnç kazandıran D-Ala-D-Lac içermeyen peptidoglikan prekürsörlerini sentezler. Ayrıca, *vanA* tipi genlere benzer olan *vanD* kümesine ait *vanHD* (dehidrogenazı kodlar) ve *vanXD* (dipeptidaz) genleri keşfedilmiştir (Courvalin 2006, Selim 2022).

Stafilokoklarda Vankomisin Direnci

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, endokardit, osteomyelit ve bakteriyemi gibi sistemik enfeksiyonlara neden olabilen, çeşitli virülans faktörlerine sahip yaygın bir insan patojenidir. Moleküler epidemiyolojik kanıtlara göre, MSSA birkaç kez evrim geçirdikten sonra MRSA'ya dönüşmektedir (Hou ve ark., 2023). MRSA'nın etken olduğu invazif enfeksiyonların tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin, özellikle vankomisin'in sık kullanımı; hem *S. aureus*'da hem de başta *S. epidermidis*, ardından *S. haemolyticus*, *S. hominis* ve *S. warneri* olmak üzere koagülaz negatif *Staphylococci*'den dirençli suşların çıkmasına neden olmuştur (Selim 2022).

Vankomisine duyarlılığı azalmış bir MRSA izolatı ilk olarak 1997'de Japonya'da bildirilmiştir. Mu3 ve Mu50 olarak adlandırılan bu suşlar sırasıyla 8 µg/mL ve 3 µg/mL MİK'lere sahiptir ve daha sonra sırasıyla vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ve heterojen orta duyarlı *S. aureus* (hVISA) olarak adlandırılmıştır (Gardete ve Tomasz, 2014).

VISA gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak VISA ile ilişkili genlerdeki kademeli mutasyon birikiminin bir sonucu olduğu kabul edilmiştir. VSSA'nın VISA'ya dönüşümü, *walkR*, *rpoB*, *vraSR*, *graSR* ve *mprF* gibi iki bileşenli düzenleyici sistemleri kodlayan genlerdeki spontan mutasyonlar yoluyla gerçekleşmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar; VISA'da hücre duvarı kalınlaşması, biyofilm oluşumu, membran yükü modifikasyonu, hücre duvarı biyosentez genlerinin up-regülasyonu, virülans zayıflaması ve azalmış otoliz gibi daha fazla vankomisin direncine yol açan çok çeşitli fenotipik değişiklikler oluşturmaktadır (Li ve ark., 2023). VISA'nın VSSA'dan daha az öldürücü olduğu, ancak daha yüksek hücre içi hayatta kalma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun altında yatan mekanizmalar, *S. aureus*'un *agr* genindeki inaktive edici mutasyonları ve *agr*'nin işlev bozukluğunu içermektedir. Mutant veya işlevsiz *agr* nedeniyle VISA'nın VSSA'dan 20 kata kadar daha az α -toksin ürettiği ve daha düşük hemolitik aktivite gösterdiği bu nedenle daha az öldürücü olduğu bulunmuştur. Ek olarak, VISA, biyofilm oluşumu için VSSA'dan nispeten daha yüksek bir kapasiteye sahiptir. Bu, sırasıyla hücre adezyonu ve

başıklıkktan kaçınma ile ilişkili olan up regülasyon genleri (*fnbB* ve *sdrCDE*) tarafından sağlanmıştır (Jin ve ark., 2020).

hVISA, daha az yaygın olan VISA'nın prekürsörleri olarak kabul edilmiştir. hVISA suşlarının kültürlerinde, hücrelerin büyük çoğunluğu, duyarlı suşlarınkine yakın, düşük vankomisin MİK değerlerine sahiptir. New York City'deki hastanelerden elde edilen bir MRSA izolatlarının analizi sonucu çok sayıda heterojen vankomisine dirençli suş tanımlanmıştır. PC1'den PC3'e kadar olan tüm bu izolatlar, 1990'ların sonunda New York, New Jersey ve Pensilvanya'daki hastanelerde yaygın olarak yayılan MRSA'nın New York/Japonya klonuna (*ST5*, *SCCmec II*) aittir (Gardete ve Tomasz, 2014)

Vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA), *E. faecalis* plazmitlerinden *vanA* içeren transpozon Tn1546'nın iletimi yoluyla elde edilmiştir. *Enterococcus* türünden *S. aureus*'a vankomisine karşı yüksek düzeyde dirençle sonuçlanan *van* direnç genlerinin transferi in vitro ve bir hayvan modelinde elde edilmiştir ve bu aktarım in vivo olarak da gerçekleşmiştir (Courvalin, 2006).

Tn1546'nın plazmid kaynaklı kopyalarını taşıyan MRSA suşu COL ile yapılan biyokimyasal çalışmalar, bu suşun, VRE suşlarında zaten tanımlanmış olan aynı değiştirilmiş hücre duvarını ürettiğini göstermiştir. Dirençli bakterideki terminal D-Ala-D-Ala prekürsörleri, vankomisinin büyük ölçüde azalmış afiniteye sahip olduğu bir yapı olan D-Ala-D-Lac ile değiştirilmiştir.

Vankomisine dirençli, KNS'lerle ilgili çalışmalar, hücre duvarı disakarit-pentapeptit prekürsörlerinin terminal D-Ala-D-Ala'ya geri dönüşümsüz olarak bağlanarak terminal alanini, vankomisin için büyük ölçüde azaltılmış bir afiniteye sahip olan bir laktat ile değiştirerek vankomisin direnci geliştirdiğini göstermiştir. Ancak koagülaz negatif stafilokoklarda vankomisin direnci muhtemelen çok faktörlüdür, kesin mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Srinivasan ve ark., 2002).

Dünyada ve Ülkemizde Vankomisine Dirençli Suşlar

Staphylococcus aureus, *S. pneumoniae*, *C. difficile*, *E. faecium* gibi ilaca dirençli gram-pozitif bakteriler, Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) tarafından Acil veya Ciddi Tehdit olarak kabul edilmektedir (CDC, 2019; Stogios ve Savchenko, 2020).

VRE, ABD'de ilk kez 1989'da tanımlandığında enterokok izolatlarının <%1'ini temsil ederken, hastane ortamlarında sürekli artan vankomisin kullanımına bağlı olarak varlığı hızla yükselmiştir. Avrupa'da VRE kolonizasyonu ve klinik enfeksiyonu ilk olarak 1980'lerde tanımlanmıştır ve 20 yıldan fazla bir süredir hayvanlarda büyümeyi teşvik etmek için kullanılan avoparsin gibi başka bir glikopeptid antibiyotik aşırı kullanımıyla meydana gelmiştir (Acar ve ark., 2000). 2022-2020 antimikrobiyal direnç surveyansı verilerine göre Avrupa'da *E. faecium* izolatlarında vankomisin direncinin 2016 yılında %11,6'dan, 2020'de %16,8'e yükseldiği rapor edilmiştir. 2020'de, 38 ülkenin yedisinde (Finlandiya, Fransa, İzlanda, Hollanda, Norveç, İsveç ve Ukrayna) %1'in altında, 13'ünde $\geq$ %25, 4'ünde (Bosna Hersek, Litvanya, Kuzey Makedonya ve Sırbistan) $\geq$ %50 VRE oranları bildirilmiştir. Türkiye'de VRE oranlarının 2016 yılında %14,6, 2020'de %15,4 olduğu bildirilmiştir (World Health Organization, 2022).

Vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ilk olarak 1997 yılında Japonya'da cerrahi alan enfeksiyonu olan dört aylık bir bebek hastadan izole edilmiştir (Hiramatsu ve ark., 1997). Bununla birlikte, VISA ile ilk enfeksiyon 1995 yılında Fransa'da lösemi ve merkezi kateterle ilişkili bakteriyemisi olan iki yaşındaki bir çocukta meydana geldiği görülmüştür (Ploy ve ark., 1998). *S. aureus*'ta yüksek düzeyde vankomisin direnci ilk olarak 2002'de Michigan ve Pennsylvania'da ve 2004'te New York'ta rapor edilmiştir (Courvalin, 2006). Avrupa'da ilk vaka 2013'te bildirilmiştir. 2014'te, Brezilya'da cilt enfeksiyonları için vankomisin de dahil olmak üzere çeşitli antibiyotikleri alan diyabetli genç bir hastada VRSA kan dolaşımı enfeksiyonu rapor edilmiştir (Lowy, 2023).

Türkiye'de yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen MRSA suşlarının hiçbirinde VRSA veya VISA saptanmamıştır (Cesur ve ark., 2012). Barış ve ark. (2017), çalışmasında da KNS ve *S. aureus* izolatları arasında vankomisin direncine rastlanmamıştır. Öztürk ve ark. (2017), tarafından yapılan çalışmada 2012-2015 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen MRSA izolatları arasında sadece bir izolat hVISA olarak değerlendirilmiştir. Mirza ve ark. (2015), MRSA'nın 94

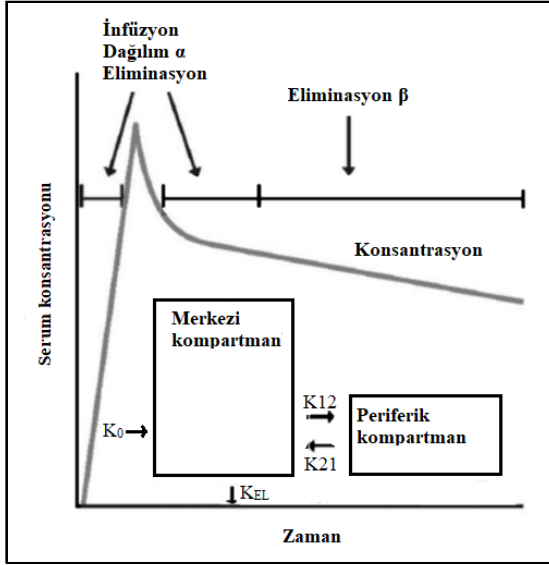
pediatrik izolatında PAP-AUC ve Etest makro yöntemleri ile sırasıyla 20 (%21,3) ve 53 hVISA izolatı tanımlamıştır.

2.3 Vankomisin Farmakokinetik Özellikleri

Vankomisinin farmakokinetik profili karmaşıktır ve iki fazlı eliminasyon yarı ömrüne sahip iki kompartmanlı model kullanılarak açıklanmıştır (Şekil 2.4). Oral biyoyararlanımı zayıftır (<%10). İnfüzyonla ilişkili yan etkileri en aza indirmek için en az 1 saatlik standart infüzyon süresiyle IV olarak uygulanır (Rybak, 2006). IV uygulamayı takiben 0,4 ila 1 L/kg arasında değişen bir dağılım hacmiyle çeşitli dokulara ve vücut sıvılarına geniş ölçüde dağılır (Rodvold ve ark., 1988).

Vankomisinin penetrasyonu bölgeye ve eşlik eden hastalık durumuna göre değişkenlik gösterir. Örneğin, inflamasyonlu meninkslerin varlığında sınırlı beyin omurilik sıvısı penetrasyonu artmaktadır (Matzke ve ark., 1986). Vankomisinin yumuşak dokuya penetrasyonu diyabetli hastalarda diyabetsiz hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür (Zamoner ve ark., 2019). Akciğere penetrasyonu zayıftır ve düşük dozlarda subterapötik doku konsantrasyonu riski vardır. Akciğer dokusunun serum konsantrasyonuna oranı yaklaşık 0.25'tir (Cruciani ve ark., 1996).

Proteine bağlanması yaklaşık %55'tir ve proteinlerin toplam serum konsantrasyonuna bağlıdır. Vankomisin metabolize olmaz ve tek bir doz uygulandıktan sonra 24 saat içinde %80-90 idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü büyük ölçüde böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Normal kreatinin klirensi olan hastalarda vankomisin 30 dakika ila 1 saat arasında bir α -dağılım fazına ve 6-12 saatlik bir β -eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir (Rybak, 2006; Zamoner ve ark., 2019). Böbrek yetmezliği olan hastalarda ortalama vankomisin yarılanma ömrü 120-140 saattir (Moellering ve ark., 1981).



Şekil 2.4. İki kompartmanlı farmakokinetik modelin şematik gösterimi (Rybak, 2006)

α ve β : ilgili eliminasyon sabitleri, K_0 : infüzyon hız sabiti, K_{12} ve K_{21} bölme içi hız sabitleri ve K_{EL} : merkezi bölmeden eliminasyon hız sabitidir.

Vankomisin esas olarak glomerüler filtrasyonla elimine edildiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu vankomisinin farmakokinetiğini etkileyen en önemli hastalık durumudur. Toplam klirensi, kreatinin klirensindeki azalmayla orantılı olarak azalır (Moellering ve ark., 1981). Vankomisin klirensi değişmiş erişkin hastalar arasında renal replasman tedavisi alanlar, kritik hastalığı olanlar, yanık hastaları ve yaşlı erişkinler bulunmaktadır (Wu ve ark., 2015).

Kronik aralıklı hemodiyalize ihtiyaç duyan hastalarda vankomisin farmakokinetiği diyalizörün geçirgenliğine bağlı olarak büyük ölçüde etkilenir. Geleneksel "düşük akışlı" hemodiyaliz filtreleri kullanılarak yapılan 3-4 saatlik bir diyaliz süresi boyunca vankomisinin önemsiz bir miktarı (<%10) atılır. Ancak, hemodiyaliz "yüksek akışlı" filtre ile yapıldığında vankomisin serum konsantrasyonları %50'ye kadar azalabilir. Vankomisin serum konsantrasyonları, diyalizden sonraki 2-6 saat içinde yaklaşık %15-35 oranında yavaşça artarak rebound fenomenine yol açabilir (Bauer, 2014).

Periton diyalizi vankomisini yalnızca ihmal edilebilir bir miktarda uzaklaştırır. Periton diyalizi sırasında peritonit gelişen hastalar diyaliz sıvısına vankomisin (2 L diyaliz sıvısına 1g) konularak tedavi edilebilir. Peritonit periton zarının iltihaplanmasına neden olur, bu da diyaliz sıvısındaki vankomisinin emilimini (%90'a kadar emilir) ve vücuttan diyalizle atılmasını kolaylaştırır. Peritoniti olmayan böbrek

yetmezliği hastalarında, 6 saatlik bir diyaliz süresi boyunca vankomisin dozunun yaklaşık %50'si periton boşluğundan emilir (Pauls ve ark., 2011).

Büyük vücut yanıkları (vücut alanı>%30-%40) vankomisinin farmakokinetiğinde büyük değişikliklere neden olabilir. Büyük bir yanıktan 48 ila 72 saat sonra, doku onarımını kolaylaştırmak için hastanın bazal metabolizma hızı artar. Bazal metabolizma hızındaki artış, glomerüler filtrasyon hızında bir artışa neden olarak vankomisin klirensini artırır. İlaç klirensindeki artış nedeniyle yanık hastalarında vankomisinin ortalama yarılanma ömrü 4 saattir (Dolton ve ark., 2010).

Yaşlılarda, proteine bağlanma derecesi ve toplam vücut ağırlığı dahil olmak üzere ilaçların dağılımını etkileyebilecek çok sayıda fizyolojik durum vardır. Yaş, hipoalbuminemi ile doğrudan ilişkili olmasa da yaşlı hasta popülasyonunda tat ve koku değişiklikleri yetersiz beslenme nedeniyle hipoalbuminemiye yol açabilir. Yaşlı hastalar, böbrek fonksiyonunda ve dağılım hacminde yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle IV uygulamada vankomisin toksisitesine daha yatkındır. Bu hastaların dikkatli bir şekilde izlenmesi ve daha agresif olmayan bir dozaj rejimi gerektirebilir (Barber ark., 2016).

Normal serum kreatinin (Scr) konsantrasyonlarına sahip obez bireyler, artan glomerüler filtrasyon hızına sekonder olarak artmış vankomisin klirensine sahiptir ve ortalama yarılanma ömrü 3.3 saate düşer. Dağılım hacmi, gerçek vücut ağırlığı ile ilişkilidir ancak artan vücut boyutuyla orantılı olarak artmaz ve obez olmayan bireylerle karşılaştırıldığında obez hastalarda daha düşüktür (0,3 ila 0,5 L/kg- 0,68 L/kg). Bazı morbid obez hastalar, terapötik aralık içinde vankomisin kararlı durum çukur konsantrasyonlarını korumak için 6-8 saatte bir dozlama gerektirebilir (Bauer ve ark., 1998).

Kritik hastalar, antimikrobiyallerin farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştiren önemli patofizyolojik değişiklikler gösterir. Septik şokta, gastrointestinal sistem ve deri altı dokudaki kan akışı ciddi şekilde azalır ve beyin ve kalp gibi hayati organlara yönlendirilir. Bu yollardan uygulama ile ilaç emilimi güvenli olmadığı için sepsis ve septik şoklu hastalarda IV antimikrobiyal uygulama önerilir. Sepsis ve septik şoklu hastalar, endotel hasarı ve artan kapiller sızıntı nedeniyle intravasküler bölmeden interstisyel boşluğa önemli bir sıvı geçişi gösterir. Kapiller sızıntı ve beraberinde

hacim resüsitasyonuna bağı olarak renal fonksiyonda değişiklik (CL'de artış veya azalma) ve dağılım hacminde artış gözlenir. Bu nedenlerle, hücre dışı dağılıma sahip vankomisin gibi hidrofilik ilaçlar, terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için bir yükleme dozuna ihtiyaç duyar (Póvoa ve ark., 2021). Kritik derecede birçok hasta, akut böbrek hasarı nedeniyle renal replasman tedavisi (RRT) gerektirir. Aralıklı hemodiyaliz, ultrafiltrasyon, hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyon dahil olmak üzere çeşitli RRT yöntemleri mevcuttur. İlaç klirensi (CL); moleküler ağırlık, protein bağlanması, hidrofiliklik, RRT modu, filtrenin gözenek boyutu, eleme katsayısı, filtre membranının yüzey alanı, diyalizat akış hızı veya diyaliz süresi gibi diğer faktörlerden etkilenir. Klinik uygulama ve patofizyolojideki heterojenlik ilaç konsantrasyonlarında bireyler arası değişkenliğe yol açar. Diğer ekstrakorporeal devreler (örneğin ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; ECMO) de adsorpsiyon derecesine ve eşlik eden herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğuna bağı olarak değişen ilaç CL'sine katkıda bulunabilir (Abdul-Aziz ve ark., 2020).

Artırılmış renal klirens (ARC), kritik hastalarda giderek daha fazla görölmektedir. ARC, 8-24 saatlik idrar toplanması ile ölçölen artmış kreatinin klirensi $>130 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olarak tanımlanır. Yüksek renal kan akışı ve artan glomerüler filtrasyon, dolaşımdaki solütlerin (metabolik atık ve ilaçlar gibi) renal eliminasyonunda artışa neden olur. ARC, suboptimal terapötik ilaç maruziyetine ve vankomisin ve diğer antibiyotikler gibi ağırlıklı olarak böbrekler tarafından atılan ilaçların düşük serum düzeylerine neden olur. Sonuç olarak, terapötik hedeflere ulaşmak için antibiyotik dozlarını belirgin şekilde artırmak gereklidir (Chen ve ark., 2020; Póvoa ve ark., 2021).

2.4 Vankomisin Dozlama ve Uygulama Yaklaşımı

Vankomisin farmakokinetiği, hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu nedenle, ilaç etkinliğini optimize etmek ve toksisiteyi en aza indirmek için dozlama rejiminin bireyselleştirilmesi ve sık sık yeniden değerlendirilmesi gerekir (Drew ve Sakoulas, 2022).

2.4.1. Şiddetli *S. aureus* Enfeksiyonunda Dozlama

Şiddetli *S. aureus* enfeksiyonları arasında bakteriyemi, sepsis, enfektif endokardit, osteomyelit, pnömoni ve menenjit yer almaktadır ancak bunlarla sınırlı değildir (Rybak ve ark., 2020).

Vankomisin, aralıklı infüzyon veya sürekli infüzyon (CI) yoluyla uygulanabilir. Genel olarak, en yaygın olan yaklaşım aralıklı infüzyondur. Aralıklı ve sürekli infüzyon uygulamasını karşılaştıran çalışmalar, bir dozlama stratejisinin diğerine göre herhangi bir klinik üstünlüğünü gösterememiştir (Elbarbry, 2018).

Aralıklı İnfüzyon Yoluyla Uygulama

Şiddetli enfeksiyonları (menenjit, sepsis, pnömoni gibi) olan kritik hastalarda ve diyaliz veya renal replasman tedavisi gerektiren aralıklı infüzyonla vankomisin uygulanan hastalarda yükleme dozları önerilmektedir. Gerçek vücut ağırlığına dayalı olarak ve 3000 mg'ı aşmayan 20 ila 30 mg/kg'lık yükleme dozları, terapötik hedef aralığına daha hızlı ulaşılmasını kolaylaştırır ve tedavinin ilk günlerinde subterapötik konsantrasyon riskini azaltır. Kritik hastalar için daha yüksek yükleme dozları gerekirken renal replasman tedavisi gören hastalar, obez hastalar ve CI yoluyla vankomisin alan hastalar için daha düşük bir yükleme dozu kullanılabilir (Rybak ve ark., 2020).

Vankomisin seyreltik bir çözelti içinde uygulanmalı ve maksimum 10 mg/dk hızında infüze edilmelidir. Yükleme dozunun uygulanmasından sonra idame dozunun başlatılması, bir sonraki dozlama aralığında yapılmalıdır (örn. her 8 saatte bir olan idame aralığı için, yükleme dozunun başlamasından 8 saat sonra idame dozuna başlanır) (Rybak ve ark., 2020).

Vankomisin başlangıç idame dozu, tahmini kreatinin klirensine (CrCl) göre belirlenir. Vankomisin CrCl'si; Scr, hasta yaşı, cinsiyeti ve vücut ağırlığı kullanılarak en yaygın olarak Cockcroft-Gault denklemi ile tahmin edilir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip çoğu hasta için, gerçek vücut ağırlığına göre 15 ila 20 mg/kg'lık dozların aralıklı infüzyon şeklinde her 8 ila 12 saatte bir uygulanması önerilmektedir (MİK_{BMD}'sinin 1 mg/L olduğu varsayılır). Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda,

MİK değeri 2 mg/L olduğunda bu dozlar terapötik hedefe ulaşamayabilir (Rybak ve ark., 2020).

Aralıklı infüzyon yoluyla vankomisin alan şiddetli *S. aureus* enfeksiyonu olan hastalarda, sonraki idame dozunu belirlemek için 24 saatlik zaman-konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA24) ve çukur kılavuzluğunda dozlama olmak üzere iki yöntem vardır.

EAA kılavuzluğunda aralıklı dozlama: Şiddetli *S. aureus* enfeksiyonu ve stabil böbrek fonksiyonu olan hastalarda, EAA24 kılavuzluğunda dozlama tercih edilmektedir. EAA kılavuzluğunda dozlama yaklaşımı, bireyselleştirilmiş bir doz rejimi hesaplamak için hastanın vankomisin serum konsantrasyonlarını (bir pik ve bir çukur) ve bir EAA hesaplayıcısının kullanılmasını gerektirir. Bu genellikle bir eczacı tarafından yapılmaktadır. EAA kılavuzlu dozlama, bu yaklaşımı destekleyen verilerin az olduğu; stabil olmayan böbrek fonksiyonu olan hastalarda, renal replasman tedavisi alan hastalarda, ciddi olmayan enfeksiyonları veya MRSA dışı enfeksiyonları olan hastalarda ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (örn. menenjit ve ventrikülit) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Rybak ve ark., 2020).

Çukur kılavuzluğunda aralıklı dozlama: EAA kılavuzlu dozlama için eczacı katılımının mümkün olmayabileceği durumlarda, kararsız böbrek fonksiyonu olan hastalarda ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu (örneğin, menenjit veya ventrikülit) olan hastalarda şiddetli *S. aureus* enfeksiyonu için çukur kılavuzlu dozlama önerilir. Doz ayarlamaları; klinik yanıtın, tolere edilebilirliğin, böbrek fonksiyonunun ve tedavi planlarının yorumlanmasına dayalı olarak vankomisin çukur konsantrasyonları sonucuna göre yapılır (Rybak ve ark., 2020).

Sürekli İnfüzyon Yoluyla Uygulama

Vankomisinin sürekli infüzyonla uygulanması, hedefe daha erken ulaşma, serum konsantrasyonlarında daha az değişkenlik, ilaç düzeyi izleme kolaylığı (EAA'yı hesaplamak için numune alma süresine veya çoklu konsantrasyonlara daha az bağımlılık) ve akut böbrek hasarı (ABH) riskini düşürme gibi potansiyel avantajlarıyla aralıklı infüzyona bir alternatif olarak değerlendirilmiştir. Sürekli infüzyon (CI) yaklaşımı için uygun olan hastalar; kritik hastalığı olan hastalar,

ayaktan parenteral antimikrobiyal tedavi alan hastalar ve aralıklı infüzyonu tolere edemeyen hastalardır (Wysocki ve ark., 2001).

Sürekli infüzyon yoluyla vankomisin alan hastalar için daha düşük bir yükleme dozu kullanılabilir. Sürekli infüzyonla ilgili yapılan çalışmalarda, kritik hastalarda 20-25 mg/L'lik hedef kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için 15 ila 20 mg/kg'lık bir yükleme dozunun kullanılması ve infüzyonunun bitmesinden hemen sonra 30 ila 40 mg/kg'lık (60 mg/kg'a kadar) toplam günlük dozlar önerilmiştir (Rybak ve ark., 2020).

Vankomisin CI ile verildiğinde, yoğun bakım ünitesinde aynı hattan uygulanan diğer ilaçlarla geçimsizliği önlemek için bağımsız hatların veya çoklu kateterlerin kullanılmasını gerektirebilir (Raverdy ve ark., 2013).

2.4.2 Şiddetli Olmayan veya *S. aureus* Dışındaki Enfeksiyonlarda Dozlama

Şiddetli olmayan veya *S. aureus* olmayan enfeksiyonlar için optimal EAA hedefi tam olarak belirlenmemiştir, bu nedenle bu tür hastalar için çukur kılavuzlu dozlama tercih edilmektedir. Şiddetli olmayan enfeksiyonların (komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi) tedavisi için vankomisin alan ve renal replasman tedavisi almayan hastalarda yükleme dozunun rutin kullanımı önerilmemektedir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar için vankomisin idame dozu, tek bir doz 2000 mg'ı aşmamak üzere her 8 ila 12 saatte bir yaklaşık 15 ila 20 mg/kg gerçek vücut ağırlığına göre verilmektedir (en yakın 250 mg'a yuvarlanır) (Drew ve Sakoulas, 2023).

Başlangıç idame dozu, gerçek vücut ağırlığı ve Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplanan tahmini kreatinin klirensini içeren bir nomogram kullanılarak da belirlenebilir. Vankomisine ≥ 3 gün devam edecek hastalar için, 10 ila 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik hedef çukur konsantrasyonlarına göre çukur kılavuzlu idame doz ayarlamaları yapılmaktadır. < 3 gün süreyle vankomisin alan hastalarda kararlı duruma ulaşmadan (genellikle tedavinin 2 ila 3. günü) önce bu tür bir izlemenin değeri belirsiz olduğu için vankomisin konsantrasyonunun izlenmesi genellikle atlanabilir (Drew ve Sakoulas, 2023).

2.4.3 Özel Popülasyonlarda Doz Ayarlaması

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için, tahmini kreatinin klirensine dayalı olarak doz ayarlaması önerilir. Sanford Antimikrobiyal Tedavi Kılavuzu'nun vankomisin için renal fonksiyona göre idame doz önerileri Tablo 2.2 'de yer almaktadır (Sanford Guide, 2023).

Tablo 2.2. Renal fonksiyona göre önerilen vankomisin idame dozları (Sanford Guide, 2023)

Renal Fonksiyon (mL /dk)	Vankomisin dozu
CrCL > 100	15-20 mg/kg 8-12 saatte bir
CrCL 50-100	15-20 mg/kg 12 saatte bir
CrCL 20-49	15-20 mg/kg 24 saatte bir
CrCl < 20	15-20 mg/kg 48 saatte bir

Renal Replasman Tedavisi Alan Hastalar

Aralıklı hemodiyaliz: Diyaliz sıklığı, kullanılan diyalizörün geçirgenliği, dozun hemodiyaliz (HD) sırasında veya HD sonrası verilmesi gibi birçok faktör vankomisinin diyalizle uzaklaştırılma derecesini etkiler. Kronik aralıklı HD'ye ihtiyaç duyan hastalarda yüksek akışlı bir filtre kullanılarak yapılan üç ila dört saatlik bir diyaliz seansı, intradiyalitik olarak uygulanan vankomisin dozunun yaklaşık %20 ila %40'ını azaltabilir (Nyman ve ark., 2018).

Dozlama aralığı boyunca terapötik serum konsantrasyonlarını sağlamak için her HD seansında idame vankomisin dozlarının uygulanması önerilir. Haftada üç kez yapılan tipik HD programında, üçüncü günde yeterli vankomisin maruziyetini sürdürmek için 3 günlük interdiyalitik dönem için (örneğin, Cuma'dan Pazartesi'ye) %25 daha yüksek doz gerekebilir (El Nekidy ve ark., 2016).

Vankomisin hidrofilik olduğundan, aşırı sıvı yükü olan hastalarda vankomisin dozlaması, düzeltilmiş vücut ağırlığı yerine dozlama sırasındaki gerçek vücut ağırlığına dayanmalıdır. Hemodiyaliz alan hastalar için önerilen vankomisin yükleme ve idame dozları Tablo 2.3' de gösterilmektedir (Rybak ve ark., 2020).

Tablo 2.3. Hemodiyaliz hastalarında önerilen vankomisin yükleme ve idame dozları

Doz zamanlaması	Diyalizör geçirgenliği	Vankomisin dozu
Diyaliz sonrası	Düşük	Yükleme dozu: 25 mg/kg; İdame dozu: 7,5 mg/kg ^b
	Yüksek	Yükleme dozu: 25 mg/kg; İdame dozu: 10 mg/kg ^b
İntradiyalitik ^a	Düşük	Yükleme dozu: 30 mg/kg; İdame dozu: 7,5-10 mg/kg ^b
	Yüksek	Yükleme dozu: 35 mg/kg; İdame dozu: 10-15 mg/kg ^b

^a = Diyaliz seansının son 1-2 saatinde verilen doz, ^b = Haftada üç kez doz

Hibrit HD tedavileri [uzun süreli aralıklı renal replasman tedavisi (PIRRT) ve yavaş-düşük verimli diyaliz (SLED)], standart HD'ye kıyasla daha yavaş kan ve diyalizat akış hızlarında ve daha uzun sürelerde (genellikle günde 6 ila 12 saat) kullanılabilir. Bir sonraki HD seansına kadar geçen süre kısaldığından, hibrit diyaliz tedavilerinde 20 mg/kg azaltılmış yükleme dozu önerilir. İdame dozları, hibrit HD bittikten sonra veya diyalizin son 60 ila 90 dakikasında 15 mg/kg olarak uygulanabilir (Rybak ve ark., 2020).

Periton diyalizi: Sürekli ayaktan periton diyalizi alan hastalarda, 20 ila 25 mg/kg'lık bir IV yükleme dozu verilir. Yükleme dozundan yaklaşık 48 ila 72 saat sonra bir vankomisin serum konsantrasyonu elde edilmeli ve sonraki 7,5 mg/kg idame dozu hedef serum konsantrasyonlarına ulaşılmasına göre uygulanmalıdır (Drew ve Sakoulas, 2022; Freitas ve ark., 2017).

Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT): Vankomisin SRRT ile uzaklaştırılır. CL'si ultrafiltrat/diyalizat akış hızıyla yakından ilişkilidir, yeni nesil hemodiyafiltrelerin tümü ilaca karşı çok geçirgen olduğu için hemodiyafiltre tipi daha az önemlidir.

KDIGO tarafından önerilen geleneksel atık hızlarında (20 ila 25 mL/kg/saat) SRRT alan hastalarda gerçek vücut ağırlığına göre 20 ila 25 mg/kg'lık yükleme dozları ve ardından her 12 saatte bir 7,5 ila 10 mg/kg'lık bir başlangıç idame dozu

uygulanmalıdır. Aşırı sıvı yüklemesi olan hastalar, övolemik hale geldikçe ve ilaç Vd'si düştükçe dozlar azaltılabilir (Rybak ve ark., 2020).

Obez Hastalar

Obezite, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanır ve üç sınıfa ayrılır. Sınıf I (30,0-34,9 kg/m²), sınıf II (35,0-39,9 kg/m²) ve morbid obezite (≥ 40 kg/m²) (Satman ve ark., 2014). Obezite, gerçek vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanan idame dozlarından kaynaklanan supratherapötik konsantrasyonlar nedeniyle, vankomisin kaynaklı nefrotoksisite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Lodise ve ark., 2008).

Ciddi enfeksiyonları olan obez yetişkin hastalarda, gerçek vücut ağırlığı kullanılarak 20 ila 25 mg/kg (maksimum 3.000 mg) vankomisin yükleme dozu uygulanabilir (dozlar en yakın 250 mg'a yuvarlanır). Bir yükleme dozu uygulama kararı ve bu dozun büyüklüğü, enfeksiyonun ciddiyetine ve terapötik bir serum konsantrasyonuna ulaşma aciliyetine göre verilmelidir. Genel olarak, toplam günlük doz, böbrek fonksiyonlarına bağlı olarak 4500 mg'ı geçmemelidir. Özellikle ampirik dozlar 4.000 mg/gün'ü aştığında, doz ayarlaması için EAA maruziyetinin erken ve sık aralıklarla izlenmesi önerilir (Crass ve ark., 2018; Rybak ve ark., 2020).

2.4.4 Vankomisin Uygulama Yöntemi

Kullanım sırasında 50 mg/mL'lik bir çözelti hazırlamak için 500 mg veya 1 g vankomisin içeren bir flakona sırasıyla 10 mL ve 20 mL steril enjeksiyonluk su ekleyerek liyofilize toz sulandırılır. Sulandırılmış çözelti buzdolabında 96 saate kadar saklanabilir. Maksimum infüzyon konsantrasyonu 5 mg/mL'dir; bunun için 500 mg'lık dozlar en az 100 mL'de, 1 g'lık dozlar 200 mL'de seyreltilir. Sıvı kısıtlaması gereken hastalar için 10 mg/mL'lik bir konsantrasyon kullanılabilir. En az 60 dakika boyunca IV aralıklı infüzyonla uygulanır. Geçimli olduğu infüzyon çözeltileri %5 dekstroz, %0,9 sodyum klorür, laktat ringer, %5 dekstroz + %0,9 sodyum klorür ve %5 dekstroz + laktat ringer' dir. Aminofilin, amfoterisin B, aztreonam, deksametazon ve sodyum bikarbonat gibi alkali çözeltilerle geçimsizdir (Micromedex®, 2023; Rybak ve ark., 2009).

2.5 Vankomisin Terapötik İlaç İzlemi

Ciddi MRSA enfeksiyonu olan hastalarda vankomisinin terapötik olarak izlenmesine yönelik en uygun yaklaşım araştırılmaya devam etmektedir ve aktif bir tartışma konusudur (Dilworth ve ark., 2021; Jorgensen ve ark., 2021). Son çalışmalar, vankomisin aktivitesi için en iyi parametrenin EAA/MİK oranı olduğunu belirtmektedir. Mevcut kılavuzlar, etkili bir tedavi hedefi için ≥ 400 mg·sa/L'lik bir EAA/MİK oranı önermektedir. Klinik açıdan EAA'yı ölçmenin zorluğu nedeniyle optimum vankomisine maruz kalma ve etki için 15 ila 20 mg/L arasındaki vankomisin çukur konsantrasyonları EAA için vekil bir belirteç olarak kullanılmıştır (Pai ve ark., 2014).

Bazı araştırmalar, 15-20 mg/L hedef çukur konsantrasyonu olan bazı hastaların EAA/MİK ≥ 400 mg·sa/L hedefine ulaşamayabileceğini ve hastaların yarısından fazlasının, çukur konsantrasyonları 15 mg/L'in altında olmasına rağmen hedefi yakalayabildiğini göstermektedir (Patel ve ark., 2011). Çukur ve EAA değerleri arasındaki bu terapötik uyumsuzluğun nedeni; EAA, belirli bir zaman aralığında verilen doza yönelik kümülatif ilaç maruziyetini temsil ederken, çukur ölçümü, dozlama aralığının sonunda tek bir maruz kalma noktasını temsil ettiğinden, çok çeşitli konsantrasyon-zaman profilleri, belirli bir çukur ile ilişkili olabilir (Patel ve ark., 2011). Vankomisin çukur konsantrasyonu ile EAA arasındaki bu önemli bireyler arası değişkenlik nedeniyle, sadece çukur izlemenin vankomisin dozlaması için yetersiz olduğu bildirilmektedir (Neely ve ark., 2014).

≥ 400 mg·sa/L'lik EAA'lar, genellikle kararlı durum çukur konsantrasyonları 15 ila 20 mg/L olan hastalarda elde edilirken, bu çukur değerleri şiddetli MRSA enfeksiyonlarının tedavisi için üst EAA hedefi olan 600'ü aşabilir. Bu durum, hastaları artan nefrotoksisite riskine daha yatkın hale getirir (Clark ve ark., 2019). EAA kılavuzlu izlemede ABH insidansının, çukur kılavuzlu izlemeye göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Tsutsuura ve ark., 2021). Bununla birlikte nefrotoksisite için EAA eşikleri değişkendir. Daha önceki kanıtlar, EAA₂₄/MİK >600 mg·sa/L olan hastalarda nefrotoksisitenin arttığını göstermiştir (Aljefri ve ark., 2019; Zasowski ve ark., 2017). Vankomisinin yetişkinlerde prospektif bir popülasyon farmakokinetik

modelinde, vankomisine maruz kalma eşiği olarak 700 mg.sa/L'lik bir EAA24/MİK oranı önerilmiştir (Neely ve ark., 2018).

Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği (ASHP), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (PIDS) ve Enfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneği (SIDP) tarafından yayımlanan 2020 kılavuzu, şiddetli MRSA enfeksiyonu ve stabil böbrek fonksiyonu olan hastalarda etkinliği en üst düzeye çıkarmak ve vankomisine bağlı nefrotoksisite riskini azaltmak için çukur-kılavuzlu dozlama yerine EAA-kılavuzlu dozlamayı önermektedir (Rybak ve ark., 2020). Bununla birlikte, bu yaklaşımın klinik sonuçlardaki (tedavi başarısızlığı, mortalite, kalıcı bakteriyemi) üstünlüğünü ortaya koyacak veriler sınırlıdır. Ayrıca, 400 mg.sa/L'nin altındaki EAA24/MİK oranlarında, tedavi başarısızlığını öngören eşikler tanımlanmamıştır (Lodise ve ark., 2020).

EAA kılavuzluğunda izlemeye aşına olmama, eğitim gereklilikleri, maliyetler ve EAA'yı belirlemeye yönelik yazılımlara erişim gibi zorluklar EAA kılavuzluğunda izlemenin uygulanmasına ilişkin engellerdir (Lim ve ark., 2023). Bu yaklaşım, ayrıca EAA hesaplayıcılarının (Bayesian ve Bayesian olmayan araçlar dahil) kullanımı için bir eczacı gerektirir. EAA kılavuzlu izleme EAA hesaplayıcısı ve eczacı katılımı ile mümkün değilse, çukur kılavuzlu izleme tavsiye edilir.

EAA24'yı belirlemek için önerilen en yaygın 2 dozlama yöntemi Bayesian tahmini bilgisayar yazılım programlarını ve log-lineer farmakokinetik temelli denklemleri içermektedir. Gözden geçirilmiş kılavuzlar, EAA24'ü izlemek için tercih edilen yöntem olarak Bayesian yazılımının kullanılması önermektedir.

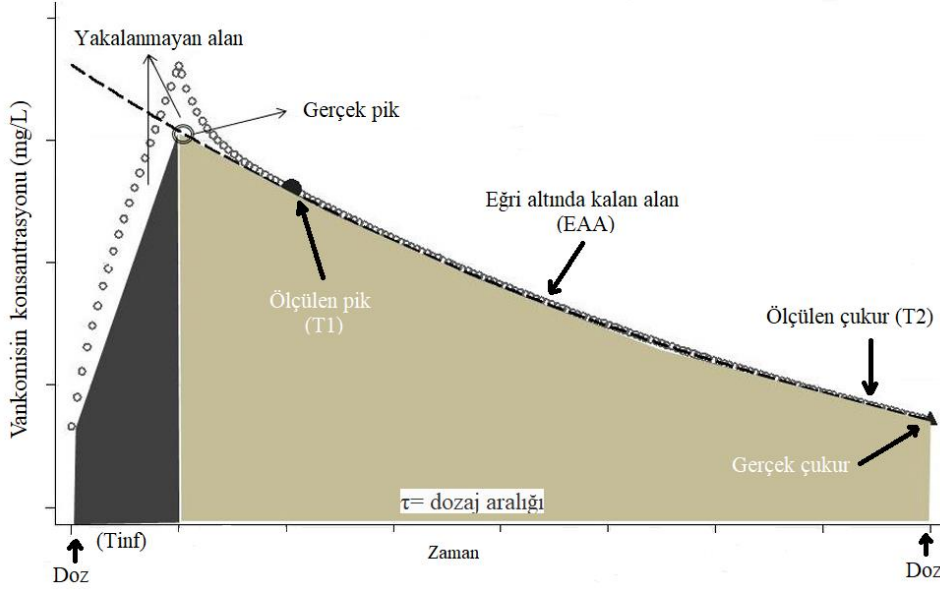
2.5.1 Bayesian Temelli EAA İzlemi

Bayesian yaklaşımıyla EAA'yı izlemek için en az bir çukur konsantrasyonu (C_{min}) ile infüzyondan 1 ila 2 saat sonra elde edilen pik konsantrasyonu (C_{max}) olmak üzere 2 vankomisin konsantrasyonunun kullanılması tercih edilmektedir. Bazı hastalarda tek başına çukur konsantrasyonu da yeterli olabilir, ancak sadece çukur verileri kullanmanın uygulanabilirliğini doğrulamak için farklı hasta popülasyonlarında daha fazla veriye ihtiyaç vardır (Rybak ve ark., 2020).

Hastalar için farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına yardımcı olabilecek bilgisayar programları mevcuttur. En güvenilir bilgisayar programları, Bayesian teoreminin bileşenlerini içeren doğrusal olmayan bir regresyon algoritması kullanır. Bu algoritma, en iyi farmakokinetik parametreleri (örneğin, dağılım hacmi [Vd] veya CL gibi) hesaplamak üzere tekrarlamalı bir işlem kullanan istatistiksel bir tekniktir. Bir konsantrasyon/zaman veri seti için, hastanın ilaç dozlama ve serum konsantrasyonları bilgisayara girilir. Bilgisayar programı, ilaç ve uygulama yöntemi (oral, IV bolus, IV infüzyon, vb.) için önceden programlanmış bir farmakokinetik denkleme sahiptir. Tipik olarak, tek bölmeli bir model kullanılır, ancak bazı programlar kullanıcının birkaç farklı denklem arasından seçim yapmasına izin verir. Bilgisayar programı daha sonra hastanın demografik bilgilere (yaş, kilo, cinsiyet, böbrek fonksiyonu, vb.) dayalı popülasyon tahminlerini kullanarak, gerçek serum konsantrasyonlarının olduğu her seferde tahmini serum konsantrasyonlarını hesaplar. Kinetik parametreler daha sonra bilgisayar programı tarafından değiştirilir ve yeni bir tahmini serum konsantrasyonları seti hesaplanır. Gerçek değerlere en yakın tahmini serum konsantrasyonlarını oluşturan farmakokinetik parametreler seti oluşturulana kadar işlem tekrarlanır. Bu farmakokinetik parametreler daha sonra hastalar için geliştirilmiş dozlama programlarını hesaplamak için kullanılabilir. Bayesian yaklaşımının bir avantajı, vankomisin konsantrasyonlarının kararlı durum koşulları (üçüncü veya dördüncü dozdan sonra) yerine ilk 24 ila 48 saat içinde toplanabilmesi ve bu bilginin sonraki dozlamayı belirlemek için kullanılabilmesidir (Bauer, 2014).

2.5.2 Birinci Dereceden Farmakokinetik Denklemlerle EAA İzlemi

Birinci dereceden farmakokinetik (FK) denklemlerle EAA'nın hesaplanması, kararlı durumda infüzyon bitiminden 1 saat sonra pik ($C_{ss_{max}}$) ve dozaj aralığının sonunda çukur ($C_{ss_{min}}$) konsantrasyonlarının elde edilmesine dayanır. Bir dozaj aralığı için EAA, infüzyon eğrisi altındaki EAA (EAA_{inf}) ve eliminasyon eğrisi altındaki EAA (EAA_{elim})'nin toplamından oluşur ve buradan EAA24 hesaplanır. Ölçülen pik ve çukur konsantrasyonları, EAA'nın mümkün olduğunca çoğunu yakalamak için gerçek pik ve gerçek çukura ekstrapole edilir (Şekil 2.5). Vankomisin lineer farmakokinetik özellik gösterdiğinden, EAA24 tahmin edildikten sonra toplam günlük dozdaki değişiklikler, EAA24 ile orantılı olarak değişir (Elbarbry, 2018).



Şekil 2.5. FK denklemler kullanılarak elde edilen vankomisin EAA'sı (Pai ve ark., 2014). T1= Vankomisin infüzyonunun başlangıcından pik konsantrasyonunun ölçülmesine kadar geçen süre, T2 = Vankomisin başlangıcından çukur konsantrasyonun ölçülmesine kadar geçen süre, Tinf = Vankomisin infüzyonunun süresi

EAA24'ün hesaplanması için aşağıdaki denklemler sırasıyla kullanılır:

1. Eliminasyon oranı sabitini (k_e) hesaplama:

$$k_e = (\ln C_{ss_{max}} - \ln C_{ss_{min}}) / (T_2 - T_1)$$

2. Gerçek pik hesaplama:

$$\text{Gerçek pik} = C_{ss_{max}} / e^{(-k_e)(T_1 - T_{inf})}$$

3. Gerçek çukur hesaplama:

$$\text{Gerçek çukur} = (C_{ss_{min}}) (e^{(-k_e)(\tau - T_2)})$$

4. EAA_{inf} hesaplama:

$$EAA_{inf} = [(Gerçek \ çukur + Gerçek \ pik) / 2] (T_{inf})$$

5. EAA_{elim} hesaplama:

$$EAA_{elim} = (Gerçek \ pik - Gerçek \ çukur) / k_e$$

6. EAA24 hesaplama:

$$EAA_{24} = [(EAA_{inf}) + (EAA_{elim})] (24 / \tau)$$

Bu yaklaşımın en büyük avantajı Bayesian yaklaşımından daha basit olması ve daha az varsayıma dayanmasıdır. Ancak bu yöntem, örnekleme periyodu için EAA'nın yalnızca anlık görüntüsünü sağlayabildiğinden, örnekleme periyodu sırasında veya sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu gibi fizyolojik bir değişiklik meydana

gelirse bu EAA hesaplaması doğru olmayacaktır. Ayrıca, 24 saatlik bir süre içinde birden fazla doz rejimi alan hastalarda vankomisin EAA24'ü PK denklem yöntemiyle tahmin etmek zordur. Vankomisin dozlama aralığı günde bir defadan daha sıkısa, EAA24, o aralıkta uygulanan aynı dozların sayısının bir fonksiyonudur (örn., gerçek EAA24'ü hesaplariken 12 saatlik bir dozaj aralığı için EAA, 2 ile çarpılmalıdır) (Gilbert ve ark., 2023; Rybak ve ark., 2020).

2.5.3 Vankomisin Çukur İzlemi

Kararlı durum koşullarında genellikle bir dozun uygulanmasından önce 1 saat içinde çukur konsantrasyonu ölçülür. Kararlı durum koşulları yaklaşık olarak üçüncü dozdan sonra ortaya çıkar; bu nedenle, dördüncü dozdan önce vankomisin çukur konsantrasyonları izlemeye başlanabilir (Alvarez ve ark., 2016; Rybak ve ark., 2009).

MRSA enfeksiyonundan bağımsız olarak, idame dozu belirlendikten sonra (EAA kılavuzlu veya çukur kılavuzlu dozlama yöntemlerinden biriyle), aşağıdaki durumlarda serum vankomisin ve kreatinin konsantrasyonlarının en az haftalık olarak izlenmesi önerilir (Rybak ve ark., 2020; Zamoner ve ark., 2019):

- 3 ila 5 günden uzun süre vankomisin alan hastalar
- Altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullananlar gibi nefrotoksisite riski yüksek hastalar
- Stabil olmayan böbrek fonksiyonu, dalgalı sıvı dengesi, obezite, hemodinamik instabilite, kritik hastalığı olan veya renal replasman tedavisi alan hastalar

Genel olarak, doz ayarlaması yapıldığında (dozlama aralığı değişmediğinde) serum konsantrasyonunda orantılı bir değişiklik ile sonuçlanır. Bu nedenle, toplam günlük dozdaki değişiklikler hem tepe hem de çukur konsantrasyonlarında orantılı değişikliklere neden olmaktadır. Stabil böbrek fonksiyonu olanlarda doz ayarlamasını takiben, dördüncü dozdan önce vankomisin serum konsantrasyonları tekrar ölçülmelidir (Liu ve ark., 2011).

Diyaliz tedavisi alan hastalarda serum konsantrasyonunun izlemi, sonraki vankomisin dozlarının belirlenmesini sağlar. Vankomisin serum konsantrasyonları,

diyaliz tedavisinin başlangıcında düşüktür ancak sonraki birkaç saat içinde ilaç dokulardan tekrar kana yeniden dağıldığı için rebound konsantrasyonları gözlenir. Bu nedenle vankomisin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için kan örnekleme hemodiyaliz tedavisi sırasında veya sonrasında en az 2 saat yapılmamalıdır. Hemodiyaliz sırasında veya hemen sonrasında elde edilen serum konsantrasyonları, yanlış dozlama kararlarına yol açarak gerekenden daha yüksek dozların uygulanmasına neden olabilir. Diyaliz öncesi serum konsantrasyonu izlemi, herhangi bir idame dozu değişikliği için bir başlangıç idame rejimini takiben iki diyaliz seansı boyunca ve sonrasında en az haftada bir yapılmalıdır (Cimino ve ark., 2021).

10 ila 20 mg/L aralığındaki hedef çukur konsantrasyonları, klinik yanıtın yanı sıra enfeksiyonun yeri ve ciddiyetine bağlıdır. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ≤ 1 mg/L olan patojenler için, ≥ 400 mg.sa/L olan EAA/MİK hedefini karşılamak için minimum çukur konsantrasyonu 15 mg/L olmalıdır. Komplike enfeksiyonlar (örneğin, *S. aureus*'un neden olduğu bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, menenjit ve hastane kaynaklı pnömoni) veya ciddi sepsis veya septik şokla ilişkili enfeksiyonlar için, penetrasyonu iyileştirmek ve klinik sonuçları iyileştirmek için 15 ila 20 mg/L'lik çukur konsantrasyonlar önerilir (Rybak ve ark., 2009; Liu ve ark., 2011).

2.6 Vankomisinin İstenmeyen Etkileri

Parenteral vankomisinin en yaygın görülen istenmeyen etkileri arasında döküntü (infüzyon reaksiyonuna veya gerçek vankomisin duyarlılığına bağlı), infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, nefrotoksisite ve ototoksisite yer alır (Patel ve ark., 2023). Daha az yaygın yan etkiler arasında lokal flebit, titreme, ilaç ateşi, eozinofili ve geri dönüşümlü nötropeni bulunur. Nadir olarak DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü) sendromu, trombositopeni, vaskülit ve Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir (Bruniera ve ark., 2015).

2.6.1 İnfüzyon Reaksiyonu

Daha önce “Red man sendromu” olarak bilinen döküntü ile ilişkili vankomisin kaynaklı infüzyon reaksiyonu, vankomisin infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında gözlenen histamin aracılı bir reaksiyondur. Semptomlar tipik olarak baş,

boyun ve üst gövdede kızarma, kaşıntı ve eritematöz bir döküntü içerebilir. Tipik olarak vankomisin hızlı (<1 saat) IV infüzyonundan kaynaklanır. Vankomisinin infüzyon reaksiyonu, anjiyoödeme ve ciddi hipotansiyona yol açabilir. Reaksiyon, aşırı vankomisin dozlarından kaçınılarak, infüzyon süresinin uzatılmasıyla ve antihistaminiklerin uygulanmasıyla azaltılabilir veya önlenir (Alvarez-Arango ve ark., 2021).

2.6.2 Nefrotoksisite

Akut böbrek hasarı (ABH), vankomisinin önemli bir yan etkisidir ve ilk olarak 1958'de tanımlanmıştır (Geraci ve ark., 1958). Daha sonra yapılan birkaç randomize kontrollü çalışmada, vankomisinin diğer birçok antibiyotikten daha yüksek ABH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Sinha Ray ve ark. (2016), tarafından 4033 hastayı içeren sistemik bir inceleme ve meta-analizde, vankomisin uygulamasının ABH riskini 2,5 kat artırdığı bulunmuştur.

Nefrotoksisitenin patolojik belirtileri arasında akut tübüler nekroz, akut tübülointerstisyel nefrit ve intratübüler kristal tıkanıklığı yer almaktadır. Vankomisin nefrotoksisitesinin önerilen patofizyolojik mekanizması, vankomisinin proksimal tübüler epitel hücrelerinde birikmesi sonucu hücresel apoptoza yol açması olmuştur (Dieterich ve ark., 2009). Bu mekanizma, nefrotoksisite için risk faktörleri olan bireylerin renal tübüllerinde yüksek hücre içi ilaç konsantrasyonunun, proksimal renal tübüllerde oksidatif stresi, kompleman aktivasyonunu, inflamatuvar hasarı, mitokondriyal disfonksiyonu ve hücresel apoptozu indüklemesini içermektedir (Kan ve ark., 2022).

Vankomisine bağlı nefrotoksisite genellikle geri dönüşümlü olsa da onu akut interstisyel nefritten ve kontrolsüz enfeksiyon nedeniyle kötüleşen böbrek fonksiyonundan ayırt etmek zor olabilir. Klinik olarak, Scr'deki artışlarla ve klinik yargıya göre vankomisine bağlı ABH tanısı konmaktadır. Bununla birlikte, klinik tanı şüpheliyse böbrek biyopsisi gerekli olabilir (Sinha Ray ve ark., 2016).

Vankomisine bağlı ABH insidansı, çeşitli klinik durumlara ve ABH tanımlarına göre %5 ila %43 arasında değişmektedir (Downs ve ark., 1989; van Hal ve ark., 2013). Daha önce birçok çalışma, Risk-Hasar-Yetmezlik-Kayıp-Son dönem böbrek hastalığı

(Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD; RIFLE), Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKI-Network; AKIN) ve Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) kriterleri gibi mevcut ABH kriterlerini kullanarak vankomisine bağlı ABH'nin teşhis edilmesini önermektedir (Sinha Ray ve ark., 2016). Kılavuzlar, 48 saatlik bir süre boyunca Scr değerinde $\geq 0,3$ mg/dL'lik bir artışı vankomisine bağlı ABH'nin bir göstergesi olarak tanımlamıştır (Rybak ve ark., 2020).

ABH riskini etkileyen faktörler arasında hasta ile ilgili faktörler (örn., artan vücut ağırlığı, önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve kritik hastalık), ilaca bağlı faktörler (örn., vankomisin dozu ve süresi) ve nefrotoksik ilaçların (aminoglikozidler, kıvrım diüretikleri, amfoterisin B, piperasilin/tazobaktam, antiviral ajanlar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, IV kontrast madde ve vazopresörler gibi) eşzamanlı uygulanması yer almaktadır (Hanrahan ve ark., 2015; Zasowski ve ark., 2017).

Yüksek dozda vankomisin uygulaması, proksimal tübüler hücrelerde birçok ilaç taşıyıcının aktivitesini indükleyerek tübüler hücrelerde vankomisin konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle yüksek doz rejimleri, nefrotoksisite oluşumunda önemlidir (Suzuki ve ark., 2012). Birkaç retrospektif çalışma, yüksek doz vankomisin ile ABH olasılığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Lodise, ≥ 4 g/gün vankomisin alan 26 hastayı, < 4 g/gün alan 220 hasta ve linezolid alan 45 hastayla karşılaştırmıştır ve nefrotoksisite oranını ≥ 4 g/gün vankomisin alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur ($p = 0.001$) (Lodise ve ark., 2008).

Birçok çalışma, çukur düzeyleri ile vankomisin nefrotoksisitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir ve ABH riskinin vankomisin çukur konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak, özellikle ciddi enfeksiyonlar için hedeflenen 15 ila 20 mg/L aralığında arttığını göstermiştir (Jeffres ve ark., 2007; van Hal ve ark., 2013). Buna karşılık Kullar ve ark. (2011), 10-15 mg/L (%17) ve < 10 mg/L (%15) ile karşılaştırıldığında, 15-20 mg/L (%13) çukur düzeylerinde anlamlı bir nefrotoksisite bulmamıştır. Ancak > 20 mg/L çukurları ile bu oran önemli ölçüde daha yüksek (%27) bulunmuştur ($p = 0,032$).

Benzer şekilde çalışmalar, 24 saatlik zaman-konsantrasyon eğrisi altındaki alan (EAA) arttıkça, ABH riskinin arttığını göstermektedir. Vankomisin ile tedavi edilen

166 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, EAA değeri 1300'ün üzerinde olan hastalarda ABH olasılığı, daha düşük değerlere sahip hastalara kıyasla 2,5 kat daha fazla bulunmuştur (%30,8'e karşı %13,1) (Lodise ve ark., 2009). 2491 hastayı içeren sekiz gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, 650 mg.sa/L'nin altındaki EAA'nın vankomisine bağlı ABH riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Aljefri ve ark., 2019).

Vankomisinin diğer nefrotoksik ajanlarla eş zamanlı uygulanması, ABH riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar aminoglikozitleri, kıvrım diüretiklerini, IV kontrast maddeleri, vazopresörleri, amfoterisin B'yi ve bazı beta-laktamları (özellikle piperasilin/tazobaktam) içermektedir (Carreno ve ark., 2014; Kim ve ark., 2022).

Vankomisin ve piperasilin/tazobaktam kombinasyonu, hastane ortamında en sık reçete edilen antibiyotik tedavileri arasındadır. Önceki çalışmalar, piperasilin/tazobaktamın, kombinasyon tedavisinin, diğer karşılaştırmalı antibiyotiklere ve vankomisin monoterapisine göre önemli ölçüde daha yüksek ABH riski taşıdığını göstermiştir (Hammond ve ark., 2017; Meaney ve ark., 2014). Bu bulgunun arkasındaki mekanizmalar araştırılmaya devam etmektedir. Piperasilin/tazobaktam kullanımının vankomisinin klirensini azaltabileceği ve bunun sonucunda serum çukur düzeylerinde artış ile ilacın birikmesine yol açabileceği görüşü öne sürülmüştür (Kan ve ark., 2022).

Vankomisine bağlı ABH yönetimi: Vankomisinin neden olduğu bazı böbrek hasarları genellikle idiyosenkratik olduğundan, yönetimi ilacın kesilmesini ve destekleyici tedaviyi içermektedir. Hekimler, vankomisine bağlı ABH için yüksek risk taşıyan hastalara vankomisin yerine alternatif bir antibiyotik vermeyi düşünebilir. MRSA enfeksiyonunu tedavi etmek için alternatif antibiyotikler arasında teikoplanin, linezolid, daptomisin, tigesiklin ve seftarolin bulunmaktadır (Filippone ve ark., 2017).

Vankomisin tedavisi almak zorunda olan hastalar için önleyici tedaviler şunları içermektedir: İntravasküler hacim kaybı olan hastalar için vankomisin tedavisi öncesinde ve sırasında yeterli hidrasyon, hastaların eşzamanlı akut hastalığının tedavisi ve düzeltilmesi, diğer potansiyel olarak nefrotoksik ajanların eşzamanlı

kullanımından kaçınılması, mümkünse yedi günü aşan tedavi sürelerinden kaçınmak; terapötik ilaç izleme ve doz ayarlaması yoluyla aşırı vankomisine maruz kalmanın önlenmesi, aşırı vankomisin maruziyeti olduğu kabul edilenler veya ABH'ı olduğu tespit edilenler için vankomisin dozunun azaltılması veya alternatif ilaçlara geçilmesi (Rybak ve ark., 2020).

2.6.3 Ototoksisite

Ototoksisite, vankomisin ile ilişkili nadir bir yan etkidir ancak bazı durumlarda ilacın kesilmesini gerektirebilir. Vankomisine bağlı ototoksisite için potansiyel risk faktörleri aşırı vankomisin dozlarını, eşzamanlı ototoksik ilaçlar alan hastaları (örn., aminoglikozidler, loop diüretikler, antineoplastik ajanlar), önceden var olan işitme anormalliklerini ve altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğunu içermektedir (Forouzesht ve ark., 2009; Marissen ve ark., 2020).

Vankomisine bağlı ototoksisitenin doğal seyrine ilişkin veriler sınırlıdır; genellikle insanlarda geçici bir işitme kaybı olarak ortaya çıkabilir. Kulak çınlaması veya ataksi olmadığında, vankomisin ototoksisitesinin klinik olarak tespit edilmesi zordur. Odyometrik testler olmadığında, özellikle en büyük risk altındaki yaşlı yetişkinlerde yüksek frekanslı işitme kaybı tespit edilemeyebilir ve meydana geldiğinde geri döndürülebilirliği bilinmemektedir. Hastalar kulak çınlaması, işitme kaybı ve dengesiz hareketler gibi toksisite belirtileri yaşarsa tedavi kesilmelidir (Brummett, 1993).

2.7 İlaç-İlaç Etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimi (İİE), bir ilacın başka bir ilaçla birlikte uygulandığında vücuttaki etkisinin değişmesidir. Potansiyel bir İİE (pİİE), aynı anda uygulanan potansiyel olarak etkileşime giren 2 ilaç olarak tanımlanmaktadır (Uijtendaal ve ark., 2014). Bu etkileşimler, farmakokinetik değişikliklerden (örn. emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyondaki değişiklikler) ve/veya farmakodinamik değişikliklerden (agonist, sinerjistik veya antagonistik etkiler) kaynaklanabilir (Katzung ve ark., 2021). İlaç etkileşimleri çoğu zaman istenmeyen, bazıları önemli klinik etkiye sahip olmayan ve bazen aralarındaki etkileşimin yararlı olduğu sinerjistik etkilerle sonuçlanabilir (Gabay ve Spencer, 2021).

2.7.1 İlaç Etkileşim Mekanizmaları

Birçok İİE, etkileşen ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilgili mekanizmalar yoluyla ortaya çıkmaktadır.

Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Bu tip ilaç etkileşimleri iyi belgelenmiştir ve bir ilacın başka bir ilacın absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını veya eliminasyonunu değiştirmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Farmakokinetik etkileşimler en yaygın olarak mikrozomal hepatik enzimler (sitokrom P-450 [CYP450] izoenzimleri) üzerinde etki ederek meydana gelir. Birçok ilacın metabolizması, ilaç metabolize edici enzimleri indükleyen diğer ajanlar tarafından arttırılabilir. Enzim indüksiyonu, barbitüratlar, karbamazepin, etanol, fenitoin, rifampin veya St. John's wort gibi ajanların kronik kullanılmasıyla gerçekleşir. Bu ilaçlar, CYP450 enzimleri ile metabolize olan ilaçların eş zamanlı kullanıldığında etkinliğinin azalmasına neden olabilmektedir. Tersine, bazı ilaçların metabolizması, ilacı metabolize eden enzimleri inhibe eden diğer ilaçlar tarafından azaltılabilir. Enzim inhibisyonu, ilacın plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu artırarak toksisitesinin artmasına neden olabilmektedir. İlaç metabolize edici enzimlerin bu tür inhibitörleri arasında amiodaron, simetidin, klaritromisin, eritromisin, furanokumarinler (greyfurt suyunda), ketokonazol, posakonazol, kinidin, ritonavir, verapamil ve diğerleri yer alır (Katzung ve ark., 2021).

Diğer mekanizmalar, p-glikoproteini veya plazma proteini (örneğin albümin) bağlama bölgelerinden ilaçların uzaklaştırılmasını ve serbest konsantrasyonlarının artmasını içermektedir. Ayrıca renal kan akışını azaltan ilaçlar, kardiyak outputu artıran ilaçlar, spesifik renal transport mekanizmalarını inhibe eden ilaçlar ve idrar pH'ını değiştiren ilaçlar özellikle böbrekten atılan ilaçların klirensini değiştirebilir.

Vankomisin'in farmakokinetik pİİE'leri dobutamin, dopamin ve furosemid ile eş zamanlı kullanımıyla gözlenmiştir. Bu ilaçların kardiyak debiyi artırması nedeniyle vankomisin'in renal klirensini artırması ve dolayısıyla serum düzeylerini düşürmesi nedeniyle bu etkileşimin meydana geldiği ileri sürülmektedir. Retrospektif bir çalışmada, dopamin, dobutamin ve furosemidin vankomisin serum konsantrasyonunu azalttığı gözlenmiştir. Etkileşen ilaçların kesilmesinin ardından, vücut ağırlığında

veya tahmini böbrek klirensinde önemli bir değişiklik olmadan vankomisin minimum kararlı durum serum konsantrasyonlarında bir artış olduğu kaydedilmiştir. Bu nedenle, böyle bir ilaç kombinasyonu durumunda serum vankomisin düzeylerinin optimal olduğundan emin olmak için iyi bir terapötik ilaç takibi gereklidir (Pea ve ark., 2000).

Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Benzer veya zıt etkilere sahip bir ilacın, birlikte kullanıldığı diğer bir ilacın farmakokinetiğini etkilemeden farmakolojik etkisini değiştirmesine farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri denir. Etkide bir artış oluşturan ilaç etkileşimleri agonistik olarak sınıflandırılır ve bu etkileşimler ayrıca aditif, sinerjistik veya potansiyalizasyon olarak ayrılır. Etkide bir azalmaya neden olan ilaç etkileşimleri ise fizyolojik, kimyasal veya farmakolojik antagonizma olarak sınıflandırılır.

Vankomisin potansiyel olarak hem nefrotoksik hem de ototoksiktir. Bu nedenle nefrotoksik (aminoglikozitler, amfoterisin B, kolistin, piperasilin/tazobaktam, tenofovir disoproksil fumarat, siklosporin, takrolimus gibi) ve ototoksik (örneğin furosemid) potansiyele sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanılması aditif etkilere neden olabileceği için advers etkilerin dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

2.7.2 İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Tespiti

Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların, sıklıkla mevcut polifarmasi, bozulmuş emilim ve azalmış böbrek ve karaciğer fonksiyonu gibi çeşitli nedenlerle İİE yaşama riski daha yüksektir (Papadopoulos ve ark., 2010). İİE'ler, hastanede kalış süresinin uzaması, tedavi maliyetinin artması, hasta güvenliğini olumsuz etkilemesi ve mortalite oranının artması gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (Moura ve ark., 2011; Oğlu ve ark., 2016). İİE'lerden kaynaklanan advers ilaç olaylarının (ADE) yaklaşık yarısı öngörülebilir ve önlenabilir olduğundan, hastalarda bu pİİE'leri tespit etmek önemlidir (Uijtendaal ve ark., 2014). Bu nedenle, ilaç etkileşimi tarama programlarının kullanılması, ilaç etkileşimlerini ve buna bağlı ADE'leri önleyebilir (Shariff ve ark., 2021).

Çeşitli veri tabanları ve kaynaklar, ilaç etkileşimlerinin türü, mekanizması, şiddeti ve farmakolojik sonuçları hakkında bilgi sağlamaktadır. Bunlardan bazıları, ilaç

etkileşimleri konusunda kapsamlı ve yetkili hazır başvuru kaynaklarıdır (Stockley's Drug Interactions Book). Diğerleri, abone olunması gereken ve bazılarına ücretsiz olarak erişilebilen belirli çevrimiçi/web veri tabanlarıdır (Micromedex®, Stockley's Interactions Checker, Drugs.com, Lexicomp) (Reis ve Cassiani, 2010; Vanham ve ark., 2017). Bu tez çalışmasında kullandığımız Stockley's Interactions Checker ve Micromedex® ilaç etkileşimi tarama programları için Türkiye'de bazı üniversite kütüphanelerinin veri tabanları aracılığıyla ücretsiz erişim sağlanabilir, bunun dışında ücretli abonelik gerektirmektedir.

Farklı veri tabanları ve kaynaklar arasındaki ilaç etkileşimleriyle ilgili bilgi çeşitliliği, ilaç etkileşimlerinin düzeyleri, şiddeti, mekanizması, klinik önemi ve yönetimi ile etkileşimin varlığı veya yokluğuna göre geniş ölçüde değişiklik göstermektedir. Bilgilerdeki bu geniş farklılıklar, klinik eczacılar ve diğer sağlık profesyonelleri için, ihtiyacı olan hastalarda bazı kombinasyonların kullanımına ilişkin doğru kararı vermede zorluklar oluşturmaktadır. Bu nedenle, ilaç etkileşimlerini belirlemek ve çözmek için kullanılan kaliteli bir veri tabanı, klinik öneme sahip majör etkileşimlerin saptanmasında oldukça hassas ve yüksek düzeyde özgüllüğe sahip olmalı, ayrıca klinik olarak anlamlı olmayan etkileşimleri göz ardı edebilmelidir (Vonbach ve ark., 2008).

Micromedex® veri tabanında İİE'ler için şu bölümler tanımlanmıştır: şiddet, uyarı/etkiler, klinik yönetim, etki mekanizması, özet ve referanslar. Etkileşim kanıtlarına ilişkin bilgiler, "Dokümantasyon" bölümünde bulunmaktadır. İİE'ler şiddetine göre kontrendike, majör, orta ve minör şeklinde gruplandırılır. Bu gruplar şunları ifade etmektedir:

- Kontrendike: İlaçlar eşzamanlı kullanım için kontrendikedir.
- Majör: Etkileşim yaşamı tehdit edici olabilir ve/veya ciddi olumsuz etkileri en aza indirmek veya önlemek için tıbbi müdahale gerektirebilir.
- Orta: Etkileşim, hastanın durumunun kötüleşmesine neden olabilir ve/veya tedavide değişiklik gerektirebilir.
- Minör: Etkileşim sınırlı klinik etkilere sahiptir. Yan etkilerin sıklığında veya şiddetinde bir artışı olabilir, ancak genellikle tedavide büyük bir değişiklik gerektirmez.

Stockley's Interaction Checker veri tabanının yapısı, genel olarak şunları içermektedir: etkileşim şiddeti, açıklama, eylem ve kanıt. Etkileşim şiddeti; ciddi, orta, hafif ve hiç beklenmeyen şeklinde 4 gruba ayrılır, açıklama kısmında etkileşim sonucuna göre yapılacak müdahale ve kanıt düzeyinde verilen bilgilerin resmi çalışmalara, teorik bir etkileşime veya vaka raporuna dayalı olduğuna bilgi yer almaktadır. Etkileşim sonucunun açıklamasında ayrıntılı bilgi için alt bölümler; klınık kanıt, mekanizma, önem ve yönetim ve referanslar olmak üzere 4 kısımdan oluşur. İİE'ler için gösterilen uyarı türleri Tablo 2.4' deki gibidir.

Tablo 2.4. Stockley's Interaction Checker veri tabanındaki uyarı türleri

Uyarı türleri	
	Hayatı tehdit edici veya kontrendike bir kombinasyon
	Doz ayarlaması veya yakın izleme gereklidir
	Olası olumsuz etkiler hakkında rehberlik edin ve/veya bazı izlemeleri göz önünde bulundurun
	Etkileşim yok veya klinik öneme sahip etkileşim yok

Stockley's Interaction Checker veri tabanındaki etkileşimlerin şiddetine göre sınıflandırılması şu şekildedir:

- Ciddi: Kalıcı bir zararlı etki veya yaşamı tehdit eden bir olayla sonuçlanabilecek etkileşimler
- Orta: Önemli ölçüde sıkıntıya neden olabilecek veya bir hastanın kısmen kötüleşmesine neden olacak etkileşimler
- Hafif: Hafif ve hastaların çoğunu gereğinden fazla endişelendirmesi olası olmayan bir etkiyle sonuçlanabilecek etkileşimler
- Hiç beklenmeyen: Bir etkiyle sonuçlanması muhtemel olmayan etkileşimler veya hiçbir etkileşimin olmadığı ilaç çiftleri

2.8 Vankomisin Terapötik İlaç İzlemi Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Terapötik ilaç izlemi (TDM), kanda kararlı durum konsantrasyonunu korumak için belirli ilaçların belirli zamanlarda konsantrasyonlarını ölçmek ve ardından hedef terapötik aralığa ulaşmak için dozlama rejimlerinin bireyselleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Kang ve Lee, 2009).

Vankomisin, özellikle MRSA dahil olmak üzere gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Kandaki vankomisin düzeyi, optimal bakterisid etkinliği sağlamak ve düşük serum düzeyleri ile dirençli suşların gelişmesini veya yüksek serum düzeyleri ile nefrotoksisite gelişimini önlemek için belirli bir aralıkta tutulmalıdır. Terapötik ilaç izleminin, vankomisin alan hastalarda klinik etkinliği önemli ölçüde arttırdığı ve böbrek toksisitesi oranını azalttığı gösterilmiştir (Ye ve ark., 2013).

Vankomisin uygulanması, serum vankomisin düzeylerinin yakından izlenmesini ve hastaların böbrek fonksiyonlarına, altta yatan enfeksiyon tipine ve serum konsantrasyon düzeylerine göre uygun dozlamayı gerektirir. Hastalar için optimum terapötik sonuçların sağlanmasında TDM uygulaması klinik eczacıların temel bir sorumluluğudur. Eczacı liderliğindeki TDM hizmetleri, ilaç kullanımıyla ilişkili yan etkilerde azalma, tedavi süresinde, hastanede kalış süresinde, morbiditede ve mortalitede azalma dahil olmak üzere olumlu hasta ve ekonomik sonuçlarla ilgili etkiler göstermiştir (Cardile ve ark., 2015; Komoto ve ark., 2018).

TDM sonuçlarını doğru bir şekilde yorumlamak için, serum vankomisin düzeyini ölçmek için kullanılan kan örneğinin kararlı durumdan sonra dördüncü dozdan önce alındığından emin olunmalıdır. Morrison ve ark. (2012), yaptığı bir çalışmada çok erken alınan düzeylerin yaklaşık %25'i klinisyen tarafından yanlış yorumlanmıştır ve buna bağlı olarak vankomisin dozu azaltılarak, artırılarak veya durdurularak dozaj değişiklikleri yapılmıştır. Al-Ruwaisan ve ark. (2020), tarafından yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasında, hastalar klinik eczacı TDM grubu ve hekim TDM grubu (kontrol grubu) olarak ikiye ayrılmıştır. Birincil sonuç, uygun vankomisin başlangıç dozu, örneklem zamanı, vankomisin düzeylerinin yorumlanması ve nefrotoksisiteye ek olarak vankomisin kullanımıyla ilgili diğer advers reaksiyonların gelişmesidir. Çalışmanın sonucunda, uygun vankomisin

başlangıç doz rejimi, uygun örnekleme zamanı, vankomisin düzeylerinin uygun yorumlanması ve tanımlanmış diğer advers reaksiyonların gelişmemesi klinik eczacı grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0.004$, $p < 0.021$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Birçok klinik çalışmada ve sistematik incelemede, eczacılar vankomisin dozlama nomogramı geliştirir ve uygular, klinisyenlere/hemşirelere eğitim sağlar, başlangıç dozu ve ardından doz ayarlaması önerir ve gerektiğinde klinisyenlere vankomisin veya alternatif anti-MRSA ajanlarının kesilmesini önerir. Tüm bu müdahaleler, daha akılcı antibiyotik reçetelemesine katkıda bulunur ve ABH'nin ana nedenleri olan risk faktörlerinin etkisini azaltabilir (Filippone ve ark., 2017). Bu nedenle vankomisin dahil ilaçların etkinliğini ve güvenliğini yönetmek için klinik eczacıların hastane servislerine atanması ve enfeksiyon kontrol ekipleri ile antimikrobiyal yönetim ekiplerine katılması teşvik edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, 1 Kasım 2020 ve 1 Nisan 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde IV vankomisin alan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş üzeri hastalar
2. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde, ≥ 3 gün IV vankomisin alan hastalar
3. En az bir vankomisin çukur düzeyine sahip hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. ≤ 18 yaş hastalar
2. 3 günden az IV vankomisin almış hastalar
3. Uygulama yolu olarak intraperitoneal, oral gibi diğer uygulama yollarının kullanıldığı hastalar
4. En az bir vankomisin çukur düzeyine sahip olmayan hastalar
5. Nefrotoksisitenin değerlendirilmesinde son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ($GFR < 15 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) ve renal replasman tedavisi alan hastalar

Çalışma için örneklem büyüklüğü, 0,385 etki büyüklüğü, %80 güç ve %5 hata payı olması koşulunda, en az 53 kişi olarak belirlenmiştir. Çalışmada geriye dönük olarak 344 hasta değerlendirilmiştir. 207 hastanın mevcut bir vankomisin çukur düzeyi olmadığı için 137 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların demografik bilgileri, APACHE II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) skoru, Glaskow Koma Skalası (GKS), YBÜ ve hastane yatış süresi, biyokimyasal parametreleri, eşlik eden hastalıkları, destek tedavileri,

enfeksiyonun türü/kaynağı, tedavinin türü, vankomisinle eş zamanlı kullandığı ilaçları, vankomisin çukur düzeyi ölçümü için kan örneklerinin alınma zamanı, vankomisin çukur konsantrasyonu ve dozajı hasta dosyaları üzerinden ve Hastane Bilgi ve Yönetim Sistemi (HBYS) olan Mergentech® yazılımından sağlanmıştır. Bilgiler “Hasta Takip Formu”na kaydedilmiştir.

Vankomisin TDM Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Terapötik ilaç izlemi uygunluğu için; örnek alma zamanı uygunluğuna, en az haftalık izlem sıklığına ve doz ayarlamalarından sonra dördüncü dozdan önce izlemin tekrarlanıp tekrarlanmadığına bakılmıştır. Bu kriterlerden en az birinde uygunsuzluk bulunması durumunda toplam TDM “uygunsuz” olarak değerlendirilmiştir.

Kan örneklerinin alınması ile bir sonraki vankomisin dozunun uygulanması arasındaki zamanın analizi için hem örnek alma hem de uygulama zamanı olan hastalar dahil edilmiştir (n=137).

Örnek alma zamanı, Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplanan tahmini CrCl 50-100 mL/dk olan hastalarda, dördüncü dozdan (yükleme dozu dahil) önce ve CrCl 20-49 mL/dk arasında olan hastalarda, üçüncü dozdan (yükleme dozu dahil) önce en geç 1 saat içinde alınmışsa uygun kabul edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında, diyalizden 2-6 saat sonra ortaya çıkabilen rebound konsantrasyonlarından kaçınmak için diyaliz öncesi veya diyalizden 2-6 saat sonra alınan örnekler uygun olarak kabul edilmiştir.

Hastalar vankomisin çukur düzeyi aralıklarına göre $<10 \mu\text{g/mL}$, $10-20 \mu\text{g/mL}$ ve $>20 \mu\text{g/mL}$ olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır ve gruplar arasında TDM uygunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmıştır. Bazı hastalarda HBYS üzerindeki vankomisin “ilaç düzeyi tetkiki” sayısı 1 tane iken, bazılarında 1'den fazla bulunmaktadır. 1'den fazla düzeyi olan hastalarda en az bir kez kararlı durumda alınmış çukur konsantrasyonu varsa ilk uygun zamanda alınan düzeyi esas alınmıştır. Uygun zamanda alınmış bir düzeyi yoksa başlangıç çukur konsantrasyonuna göre hastalar bu 3 gruptan birine dahil edilmiştir.

Vankomisin Çukur Konsantrasyonlarının Klinik Sonuçlar Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Vankomisin çukur düzeyine göre $<10 \mu\text{g/mL}$, $10\text{-}20 \mu\text{g/mL}$ ve $>20 \mu\text{g/mL}$ olan hasta grupları arasında; vankomisinle ilişkili nefrotoksisite insidansı, 30 günlük mortalite oranı, mikrobiyolojik eradikasyon, vankomisine dirençli mikroorganizmaların gelişmesi, hastane yatış süresi, YBÜ kalış süresi gibi klinik sonuç parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Tanımlar aşağıda belirtilmiştir:

Vankomisinle ilişkili nefrotoksisite: Vankomisine bağlı akut böbrek hasarı (ABH) için literatürde birden çok tanımlama mevcuttur. Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) sınıflandırmalarına göre;

- i. 48 saatlik bir süre boyunca serum kreatinin (SCr) değerinde $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ 'lik bir artış veya
- ii. SCr'de $\geq 0,5 \text{ mg/dL}$ 'lik bir artış veya alternatif bir açıklama olmaksızın ardışık günlük okumalarda başlangıca göre %50 artış veya birbirini izleyen 2 günde CrCl'de başlangıca göre %50 azalma vankomisine bağlı ABH'nin bir göstergesi olarak öne sürülmüştür.

Tanımlanan kriterlerden en az birinin karşılanması vankomisinle ilişkili nefrotoksisite olarak kabul edilmiştir. Vankomisinle ilişkili nefrotoksisite değerlendirilirken son dönem böbrek yetmezliği olan ve renal replasman tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum sadece nefrotoksisiteyi değerlendirirken uygulanmıştır.

30 günlük mortalite: Hastaneye yatış tarihinden itibaren 30 gün içinde herhangi bir nedenle meydana gelen hastane içi ölüm.

Mikrobiyolojik eradikasyon: Vankomisin tedavisi sırasında veya sonunda takip eden kültür sonuçlarında bakteriyel patojenin yok edilmesi.

Vankomisine dirençli mikroorganizma gelişmesi: Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterleri'ne göre, VRE için MİK değeri $\geq 32 \mu\text{g/mL}$, VRSA için MİK değeri $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, VISA için MİK değeri $4\text{-}8 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir.

Vankomisin Dozaj Rejimi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Yükleme dozunun uygunluğu, idame dozuna başlama zamanının uygunluğu, tahmini kreatinin klirensine göre hesaplanan idame dozunun uygunluğu, aralıklı hemodiyaliz hastalarında ve sürekli renal replasman tedavileri alan hastalarda idame dozunun uygunluğu “vankomisin dozaj rejimi uygunluk kriterleri” olarak belirlenmiştir. Vankomisin tedavisi sırasındaki herhangi bir günde veya kriterdeki uygunsuzluk ‘uygunsuz dozaj rejimi’ olarak kabul edilmiştir.

Vankomisin TDM ve dozaj rejimi uygunluğunun değerlendirilmesinde Rybak ve arkadaşlarının 2009 yılında ‘yayınladıkları “Yetişkin Hastalarda Vankomisin Terapötik İlaç İzlemi Kılavuzu” ve ASHP, IDSA ve SIDP tarafından 2020 yılında yayınlanan “Ciddi metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları için vankomisinin terapötik izlenmesi fikir birliği kılavuzu ve incelemesi” önerilerinden yararlanılmıştır.

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Hastalarda eş zamanlı kullanılan ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç-ilaç (pİİE) etkileşimleri, Stockley’s Interactions Checker ve Micromedex Drug Interactions® veri tabanları kullanılarak tespit edilmiştir. pİİE’ler Stockley’s Interactions Checker veri tabanında, 01.12.2022-01.01.2023 ve Micromedex Drug Interactions® veri tabanında, 01.09.2022-01.12.2022 tarihleri arasında incelenmiştir.

Tablo 3.1. pİİE’lerin veri tabanlarına göre sınıflandırılması

Etkileşim Şiddeti	Micromedex	Stockley’s
1- Kontrendike	Kontrendike	Ciddi- kontrendike
2- Majör	Majör	Ciddi
3- Orta	Orta	Orta
4- Minör	Minör	Hafif
5- Yok	-	Hiç beklenmeyen

3.1 İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan sayısal değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25% - 75%) değerleri, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Sayısal değişkenlerde

normallik incelemesi için Shapiro Wilks testi ve grafiklerden (histogram, kutu-çizgi vb.) yararlanılmıştır. Sayısal değişkenler için bağımsız iki grup arasındaki farklılığı incelemede normallik varsayımı sağlandığında bağımsız gruplarda Student t-testi, normallik varsayımı sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki veya daha fazla grup arasında değişkenler açısından farklılık olup olmadığını incelemede normallik varsayımı sağlanmadığı için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare testleri veya Fisher kesin testi kullanılmıştır. Verilerin analizi TURCOSA® 2023 (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Hastaların tümü değerlendirildiğinde %54'ü erkek, %46'sı kadındır. Yaş medyan (%25-75 çeyreklik) değeri 64 (50-74)'tür. Vücut ağırlığı 80 (60-80) kg'dır. Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak hesaplanan tahmini kreatinin klirensi 57 (27,5-103,5) ml/dk olarak bulunmuştur. APACHE II skoru 11,3 (6,2-29,1)'tür. Hastane kalış süresi 22 (12-37), yoğun bakım ünitesi yatış süresi 13 (7-22) gündür. Hastaların %79'unda vazopressör kullanımı mevcuttur. %74,5'i mekanik ventilasyon desteği almıştır. Eş zamanlı kullanılan ilaç sayısı hasta başına ortalama 13,8 ($\pm 3,9$) olarak saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik veriler	n = 137
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	74 (54)
Kadın	63 (46)
Yaş, medyan (%25-75 çeyreklik)	64 (50-74)
Vücut ağırlığı (kg), medyan (%25-75 çeyreklik)	80 (60-80)
eGFR (mL/dk), medyan (%25-75 çeyreklik)	57 (27,5-103,5)
APACHE II Skoru, medyan (%25-75 çeyreklik)	11,3 (6,2-29,1)
Hastane kalış süresi (gün), medyan (%25-75 çeyreklik)	22 (12-37)
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (%25-75 çeyreklik)	13 (7-22)
Vazopressör kullanımı, n (%)	108 (79)
Mekanik ventilasyon, n (%)	102 (74,5)
Renal replasman tedavisi, n (%)	53 (39)
30 günlük mortalite, n (%)	67 (49)
Eş zamanlı kullanılan ilaç sayısı, ortalama $\pm$ standart sapma	13,8 $\pm$ 3,9

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II) eGFR= Tahmini glomerüler filtrasyon hızı YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, n= Hasta sayısı

Hastaların en sık yatış endikasyonu sepsis (%18,6) olmuştur. Diğer endikasyonlardan şok (%16,7), solunum yetmezliği (16,7), ABY (%12,6) ve pnömoni (%9) bunu takip etmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların yatış endikasyonlarının dağılımı

Tanımlar	n (%)
Sepsis	68 (18,6)
Şok	61 (16,7)
Solunum yetmezliği	57 (15,6)
Akut böbrek yetmezliği (ABY)	46 (12,6)
Pnömoni	33 (9,0)
Mental durum değişikliği	16 (4,3)
Atriyal fibrilasyon	14 (3,8)
GIS kanama	13 (3,6)
SVH/ intrakranial kanama	13 (3,6)
Siroz/ hepatik ensefalopati	12 (3,3)
Postoperatif	8 (2,2)
Yüksekten düşme (3), trafik kazası (3), kesici/ateşli silah yaralanması (1)	7 (1,9)
Kardiyopulmoner resüsitasyon	6 (1,6)
Menenjit	6 (1,6)
Status epileptikus	6 (1,6)

Hastalarda, toplam 139 farklı ilacın kullanıldığı tespit edilmiştir. Hastaların en sık kullandığı ilaçlar sistemik kullanılan antienfektifler (%98,5) olup, ardından kardiyovasküler sistem ilaçları (%93,4) gelmiştir. Sistemik kullanılan antienfektif ilaçlar içerisinde ise en sık sistemik antibakteriyel ilaçlar kullanılmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. ATC kodlarına göre eş zamanlı kullanılan ilaç sınıfları

ATC Kodları	n (%)
[J] Sistemik Kullanılan Antienfektifler	135 (98,5)
[J01] Sistemik Kullanılan Antibakteriyeller	135 (98,5)
[J02] Sistemik Kullanılan Antimikotikler	38 (27,7)
[J05] Sistemik Kullanılan Antiviraller	22 (16,1)
[J04] Sistemik Kullanılan Antimikobakteriyeller	2 (1,5)
[C] Kardiyovasküler Sistem	128 (93,4)
[A] Sindirim Sistemi ve Metabolizma	117 (85,4)
[N] Sinir Sistemi	103 (75,2)
[H] Sistemik Hormonal Preparatlar	74 (54)
[B01] Antitrombotik İlaçlar	73 (53,3)
[R] Solunum Sistemi	28 (20,4)
[M] Kas-iskelet Sistemi	22 (16)
[L] Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar	8 (5,8)
[G] Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	5 (3,6)
[V] Çeşitli	3 (2,2)

Hastalarda en yaygın görülen komorbiditeler arasında hipertansiyon (%44,5), kanser (%40), diyabet (%35,8), kronik böbrek hastalığı (%24,8), koroner arter hastalığı (%21,2), KOAH (%14,6), kronik karaciğer hastalığı (%11,7), kalp yetmezliği (%9,5), astım (%6,6) ve SVH (%5,8) bulunmaktadır. Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı Tablo 4.4’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı

Komorbiditeler n (%)	n=137
Hipertansiyon	61 (44,5)
Kanser	55 (40)
Diyabet	49 (35,8)
Kronik böbrek hastalığı	34 (24,8)
Koroner arter hastalığı	29 (21,2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	20 (14,6)
Kronik karaciğer hastalığı	16 (11,7)
Kalp yetmezliği	13 (9,5)
Astım	9 (6,6)
Serebrovasküler hastalık (SVH)	8 (5,8)

Hastalarda en sık (%40,9) gözlenen enfeksiyon tipi sepsis olmuştur. Bunu sırasıyla pnömoni (%16,8), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (%14,6), idrar yolu

enfeksiyonu (%12,4), deri/yumuşak doku enfeksiyonu (%9,5) ve intraabdominal enfeksiyon (%5,8) takip etmektedir. Tedavi türünde etkene yönelik tedavi, ampirik tedaviye göre yüzde olarak daha yüksektir. Tüm hastalarda ampirik tedavi %39 iken etkene yönelik tedavi %61'dir. Gram-pozitif bakteri dağılımlarına bakıldığında en yüksek grubu (%31,4) koagülaz negatif stafilokoklar oluşturmaktadır. Enterokoklar %24,8 olup, *Streptococcus spp* %5,8, MSSA %5,1 ve MRSA %2,9 oranında saptanmıştır. Hastaların %67,2'sinde eş zamanlı gram-negatif enfeksiyon bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların enfeksiyon tipi, tedavi türü, gram pozitif bakteriler ve eş zamanlı gram negatif enfeksiyon açısından dağılımı, n (%)

Enfeksiyon tipi	n= 137
Sepsis	56 (40,9)
Pnömoni	23 (16,8)
Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	20 (14,6)
İdrar yolu enfeksiyonu	17 (12,4)
Deri/yumuşak doku enfeksiyonu	13 (9,5)
İntraabdominal enfeksiyon	8 (5,8)
Tedavi türü	
Ampirik	54 (39)
Etkene yönelik	83 (61)
Gram-pozitif bakteriler	
Koagülaz negatif stafilokok	43 (31,4)
<i>Enterococcus spp</i>	34 (24,8)
<i>Streptococcus spp</i>	8 (5,8)
Metisiline-duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	7 (5,1)
Metisiline-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	4 (2,9)
Eş zamanlı gram-negatif enfeksiyon	92 (67,2)

Çalışmamızda vankomisin yalnızca iki hastada monoterapi olarak kullanılmıştır. %18,5 oranında en sık piperasilin/tazobaktam ile birlikte kullanılmıştır. Meropenem ile %14,8, meropenem + kolistin ile %11 oranında kombine edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Eş zamanlı kullanılan antimikrobiyaller

İlaç	Sayı	Yüzde
Piperasilin/tazobaktam	25	18,5
Meropenem	20	14,8
Meropenem + kolistin	15	11
Meropenem + kolistin + anidulafungin	7	5,2
Meropenem + amfoterisin B + asiklovir	3	2,2
Piperasilin/tazobaktam + favipiravir	2	1,5
Meropenem + levofloksasin	2	1,5
Meropenem + anidulafungin	2	1,5
Meropenem + kolistin + flukonazol	2	1,5
Meropenem + bactrim + flukonazol + valasiklovir	2	1,5
Diğer	48	35,6

Vankomisin tedavi süresi 6 (4-9) gündür. Vankomisin çukur düzeyi sayısı 1 (1-2)'dir. 49 (%35,8) hastada vankomisin çukur düzeyi 10 µg/mL'nin altında, 35 (%25,5) hastada 20 µg/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Hastaların toplamda %38,7'sinde terapötik düzeye (10-20 µg/mL) ulaşılmıştır. Tablo 4.7, hasta popülasyonunda terapötik ilaç izlemi (TDM) ile ilgili bilgileri göstermektedir.

Tablo 4.7. Hastalarda vankomisin TDM ile ilgili bilgiler

TDM	n =137
Vankomisin tedavi süresi (gün), medyan (%25-75 çeyreklik)	6 (4-9)
Vankomisin çukur düzeyi sayısı, medyan (%25-75 çeyreklik)	1 (1-2)
Vankomisin çukur düzeyi (µg/mL), n (%)	
<10	49 (35,8)
10-20	53 (38,7)
>20	35 (25,5)
Vankomisin düzeyi yanlış zamanda alınan hasta sayısı, n (%)	21 (15)

Ölçülen toplam vankomisin çukur konsantrasyonu sayısı 238'dir. Bunlardan 196'sı hemodiyaliz (HD) tedavisi almayan (n=116) hastalardan elde edilmiştir. Hastaların çoğunda (%40,3) vankomisin çukur konsantrasyonu için kan örnekleri bir sonraki dozdan 31 dakika ila 1 saat önce alınmıştır. Bir sonraki vankomisin uygulamasından

önceki 30 dakika içinde kan örneklerinin alınması %26,5 oranında gözlenmiştir. Kan örneklerinin %21'i erken zamanda toplanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Vankomisin kan örneklerinin alınma zamanı

Kan örneklerinin alınma zamanı, n (%)	n= 196
Bir sonraki dozdan 30 dakika önce	52 (26,5)
Bir sonraki dozdan 31 dakika ila 1 saat önce	79 (40,3)
Bir sonraki dozdan 1 saat ila 2 saat önce	18 (9,2)
Bir sonraki dozdan 2 saat ila 3 saat önce	8 (4,0)
Bir sonraki dozdan > 3 saat önce	15 (7,7)
Uygulamadan sonra 2 saate kadar	19 (9,7)
Kararlı duruma ulaşmadan	5 (2,6)

137 hastayı temsil eden 238 vankomisin çukur konsantrasyonlarından toplamda 77 (%32,4)'si uygun olmayan zamanda alınmıştır. Uygun zamanda alınmayan vankomisin düzeyleri sonucu yapılan yanlış doz ayarlaması oranı %39 bulunmuştur. Doz ayarlaması yapılmadan tekrar alınan kan düzeyi sayısı 13'tür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Örnek alma zamanlamasının vankomisin düzeylerine ve klinik eylemlere etkisi

Değişkenler	n (%)
Toplam vankomisin çukur düzeyi sayısı	238
Uygun zamanda alınmayan vankomisin düzeyi sayısı	77 (32,4)
Uygun olmayan zamanda alınan vankomisin düzeyleri sonucu yapılan yanlış doz ayarlaması	30 (39,0)
Yetersiz dozlama	17 (22,1)
Yüksek doz	8 (10,4)
Kesildi/verilmedi	5 (6,5)
Doz ayarlaması yapılmadan tekrarlanan düzey sayısı	13 (16,9)

4.1 Vankomisin TDM Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Hastalar, vankomisin düzeyi aralıklarına göre <10 µg/mL, 10-20 µg/mL ve >20 µg/mL olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır ve gruplar TDM uygunluğu kriterleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10). <10 µg/mL grubunun %86'sında, 10-20 µg/mL grubunun %94'ünde ve >20 µg/mL grubunun %69'unda örnek alma zamanı uygun bulunmuştur. Gruplar arasında örnek alma zamanı

uygunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,004$). Çoklu karşılaştırma yapıldığında fark 10-20 $\mu\text{g/mL}$ ve $>20 \mu\text{g/mL}$ grupları arasında gözlenmiştir. Haftalık izlem sıklığı $<10 \mu\text{g/mL}$ grubunda %96, 10-20 $\mu\text{g/mL}$ grubunda %96 ve $>20 \mu\text{g/mL}$ grubunda %74'tür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,02$). Anlamlılık $<10 \mu\text{g/mL}$ - $>20 \mu\text{g/mL}$ ve 10-20 $\mu\text{g/mL}$ - $>20 \mu\text{g/mL}$ grupları arasında gözlenmiştir (sırasıyla; $p=0,011$, $p=0,007$). Doz ayarlaması yapılan $<10 \mu\text{g/mL}$ grubundaki 23 hastanın 6 (%26)'sında, 10-20 $\mu\text{g/mL}$ grubundaki 13 hastanın 9 (%70)'unda ve $>20 \mu\text{g/mL}$ grubundaki 16 hastanın 9 (%56)'unda doz ayarlamasından sonra uygun zamanda izlem tekrarlanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,028$). Fark, $<10 \mu\text{g/mL}$ ile 10-20 $\mu\text{g/mL}$ grupları arasında saptanmıştır ($p=0,035$). Toplam TDM uygunluğu en yüksek (%85) 10-20 $\mu\text{g/mL}$ grubunda gözlenmiştir ve $<10 \mu\text{g/mL}$ grubunda %53, $>20 \mu\text{g/mL}$ grubunda % 54'tür ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Vankomisin dozaj rejimi uygunluğu, 10-20 $\mu\text{g/mL}$ grubunda %83, $<10 \mu\text{g/mL}$ grubunda %16 ve $>20 \mu\text{g/mL}$ grubunda %31'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.10. Vankomisin TDM uygunluğunun düzey aralıklarına göre değerlendirilmesi

Uygunluk kriterleri	Vankomisin düzey aralıkları			p
	$<10 \mu\text{g/mL}$ n= 49	10-20 $\mu\text{g/mL}$ n= 53	$>20 \mu\text{g/mL}$ n= 35	
Uygun zamanda örnek alınması n (%)	42 (86) ^{AB}	50 (94) ^A	24 (69) ^B	0,004*
En az haftada bir kez izlem yapılması n (%)	47 (96) ^A	51 (96) ^A	26 (74) ^B	0,002*
Doz ayarlamasından sonra izlemin tekrarlanması n (%)	6 (26) ^B	9 (70) ^A	9 (56) ^{AB}	0,028*
Toplam TDM uygunluğu ^a n (%)	26 (53) ^B	45 (85) ^A	19 (54) ^B	$<0,001^*$
Dozaj rejimi uygunluğu n (%)	8 (16) ^B	44 (83) ^A	11 (31) ^B	$<0,001^*$

^aİlk üç kriterin hepsinin karşılanması olarak değerlendirilmiştir. * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Harfler, çoklu karşılaştırma test sonuçlarını göstermektedir. Aynı harfler fark olmadığını, farklı harfler farklılık olduğunu göstermektedir.

4.2. Vankomisin Düzey Aralıklarının Klinik Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması

<10 µg/mL, 10-20 µg/mL ve >20 µg/mL grupları arasında mikrobiyolojik eradikasyon, vankomisinle ilişkili nefrotoksisite (VIN), 30 günlük mortalite, YBÜ kalış süresi ve hastane yatış süresi gibi klinik sonuç parametreleri açısından karşılaştırma yapılmıştır (Tablo 4.11). Gruplar arasında klinik sonuçları karşılaştırırken yalnızca uygun zamanda örnek alınmış hastalar dahil edilmiştir (n=116). Nefrotoksisite için son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR<15 mL/dk/1.73 m²) ve renal replasman tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 111 hastada nefrotoksisite değerlendirilmiştir. Vankomisine dirençli mikroorganizma gelişmesi, <10 µg/mL grubunda %48 iken, 10-20 µg/mL grubunda %2, >20 µg/mL grubunda ise %8'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (p<0,001). VIN insidansı, en yüksek (%85) >20 µg/mL grubunda bulunmuştur ve <10 µg/mL grubunda %9, >20 µg/mL grubunda %7,5'tir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001). Mikrobiyolojik eradikasyon, <10 µg/mL grubundaki 27 hastanın 10 (%37)'unda, 10-20 µg/mL grubundaki 31 hastanın 24 (%77)'ünde ve >20 µg/mL grubundaki 15 hastanın 11 (%73)'inde gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0,004). Çoklu karşılaştırma yapıldığında <10 µg/mL-10-20 µg/mL ve <10 µg/mL->20 µg/mL grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (sırasıyla p=0,002, p=0,024). 30 günlük mortalite oranı ve hastane yatış süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,409, p=0,144) ancak >20 µg/mL ve 10-20 µg/mL grupları arasındaki matematiksel fark her iki değişken için de klinik açıdan anlamlı olabilir. YBÜ kalış süresi bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,622).

Tablo 4.11. Vankomisin düzey aralıklarının klinik sonuçlar açısından karşılaştırılması

Klinik sonuçlar	Vankomisin düzey aralıkları			p
	<10 µg/mL n= 42	10-20 µg/mL n= 50	>20 µg/mL n= 24	
Dirençli mikroorganizma gelişmesi, n (%)	20 (48) ^A	1 (2) ^B	2 (8) ^B	<0,001*
Vankomisinle ilişkili nefrotoksisite, n (%)	3 (9) ^B	3 (7,5) ^B	17 (85) ^A	<0,001*
Mikrobiyolojik eradikasyon, n (%)	10 (37) ^A	24 (77) ^B	11 (73) ^B	0,004*
30 günlük mortalite n (%)	21 (50)	23 (46)	15 (63)	0,409
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (Q1-Q3)	11,5 (7-21)	14 (6,6-23)	14 (9-21,8)	0,622
Hastane kalış süresi (gün), medyan (Q1-Q3)	22,5 (14-40)	17,5 (11-32)	24 (16-56)	0,144

YBÜ= Yoğun bakım ünitesi Q1-Q3= %25-75 çeyreklik *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Harfler, çoklu karşılaştırma test sonuçlarını göstermektedir. Aynı harfler fark olmadığını, farklı harfler farklılık olduğunu göstermektedir.

4.3 Vankomisin Dozaj Rejimi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Hastalarda tedavi süresi boyunca dozaj rejimi uygunluğu değerlendirilerek 1. gün, 2.gün, 3.gün, 4.gün, 5.gün, 7.gün, 10.gün ve 14. günlerdeki uygunluk Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Yükleme dozunun uygunluğu, idame dozu başlama aralığı uygunluğu, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda idame dozunun uygunluğu, aralıklı hemodiyaliz (HD) hastalarında ve sürekli renal replasman tedavileri (SRRT) alan hastalarda idame dozunun uygunluğu “vankomisin dozaj rejimi uygunluk kriterleri” olarak belirlenmiştir. Yükleme dozu %71 ve idame dozu başlama aralığı %63 oranında uygun bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda total uygunluk %46 iken, aralıklı HD hastalarında total uygunluk %40 ve SRRT alan hastalarda total uygunluk %83 bulunmuştur. Vankomisin toplam dozaj rejimi uygunluk yüzdesi 3 gün boyunca giderek azalmış 4. günde artarak 14. güne kadar tekrar azalmıştır.

Tablo 4.12. Vankomisin dozaj rejimi uygunluğunun değerlendirilmesi

Dozaj rejimi uygunluk kriterleri	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	G5 n (%)	G7 n (%)	G10 n (%)	G14 n (%)	Total n (%)
Yükleme dozu	36 (71)								36 (71)
İdame dozu başlama aralığı	30 (61)	2 (100)							32 (63)
NBF olan hastalarda idame dozu	69 (66)	62 (60)	63 (61)	60 (71)	48 (69)	27 (68)	11 (58)	3 (60)	48 (46)
Aralıklı HD hastalarında idame dozu	17 (61)	7 (77)	16 (53)	20 (71)	19 (73)	12 (71)	6 (75)	-	12 (40)
SRRT alan hastalarda idame dozu	6 (86)	6 (86)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (100)	-	-	5 (83)
Toplam dozaj rejimi uygunluğu	92 (66,2)	89 (63)	84 (60)	85 (72)	72 (71,3)	40 (69)	17 (63)	3 (60)	63 (46)

G1 = 1. Gün (vankomisin başlama günü); G2-G14= 2. Gün ve takip eden diğer günler, “-”= mevcut hasta verisi yoktur

4.4 Vankomisinle İlişkili Nefrotoksisitenin Değerlendirilmesi

Toplamda 111 hastada nefrotoksisite değerlendirilmiştir. 25 hastada (%23) vankomisinle ilişkili nefrotoksisite (VIN) gelişirken, 86 hastada (%77) VIN gelişmemiştir. Cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığına göre nefrotoksisite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Nefrotoksisite açısından demografik verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n= 25	Nefrotoksisite yok n= 86	p
Cinsiyet n (%)			
Kadın	13 (52)	35 (41)	0,315
Erkek	12 (48)	51 (59)	
Yaş, medyan (Q1-Q3)	65 (51-71,5)	60 (42,8-72)	0,301
Ağırlık (kg), medyan (Q1-Q3)	80 (68-80)	80 (70-87)	0,512

Q1-Q3= %25-75 çeyreklik n= kişi sayısı, VCM= Vankomisin, Q1-Q3= %25-75 çeyreklik, *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Enfeksiyon tanısı ve komorbiditeler, nefrotoksisite varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Hipertansiyon (sırasıyla %44,2, %36) ve serebrovasküler hastalık

(sırasıyla %7, 0) nefrotoksisite olmayan grupta nefrotoksisite olan gruba göre daha fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kateter enfeksiyonu ve deri/yumuşak doku enfeksiyonu nefrotoksisite olmayan grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Her iki değişken açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Vankomisin nefrotoksisitesine göre enfeksiyon tanısı ve komorbiditelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n= 25	Nefrotoksisite yok n= 86	p
Komorbiditeler n (%)			
Diyabet	8 (32)	29 (34)	0,872
Kronik böbrek hastalığı	4 (16)	10 (12)	0,514
Kronik karaciğer hastalığı	2 (8)	10 (12)	1,000
Serebrovasküler hastalık	0	6 (7)	0,334
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	2 (8)	8 (9,3)	1,000
Hipertansiyon	9 (36)	38 (44,2)	0,466
Kalp yetmezliği	2 (8)	6 (7)	1,000
Kanser	11 (44)	37 (43)	0,931
Tanımlar n (%)			
Pnömoni	15 (60)	53 (62)	0,883
Sepsis	20 (80)	64 (74)	0,567
Kateter enfeksiyonu	11 (44)	45 (52,3)	0,464
Deri/yumuşak doku enfeksiyonu	4 (16)	24 (28)	0,228
CNS enfeksiyonu	1 (4)	5 (6)	1,000

Laboratuvar başlangıç (1.gün) bulguları ve vankomisin ile ilişkili parametreler (yükleme ve idame dozları, tedavi süresi, eş zamanlı diğer nefrotoksik ajanların kullanımı ve çukur konsantrasyonları) nefrotoksisite olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.15). Lökosit, CRP, prokalsitonin, laktat, trombosit, BUN ve kreatinin değerleri nefrotoksisite olan grupta daha fazladır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Maksimum sıcaklık, hemoglobin ve eGFR değerleri nefrotoksisite olan grupta olmayan gruba göre daha düşüktür. Sadece eGFR değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,043). Nefrotoksisite olan grupta vankomisin medyan çukur konsantrasyonu, nefrotoksisite olmayan gruptan daha

yüksektir (sırasıyla 25,6 (19-24), 12 (6,5-17)). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.15. Vankomisin nefrotoksisitesine göre laboratuvar bulgularının ve vankomisin ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	Nefrotoksisite var n= 25	Nefrotoksisite yok n= 86	p
Laboratuvar Bulguları (Başlangıç)			
Maksimum sıcaklık, medyan (Q1-Q3)	38 (36-38,4)	38,1 (37-38,4)	0,287
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), medyan (Q1-Q3)	18 (10-23)	13,5 (8-19)	0,193
CRP (mg/L), medyan (Q1-Q3)	149 (53-203)	129 (61-206)	0,816
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$), medyan (Q1-Q3)	3,42 (0,85-14,8)	2,1 (0,5-10,2)	0,478
Laktat (mMol/L), medyan (Q1-Q3)	2,64 (1,7-4)	2,1 (1,3-3,3)	0,155
Albumin (g/dL), medyan (Q1-Q3)	2,8 (2,3-3,34)	2,8 (2,3-3,5)	0,871
Hemoglobin (g/dL), ortalama $\pm$ SS	10 $\pm$ 2,24	10,6 $\pm$ 2,78	0,347
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), medyan (Q1-Q3)	177 (124-370)	173 (78,3-279)	0,162
BUN (mg/dL), medyan (Q1-Q3)	30 (16,5-49)	25 (16-40)	0,748
Kreatinin (mg/dL), medyan (Q1-Q3)	1,2 (0,83-1,84)	0,9 (0,6-1,71)	0,219
eGFR (mL/dk), medyan (Q1-Q3)	56 (31-79)	75,5 (42,8-145)	0,043*
Vankomisin			
Yükleme dozu, n (%)	9 (36)	31 (36)	0,997
İdame dozu (mg/kg/gün), medyan (Q1-Q3)	25 (16,7-28,5)	25 (14,3-28,5)	0,974
Tedavi süresi (gün), medyan (Q1-Q3)	6 (3,5-8)	6 (4-8)	0,371
Diğer nefrotoksik ilaçlar ile eş zamanlı kullanım, n (%)	20 (80)	68 (79)	0,920
VCM çukur konsantrasyonu medyan (Q1-Q3)	25,6 (19-24)	12 (6,5-17)	<0,001*

BUN= kan üre azotu, CRP= C-Reaktif Protein, eGFR= Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, Q1-Q3 = %25-75 çeyreklik, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tüm gruplarda eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar içerisinde en sık kullanılan ilaç, piperasilin/tazobaktam olmuştur (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm gruplarda eş zamanlı kullanılan nefrotoksik ilaçlar

Nefrotoksik ilaç	n (%)
Piperasilin/tazobaktam IV	60 (44)
Kolistin IV	44 (32)
Furosemid IV	40 (29)
Sulfametoksazol/trimetoprim IV	9 (7)
Amfoterisin B IV	9 (7)
Deksketoprofen po	8 (6)
Tenofovir disoproksil fumarat po	4 (3)
Amikasin IV	3 (2)
Siklosporin po	2 (1,5)
Takrolimus po	2 (1,5)

IV: intravenöz, po: oral

30 günlük mortalite oranı, APACHE II skoru, YBÜ yatış süresi ve hastane kalış süresi nefrotoksisite olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Sadece 30 günlük mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,008$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Vankomisin nefrotoksisitesine göre 30 günlük mortalite, APACHE II skoru, YBÜ yatış süresi ve hastane kalış süresinin karşılaştırılması

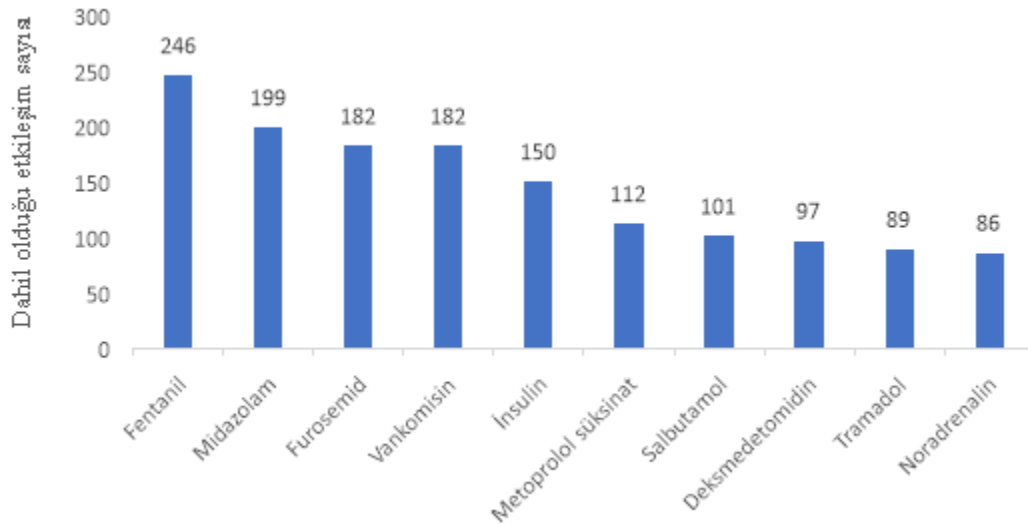
Değişkenler	Nefrotoksisite var n= 25	Nefrotoksisite yok n= 86	p
30 günlük mortalite, n (%)	18 (72)	36 (42)	0,008*
APACHE II Skoru, medyan (Q1-Q3)	11,34 (6,66-23,59)	11,34 (5,8-29,13)	0,653
YBÜ yatış süresi (gün), medyan (Q1-Q3)	12 (6,5-21,5)	14 (7,75-24)	0,417
Hastane kalış süresi (gün), medyan (Q1-Q3)	21 (10,5-33,5)	24,5 (14-34,3)	0,241

YBÜ= Yoğun bakım ünitesi, Q1-Q3= %25-75 çeyreklik, * $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.5 Hastalarda İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

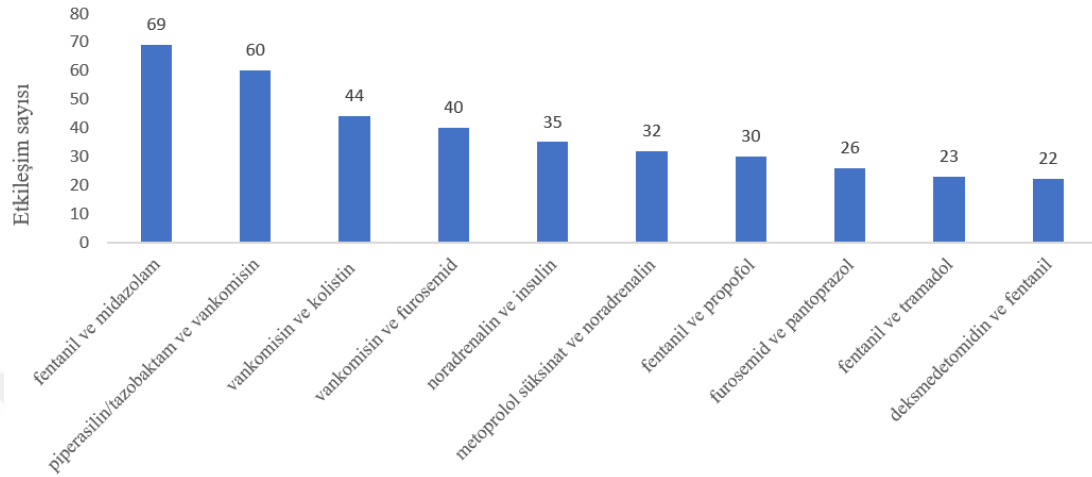
Hastaların vankomisin tedavisi boyunca kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaç etkileşimleri açısından değerlendirildiğinde; hastalarda herhangi bir veri tabanında en az bir potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi (pİİE) saptanmıştır. Stockley's Interaction Checker ve Micromedex® ilaç etkileşimi veri tabanları ile 533 farklı (veri tabanlarının her birinde tekrarlayan etkileşimlerin çıkarılması ile hesaplanan) ilaç etkileşimini içeren toplam 1629 pİİE saptanmıştır. Hasta başına pİİE sayısı = 11,9'dur. Saptanan ilaç etkileşimleri veri tabanına göre değerlendirildiğinde, Stockley's Interaction Checker ile 1296 (%79,6) (Ciddi-kontrendike= 3, Ciddi= 624, Orta= 459, Hafif= 124, Hiç beklenmeyen=86), Micromedex® ile 1043 (%64) (Kontrendike= 14, Majör= 708, Orta= 305, Minör= 16) pİİE raporlanmıştır. Veri tabanlarının ikisinde de gözlenen pİİE sayısı 710 (%43,6)'dur. Sadece Stockley's Interaction Checker'da 586 ve sadece Micromedex'de 333 pİİE görülmüştür. Her iki veri tabanında kontrendike olarak raporlanan etkileşimlerin sayısı 1, major olarak raporlanan etkileşimlerin sayısı 243, orta olarak raporlanan etkileşimlerin sayısı 114, minör olarak raporlanan etkileşimlerin sayısı 1 olmuştur.

En fazla etkileşim gösteren ilaç, fentanil (%15,1) olurken; bunu midazolam, furosemid, vankomisin takip etmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. En sık etkileşim görülen ilaçlar

Her iki veri tabanında da en sık gözlenen ilaç etkileşimi fentanil ve midazolam arasında saptanmıştır (%4,24), ardından piperasilin/tazobaktam ve vankomisin (%3,68) gelmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. En sık görülen ilaç-ilaç etkileşimleri

Veri tabanlarında ortak olarak en yaygın görülen 20 pİİE Tablo 4.18'da gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Her iki veri tabanında en yaygın görülen 20 pİİE

İlaç Etkileşim Çifti	Sayı	Micromedex	Stockley's
Fentanil + midazolam	69	Majör	Ciddi
Piperasilin/tazobaktam + vankomisin	60	Majör	Hiç beklenmeyen
Fentanil + tramadol	23	Majör	Ciddi
Midazolam + tramadol	17	Majör	Ciddi
Deksmedetomidin + propofol	12	Majör	Hafif
Salbutamol + furosemid	12	Orta	Ciddi
Salbutamol + metoprolol süksinat	12	Majör	Ciddi
Diltiazem + fentanil	11	Majör	Orta
Furosemid + insulin	11	Orta	Hafif
Levotiroksin + pantoprazol	11	Orta	Orta
Metoprolol süksinat + insülin	11	Orta	Ciddi
Aspirin + enoksaparin	10	Majör	Orta
Aspirin + insulin	10	Orta	Orta
Metilprednisolon + insulin	10	Orta	Orta
Diltiazem + midazolam	10	Orta	Ciddi
Aspirin + metoprolol süksinat	10	Orta	Orta
Aspirin + Heparin	9	Majör	Ciddi
Fentanil + nikardipin	9	Majör	Orta
Klaritromisin + midazolam	9	Majör	Ciddi
Klaritromisin + fentanil	8	Majör	Orta

Yalnızca Stockley's Interaction Checker'da, vankomisin + kolistin etkileşimi en sık rastlanırken; noradrenalin + insülin sadece Micromedex'de en sık saptanan pİİE olmuştur (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Veri tabanlarına göre en sık karşılaşılan ilaç etkileşimleri ve potansiyel sonuçlar

İlaç Etkileşim Çifti	Sayısı	Şiddeti	Potansiyel Sonuç
Stockley's Interaction Checker			
vankomisin + kolistin	44	Ciddi	Nefrotoksisitede artış
vankomisin + furosemid	40	Orta	Furosemid, vankomisin serum düzeylerini %50'ye kadar azaltabilir. Ayrıca ototoksisite risklerinde artış
metoprolol süksinat+noradrenalin	32	Ciddi	Noradrenalinin etkilerinin azalması
furosemid+pantoprazol	26	Orta	Hipomagnezemi
salbutamol+metilprednisolon	15	Ciddi	Hipokalemi
esmolol+noradrenalin	13	Ciddi	Noradrenalinin etkilerinin azalması
metilprednisolon+furosemid	9	Orta	Hipokalemi insidansında artış
vankomisin+amfoterisin B	9	Ciddi	Nefrotoksisitede artış
doksazosin+amlodipin	9	Ciddi	Kan basıncında ani düşme
pantoprazol+amfoterisin B	7	Orta	Hipomagnezemi
Micromedex			
noradrenalin+insülin	35	Orta	İnsülinin terapötik etkisinin azalması
fentanil+propofol	30	Majör	CNS depresyonu riskinde artış
deksmedetomidin+fentanil	22	Majör	CNS depresyonu riskinde artış
midazolam+propofol	22	Majör	Ek kardiyorespiratuar etkiler
deksmedetomidin+midazolam	17	Majör	Solunum ve CNS depresyonu riskinde artış
salbutamol+insulin	15	Orta	İnsülinin terapötik etkisinin azalması
midazolam+omeprazol	12	Orta	Benzodiazepin toksisitesi
fentanil+metoklopramid	10	Majör	CNS depresyonu riskinde artış
fentanil+haloperidol	7	Majör	CNS depresyonu riskinde artış
deksmedetomidin+tramadol	7	Majör	Solunum ve CNS depresyonu riskinde artış
deksametazon+fentanil	6	Majör	Fentanilin plazma konsantrasyonlarının azalması
fentanil+ketiapin	1	Majör	CNS depresyonu riskinde artış

Vankomisinin potansiyel ilaç-ilâç etkileşimleri en sık piperasilin/tazobaktam (%3,68), kolistin (%2,7) ve furosemid (%2,46) ile gözlenmiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Micromedex ve Stockley's Interaction Checker'da vankomisin ile gözlenen ilaç etkileşimleri

İlaç Etkileşim Çifti	Sayı	Micromedex	Stockley's	Potansiyel Sonuç
Vankomisin+ piperasilin/tazobaktam	60	Majör	Hiç beklenmeyen	ABH riskinde artış
Vankomisin + kolistin	44	-	Ciddi	Nefrotoksisitede artış
Vankomisin + furosemid	40	-	Orta	Vankomisin serum düzeylerinde azalma ve ototoksisite riskinde artış
Vankomisin + ambisome	9	-	Ciddi	Nefrotoksisitede artış
Vankomisin+ dobutamin	7	-	Orta	Vankomisin serum düzeylerinde azalma
Vankomisin + digoksin	5	-	Orta	Vankomisin digoksin klirensini azaltabilir
Vankomisin + varfarin	4	Orta	Orta	Kanama riskinde artış
Vankomisin + TDF	4	-	Ciddi	ABH riskinde artış
Vankomisin + amikasin	3	Majör	Orta	Aditif ototoksisite ve nefrotoksisite
Vankomisin + dopamin	2	-	Orta	Vankomisin serum düzeylerinde azalma
Vankomisin+ takrolimus	2	-	Ciddi	Aditif nefrotoksisite
Vankomisin+siklosporin	2	-	Ciddi	Nefrotoksisitede artış

TDF= Tenofovir disoproksil fumarat, ABH= Akut böbrek hasarı, “-”= etkileşim saptanmamıştır

5. TARTIŞMA

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonu, hastane kalış süresinin uzaması, daha yüksek hastane ilişkili maliyetler ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Cormican ve Jones, 1996). 1950'lerde keşfedilen glikopeptid bir antibiyotik olan vankomisin, MRSA dahil olmak üzere şüpheli veya kanıtlanmış invaziv gram pozitif bakterilere karşı aktivite göstermektedir (Levin ve ark., 2016). Sepsiste ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal rejimin bir parçası olarak yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Flannery ve ark., 2021).

Vankomisin, özellikle kritik hastalarda farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) özelliklerinin anlaşılmasındaki zorluklar ve dar terapötik indeksi nedeniyle güvenliğini ve etkililiğini belirlemek için sık izlem gerektirir (Abdul-Aziz ve ark., 2020; Udy ve ark., 2012). Vankomisinin en etkili dozlama ve uygun izleme yaklaşımına ilişkin bilgiler tartışmalı olmaya devam etmektedir (Murphy ve ark., 2020). ASHP, IDSA ve SIDP üyelerinden oluşan bir komite, şüpheli veya doğrulanmış MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin dozlaması ve serum konsantrasyonu izleme ile ilgili rehberlik etmek için 2020 yılında yeni bir fikir birliği kılavuzu geliştirmiştir (Rybak ve ark., 2009; Rybak ve ark., 2020). TDM'nin, hasta bakımını sürdürmede ve vankomisine bağlı toksisiteleri azaltmadaki etkinliği kanıtlanmıştır ve mevcut kılavuzlar, uygun TDM uygulamasının önemini vurgulamıştır (Al-Maqbalia ve ark., 2022). Bu tez çalışmasının amacı YBÜ'de IV vankomisin alan hastalarda vankomisin çukur kılavuzlu TDM'nin uygunluğunu ve klinik sonuçlara etkisini retrospektif olarak klinik eczacılık yaklaşımıyla değerlendirmektir. Çalışmamızda 137 hastanın elektronik tıbbi kayıtları ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların yaş ortancası 64 (50-74)'tür. Hastaların %49'u geriatrik yaş (>65) grubundadır. Birçok literatür çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların %46'sının yaşlı olduğu bildirilmiştir (Uysal ve ark., 2010). Bu yaş grubundaki hastalar, genellikle hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıkların veya çoklu organ bozukluklarının akut alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır (Unal ve ark., 2015). Çalışmamızdaki hastaların eşlik eden hastalıkları arasında en sık olarak hipertansiyon görülmesi, kardiyovasküler ilaçların yüksek oranda kullanılmasını açıklamaktadır. Hastaların Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme II (APACHE II) skoru ortalama 21 (ortanca = 11,3) bulunmuştur. APACHE II skoru, yoğun bakım ünitelerinde hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır, skor arttıkça hastalığın şiddeti de artmaktadır. Mümkün olan maksimum APACHE II puanı 71'dir ve artan puanların mortalite oranlarının artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Knaus ve ark., 1985). Alshehri ve ark. (2020), tarafından gram-pozitif enfeksiyonu olan ve IV vankomisin alan 301 yetişkin YBÜ hastasında yapılan bir çalışmada kadın cinsiyet, kilo, kanser ve APACHE II skoru (ortalama 15,9) 30 günlük mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda en sık görülen yatış nedeni sepsistir (%18,6)'tir ve mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastaların oranı %74,5'tir. Sepsis insidansı çalışılan popülasyona, zamana ve yoğun bakım ünitelerinin yapısına bağlı olarak farklı çalışmalarda %8-30 arasında değişmiştir (Jiang ve ark., 2022; Uysal ve ark., 2010). Bu tez çalışması popülasyonunda 30 günlük yoğun bakım ünitesi mortalitesi %49'dur. Uysal ve ark. (2010), tarafından yapılan çalışmada genel yoğun bakım mortalite oranı %43'tür. Çalışmamızda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olması, sepsis oranının fazla olması, sık MV ihtiyacı ve altta yatan hastalıklara bağlı olabilir. Altıay ve ark. (2007), tarafından YBÜ hastalarında mortalite oranları ile ilgili faktörleri belirlemek için yapılan bir çalışmada aritmi varlığının, kardiyotonik ilaç gereksiniminin, mekanik ventilasyon ihtiyacının ve süresinin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde bağımsız etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Mortalite oranlarını etkileyen faktörlerin saptanması için kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların %79'u vazopresör desteği almıştır. Hastalar muhtemelen septik şoka bağlı hipotansiyon şiddetinin artması nedeniyle daha fazla vazopresör

tedaviye ihtiyaç duymuştur. Bu hastaların eş zamanlı nefrotoksik ajanları ve vazopresör tedavisi alması nedeniyle vankomisinle ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) geliştirme olasılığı daha yüksek olabilir. Jeffres ve ark. (2007), MRSA pnömonisi için vankomisin ile tedavi edilen yetişkin hastalarda eş zamanlı vazopresörlerin varlığının artan ABH ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

Bu tez çalışmasındaki hastaların Cockcroft-Gault denklemi ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hafif ila orta derecede azalmış (57 ml/dk) olarak bulunmuştur ve %39'unda renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı olmuştur. Otto ve ark. (2014), tarafından YBÜ'de vankomisin ile tedavi edilen sepsis veya septik şoklu 1159 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların RRT oranı yaklaşık %34'tür. Başvuru sırasında 74 ml/dk/1.73m²'yi geçmeyen bir eGFR'nin, yoğun bakımda kalış süresi boyunca RRT ihtiyacını öngören potansiyel bir eşik değeri olduğu bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki daha düşük eGFR'nin nispeten daha yüksek RRT oranı ile sonuçlanmasını açıklamaktadır. Önceki araştırmalar kritik hastalarda antibiyotiklerin (vankomisin dahil) klirensinin RRT modu ve ayarlarından önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir. Bu durum sıklıkla önemli sayıda hastada subterapötik veya potansiyel olarak toksik çukur konsantrasyonlarla sonuçlanmıştır (Roberts ve ark., 2020). Ayrıca vazopresörler ve furosemid gibi hemodinamik olarak aktif ilaçların eşzamanlı kullanımının da vankomisin klirensini arttırdığı öne sürülmüştür (Pea ve ark., 2000). Bu nedenle, tedavi etkisini optimize etmek için vankomisin dozunun ayarlanmasında çukur konsantrasyonların yakından izlenmesi gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında vankomisin ile tedavi edilen 137 hastada 139 farklı etkin madde içeren ilaç kullanımı mevcuttur ve günlük ortalama (ortanca=14) reçete edilen ilaç sayısı 14'tür. Brezilya'da kritik hastalarda yapılan bir çalışmada reçetede edilen ilaç sayısı ortalama 13'tür (Rodrigues ve ark., 2017). Alvim ve ark. (2015), tarafından YBÜ'de yapılan çalışmada hastalar ortalama olarak 15 farklı ilaç almıştır. YBÜ'deki hastalar genellikle ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklara sahiptir, bu nedenle sıklıkla çok sayıda farklı ilaçla karmaşık tedaviler almaktadır (Smithburger ve ark., 2012). Bu durum hastaları ilaç-ilac etkileşimi açısından yüksek risk altına sokmaktadır. Bu tez çalışmasında hastaların en sık kullandığı ilaçlar sistemik antienfektifler, ardından kardiyovasküler sistem ilaçları olmuştur. Piperasilin/tazobaktam, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar için çalışmamızda en

yaygın kullanılan antibiyotiktir. Alvim ve ark. (2015), tarafından da antimikrobiyal ilaçları en sık reçete edilen ilaçlar olarak raporlamıştır ve bu ilaçlar meropenem, vankomisin ve seftriakson olmuştur.

Bu tez çalışmasında tüm hasta gruplarında etkene yönelik tedavi %61 oranı ile çoğunluğu oluşturmaktadır. Bunun nedeni hastaların YBÜ kabulü öncesinde devralındığı serviste kültür sonucuna yönelik antimikrobiyal tedavi başlanmasıdır. Etkene yönelik tedavilerde en sık üreyen mikroorganizma Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%31,4)'dır. Bunu %24,8 ile *Enterococcus spp* izlemektedir. Zimmermann ve ark. (1995), tarafından gram pozitif bakteriyemili hastalarda vankomisin serum konsantrasyonlarının etkinlik ve toksisite sonuçları ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada KNS'ler sonuçlarımızla benzer şekilde tüm hasta gruplarında %50 oranı ile en yaygın patojenlerdir. KNS'ler yayınlanan çalışmalarda numune veya kültür kontaminasyonlarından kaynaklanabilecek en yaygın etken olarak bildirilmektedir (Duan ve ark., 2021). Uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi ve antisepsiye dikkat edilmeden kan kültürlerinin alınması kontaminasyon oranını arttırmaktadır (Culshaw ve ark., 2014). Bu nedenle, kritik hastalarda kontaminasyon oranlarını düşürmeye yönelik çeşitli stratejiler belirlenmelidir.

Çalışmamızda hastalarda eş zamanlı olarak %67,2 oranında gram negatif enfeksiyon bulunmaktadır. Bu oran Perin ve ark. (2020), tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Enfeksiyon ve etken prevalansı; coğrafi bölge, hastane, hastaya özgü ve hastalığa özgü faktörler nedeniyle değişkenlik göstermektedir. Bu tür faktörler; farklı YBÜ kabul kriterlerini, eşlik eden hastalıkların varlığını, daha önce kullanılan antibiyotiklerin bakterisidal etkisini, düşük hemşire-hasta oranlarını ve enfeksiyon kontrolü ve antimikrobiyal yönetim politikalarındaki farklılıkları içermektedir (Vincent ve ark., 2020).

Bu tez çalışmasındaki hastaların sadece %38,7'sinde terapötik aralığa (10-15 µg/mL ve 15-20 µg/mL) ulaşılmıştır. Toplamda hastaların %35,8'inde subterapötik çukur konsantrasyonları (<10 µg/mL) varken, %25,5'inde çukur konsantrasyonları 20 µg/mL'nin üzerindedir. 2014 yılında Malezya'da yapılan bir çalışmada, toplam 118 hastanın 79'unda serum vankomisin çukur düzeyleri izlenmiştir ve bunlardan sadece 18'inde (%22,8) çukur düzeylerin terapötik aralık içinde olduğu görülmüştür. Çoğu

hastanın (n = 53, %67.1) subterapötik düzeylere sahip olduğu, az sayıda hastanın (n = 8, %10.1) potansiyel olarak toksik düzeylere ulaştığı bildirilmiştir (Islahudin ve Ong, 2014).

Çalışmamızda; 50 hastada yüksek/düşük dozlama, 18 hastada uygun olmayan örnek alma zamanı ve 16 hastada farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) değişkenlik nedeniyle toplamda hastaların %61,3'ünde terapötik aralığa ulaşamamıştır. Alzahrani ve ark. (2021), tarafından yapılan çalışmada anormal vankomisin çukur düzeyinin %65'i hastaların FK/FD değişkenliğinden, %24,56'sında dozlama hatasından ve %6,67'si numunenin yanlış zamanda alınmasından kaynaklanmıştır. Kabbara ve ark. (2018), tarafından Lübnan'daki üçüncü basamak bir hastanede yürütülen çalışmada hastaların yalnızca %15,7'sinin hedef terapötik düzeyde olduğu bulunmuştur ve uygunsuz vankomisin düzeylerinin birincil nedeni olarak hastaların %69'unun uygun olmayan örnekleme zamanına sahip olduğu bildirilmiştir. Blot ve ark. (2014), tarafından yapılan prospektif, çok merkezli nokta prevalans çalışmasında hastaların %57'sinde hedef çukur konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. Çalışmalar arasındaki sonuçlardaki bu farklılıklar, kurumlar arasındaki farklı dozlama ve TDM protokolleri, kılavuzlara uyum, eğitimsel müdahaleler ve çalışmaların yürütüldüğü yerler ile açıklanabilir.

Bu tez çalışmasında hastalardan alınan toplamda 238 vankomisin çukur konsantrasyonlarından 77 (%32,4)'si uygun olmayan zamanda ölçülmüştür. Vankomisin TDM kılavuzları, çukur konsantrasyonunun kararlı durumda bir sonraki vankomisin dozu uygulanmadan hemen önce (en geç 30-60 dakika içinde) ölçülmesi gerektiğini önermektedir (Rybak ve ark., 2009; Morrison ve ark., 2012). Dozlama aralığının bitiminden 1 saatten daha önce ölçülen bir serum çukur konsantrasyonu gerçek çukur konsantrasyonu olarak yorumlanmamalıdır. Çünkü örnekleme zamanı açısından, çok erken alınan örnekler hastanın gerçek çukur düzeyinin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açmaktadır (Van Der Heggen ve ark., 2021). Böyle bir yanlış yorumlama, bir klinisyenin hastanın dozunun düşürülmesi gerektiğini varsaymasına neden olabilir ve aslında subterapötik düzeyi olan bir hasta için doz rejimini artırma ihtiyacını engelleyerek terapötik başarısızlığa katkıda bulunabilir. Morrison ve ark. (2012), tarafından büyük bir akademik tıp merkezinde 13 aylık bir süre boyunca 2597 vankomisin çukur konsantrasyonlarının zamanlamasını

retrospektif olarak inceledikleri bir çalışmada dozlama aralığının bitiminden 2 saatten fazla bir süre önce alınan kan örneklerinin (%41,3) çok erken alındığı görülmüştür. Neely ve ark. (2014), tarafından yapılan çalışmada 36 hastadan alınan başlangıç çukur konsantrasyonlarının sadece 7'si (%19) bir sonraki programlanmış dozdan 1 saat önce alınmıştır; yani, %81'i gerçek çukur konsantrasyonları değildir. Bir sonraki dozdan önce zaman aralığı 2 saate genişletildiğinde, toplam 14 (%39) örnek elde etmiştir.

Yanlış zamanda örnek almanın temel nedenleri; vankomisin çukur düzeyi için kan örneği alma zamanlamasına ilişkin klinisyenlerin bilgi eksikliği, doktorlar ve hemşireler arasındaki iletişim sorunları, geceleri ve hafta sonları yeterli personel bulunmaması, klinik personel arasında vardiyaların değişimi sırasında örneklerin toplanması, gönderilmesi, test edilmesi ve rapor edilmesi olabilir. Melanson ve ark. (2013), vankomisin serum konsantrasyonlarının zamanlamasını iyileştirmek için tek başına eğitici hatırlatmaların yeterli olmadığı sonucuna vararak birçok hemşirenin vankomisin çukur konsantrasyonu için çok erken kan almanın (bir sonraki dozdan 2 saat önce) bir sorun olmadığına inandığını keşfetmiştir. Çalışmamızdaki uygun olmayan örnekleme zamanının diğer çalışmalara kıyasla daha düşük oranda gözlenmesinin nedeni, çalışmaya dahil edilecek hastaların toplandığı süre içindeki belirli dönemlerde klinik eczacılık uzmanlık asistanlarının 1 er aylık klinik ortam eğitimleri nedeniyle yoğun bakım ünitesinde görev almalarının klinisyenlerin ve kan alma ekibinin vankomisin TDM'si konusundaki farkındalığını artırarak örnek alma zamanı hatasının azaltılmasını sağlamasına bağlanabilir.

Çalışmamızda 1385 doz IV vankomisin uygulanmıştır ve toplam 238 vankomisin çukur konsantrasyonu elde edilmiştir. Uygun olmayan zamanda alınan 77 vankomisin çukur konsantrasyonu hastalarda toplam 30 yanlış doz ayarlaması yapılmasına neden olmuştur. Doz ayarlamasının yapılmadığı hastalarda 13 vankomisin çukur düzeyi tekrarlanmıştır. Seng ve ark. (2018), Singapur'daki üçüncü basamak bir hastanede diyaliz tedavisi görmeyen hastalarda vankomisin TDM'sinin uygunluğunu ve sonuçlarını gözden geçirmiştir. Toplam 2492 vankomisin dozu uygulanmıştır ve 746 vankomisin çukuru elde edilmiştir. Vankomisin çukurlarının yarısından fazlası (n = 459, %61,5) uygunsuz zamanda ölçülmüştür. Uygun olmayan çukur yorumlanması nedeniyle 41 vankomisin dozu verilmemiş, 24 doz ayarlaması

yapılmış ve vankomisin dozunu ayarlama 102 başarısızlık meydana gelmiştir. Ayrıca vankomisin tedavisi kesildikten sonra 54 vankomisin çukur konsantrasyonu tekrar alınmıştır. Morrison ve ark. (2012), klinisyenlerin vankomisin serum konsantrasyonuna dayalı yanıtını incelemiştir. Kan numuneleri gerçek bir çukur konsantrasyonu olduğu varsayımına dayanarak çok erken alındığında, hekimlerin dozlama rejimini nadiren (%2) değiştirdiklerini ve tekrar serum konsantrasyonu isteme olasılıklarının çok daha yüksek (%44) olduğunu bulmuşlardır. Yanlış zamanda alınmış TDM örnekleri, uygun olmayan doz ayarlamalarına ve terapötik başarısızlığa yol açabilir. Ayrıca çukur düzeyi ölçümlerinin yüksek sayıda tekrarlanması dozlama değişikliklerinde gereksiz gecikmelere neden olabilir ve bakım maliyetini artırabilir.

Bu tez çalışmasında vankomisin TDM ve dozaj rejimi uygunluğu terapötik aralıktaki (10-20 µg/mL), subterapötik (<10 µg/mL) ve supratherapötik (>20 µg/mL) gruptaki hastalarda önceden belirlediğimiz “TDM uygunluğu kriterleri”ne dayalı olarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Doğru zamanda örnek alınması, doz ayarlamalarından sonra uygun zamanda izlemin tekrarlanması ve en az haftalık izlem yapılması toplam uygun vankomisin TDM kriterleri olarak belirlenmiştir. Uygun zamanda örnek alınmasının oranı, 10-20 µg/mL grubunda >20 µg/mL olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,004$). Bunun nedeni yüksek düzeylerin olduğu gruptaki (>20 µg/mL) hastalarda örnek alma zamanının %31 oranında yanlış zamanda yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızla benzer şekilde Koppula ve ark. (2015), vankomisin çukur konsantrasyonu 25 mg/L'nin üzerinde olan 32 hastada 47 vankomisin düzeyinin yanlış dozlama, anormal bir farmakokinetik patern, yanlış böbrek fonksiyonu tahmini veya yanlış ölçüm zamanlaması nedeniyle yüksek olup olmadığını geriye dönük olarak analiz etmiştir. Yüksek çukur düzeylerinin nedenini hastaların %21'inde yanlış zamanda örnek alınmasına bağlamışlardır. Ayrıca >20 µg/mL grubundaki azalmış böbrek fonksiyonu da yüksek vankomisin konsantrasyonlarının bir sonucu olabilir. Kabbara ve ark. (2018), uygunsuz örnekleme zamanını, böbrek yetmezliği hastalarının yetersiz izlenmesi gibi çeşitli faktörlere bağlamıştır. En az haftalık izlem yapılmasını >20 µg/ml grubunda 10-20 µg/ml ve <10 µg/ml grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulduk ($p=0,002$). Kılavuzlarda MRSA enfeksiyonundan bağımsız

olarak, nefrotoksisite açısından yüksek risk altındaki tüm hastalarda en az haftada bir vankomisin izlemesi önerilir. 10-20 µg/ml'lik bir çukur konsantrasyonu hedeflendiğinde, nefrotoksisite geliştirme riski düşük görünmektedir. Park ve ark. (2018), tarafından yapılan bir çalışmada >20 µg/ml değerindeki daha yüksek vankomisin çukur düzeyleri vankomisinle ilişkili nefrotoksisite için bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiştir. Kılavuzlarla uyumlu şekilde çalışmamızda haftalık izlem sıklığının düşük olduğu vankomisin çukur düzeyi >20 µg/ml olan hastalarda vankomisinle ilişkili nefrotoksisite oranı daha yüksek gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda doz ayarlamalarından sonra uygun zamanda izlemin tekrarlanması <10 µg/ml hasta grubuna kıyasla hedef vankomisin düzeyine ulaşan hastalarda (10-20 µg/ml) daha yüksek oranda görülmüştür ($p=0.028$). Çukur konsantrasyonların terapötik aralığın dışında olması veya değişen böbrek fonksiyonu nedeniyle doz ayarlamasının yapıldığı birkaç hastada doz ayarlamasından sonra çok az sayıda TDM tekrarlanmıştır, bu da sonuçların yorumlanmasındaki zorluğu artırmıştır. Bu durum, doz ayarlamasından sonra hedefe ulaşmayı araştıran çalışmaların eksikliğini açıklamaktadır. Vankomisin düzeylerinin <10 µg/ml olması durumunda doz ayarlamalarından sonra uygun zamanda TDM yapılması potansiyel olarak terapötik bir konsantrasyonla sonuçlanabilir. Çalışmamızla benzer şekilde Alrahahleh ve ark. (2022), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisinin uygun örnek almaya dayalı 10-20 µg/mL'lik hedef çukur konsantrasyonlarına ulaşmasını ve TDM'sini değerlendirmiştir. Çalışma süresi boyunca toplam 69 hastaya 129 kür vankomisin verilmiştir ve bunların 121'i uygun dozda verilmiştir. Genel olarak, 119 başlangıç çukur konsantrasyonunun 51 (%55)'i hastane protokolüne göre uygun şekilde alınmıştır. Toplanan 51 başlangıç çukur konsantrasyonun %75'inde ve TDM kılavuzluğunda doz ayarlamalarından sonra %84'ünde hedef çukur konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda toplam uygun TDM yapılan hastaların, 10-20 µg/ml olarak tanımlanan terapötik aralıkta olma yüzdesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Dozaj rejimi uygunluğu da terapötik aralıkta daha yüksek oranda gözlenmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda da görüldüğü gibi uygun TDM ve kılavuzlara uygun dozlama, hedef çukur konsantrasyonlarına ulaşma yüzdesini artırmaktadır. PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Medline, Google Scholar, TRDizin veri

tabanlarını araştırdığımızda, belirlediğimiz TDM kriterlerini yetişkin kritik hastalarda toplam TDM uygunluğu olarak değerlendirip vankomisin çukur düzeyi aralıklarına göre üç grup arasında analiz eden başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Jalil ve ark. (2023), pediatrik vankomisin reçeteleme modellerini, vankomisin dozunun uygunluğunu, süresini, TDM ve kaydedilen dozlama/örnekleme zamanlarının doğruluğunu, önceden belirlenmiş kriterlere dayalı olarak prospektif olarak incelemiştir. TDM uygunluğunu, uygun TDM endikasyonları kriterlerine göre; etkililik, güvenlik, tekrarlanan izlemlerle düzeyleri doğrulama ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda haftalık rutin izlem şeklinde 4 kategoride değerlendirmiştir. Toplam 713 TDM (%90,7) doğru bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Jalil ve ark. (2023), tarafından yapılan çalışma bu tez çalışmasından farklı olarak pediatrik hasta popülasyonunda ve prospektif olarak yapılmıştır ayrıca TDM uygunluğunu vankomisin hedef çukur düzeylerine ulaşma üzerindeki etkisini değerlendirmemiştir. Bu nedenle çalışmamız uygun TDM yapılmasının terapötik aralığa ulaşma yüzdesi üzerindeki etkisini terapötik aralıkta olmayan hastalarla karşılaştırılabilir şekilde göstermesi bakımından benzersizdir.

Çalışmamızda yükleme dozu uygunluğu %71, idame dozu başlangıç zamanı uygunluğu %63 bulunmuştur. Vazin ve ark. (2012), tarafından yapılan bir çalışmada vankomisin kullanımının uygunluğunu prospektif olarak değerlendirmek için vankomisin dozu, tedavi süresi, TDM ve serum konsantrasyonu izleme kriterleri kullanılmıştır. Hastaların %94,8'inde CrCl'ye göre verilen ilk vankomisin dozu, %50'sinde idame dozu, %96,5'inde dozlama aralığı uygun bulunmuştur. Çalışmamızda idame dozu uygunluğu daha yüksek bulunmuştur çünkü Vazin ve ark. (2012), tarafından yapılan çalışmada tüm hastalar için yükleme dozunu dikkate almadan gerçek vücut ağırlıklarından bağımsız olarak sabit dozda vankomisin (12 saatte bir 1g) verilmiştir. Benzer şekilde Athar ve ark. (2017), üçüncü basamak bir hastanede MRSA enfeksiyonu tanısı konan erişkin hastalarda Stanford'un vankomisin dozlama kılavuzuna uyumunu prospektif olarak analiz etmiştir. Kayıtlı 135 hasta arasından, 30 (%22) hastada yükleme dozu doğru olarak verilmiştir. 33 (%24) hastaya uygun idame dozu verilirken, hastaların infüzyon uyumu %100 oranında gözlenmiştir. Çalışmamızda kreatinin klirensine göre renal doz ayarı uygunluğu normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda %46, hemodiyaliz hastalarında

%40, SRRT alan hastalarda %83 bulunmuştur. SRRT hastalarında daha yüksek oranda uygun dozlama yapılmasının nedeni bu gruptaki hastalar için kılavuzlarda önerilen doz ayarlaması ile ilgili önerilerin daha net olması ile açıklanabilir. Hemodiyaliz hastalarında doz ayarının uygunsuzluğunun nedenleri, kılavuzlarda dozlamamanın intradiyalitik veya diyaliz sonrası olarak iki farklı şekilde önerilmesi ve filtrenin akış hızından etkilenmesi nedeniyle meydana gelen kafa karışıklığından kaynaklanıyor olabilir. CrCl'ye göre doz ayarının uygunsuzluğunun nedenleri dozun düşük veya yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sebepleri ise hastaların çoğunluğunun 70-80 kg olarak kabul edilmesi ve dozlamamanın, kılavuzlarda önerildiği şekilde Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak hesaplanan tahmini CrCl yerine CKD-EPI denklemine göre yapılmasıdır. Ayrıca farklı kılavuzların baz alınması, çalışmanın retrospektif veya prospektif yapılması da uygun dozlama yüzdelerini etkilemiş olabilir. Toplam dozaj rejimi uygunluğu çalışmamızda %46 bulunmuştur. Bu oranın düşük olmasının nedeni, takip edilen günler içinde herhangi bir gündeki parametrelerden birinin uygunsuzluğunun “toplam doz uygunsuzluğu” olarak kabul edilmesinden kaynaklanabilmektedir.

Bu tez çalışmasında, vankomisin çukur düzeyleri ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastalar, çukur konsantrasyonlarına göre $<10 \mu\text{g/mL}$, $10-20 \mu\text{g/mL}$ ve $>20 \mu\text{g/mL}$ şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Kılavuzlar, genel olarak gram pozitif bakteri enfeksiyonlarını tedavi ederken, vankomisine dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemek için $>10 \text{ mg/L}$ 'lik bir çukura ulaşılmasını önermektedir (Rybak ve ark.,2009). Wan ve ark. (2018), kısa süreli (≤ 14 gün) tedavi edilen derin olmayan enfeksiyonları olan yetişkin hastalarda vankomisin çukurlarını 10 mg/L 'nin üzerinde tutma ihtiyacını sorgulamıştır. ≤ 14 gün boyunca düşük vankomisin düzeylerine ($<10 \text{ mg/L}$) sahip ve uzun süreli (6-18 hafta) vankomisine maruz kalan hastalarda, *S. aureus*' ta vankomisin direncini yalnızca in vitro olarak gözlemlemiştir. Vankomisinin endike olabileceği diğer bakteriler (örn., KNS, Enterokok, diğer Gram pozitif organizmalar) için vankomisin çukur konsantrasyonları ile vankomisin direncinin ortaya çıkışı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda vankomisine dirençli enterokok (VRE) gelişmesi vankomisin çukur konsantrasyonları $<10 \mu\text{g/mL}$ olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Bu durum mevcut bulaşıcı hastalık kılavuzlarında, direnç gelişimini önlemek için vankomisin çukur

konsantrasyonlarının 10 µg/mL'nin üzerinde tutulmasının gerekçesini göstermektedir. Düşük bir vankomisin konsantrasyonu, daha az etkili tedavi ile sonuçlanabilir ve bakteriyel direnç riskini artırabilir. Bakteri direncinin ortaya çıkmasını azaltmak için vankomisin tedavisinin uygun şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında 10-20 µg/mL grubundaki mikrobiyolojik eradikasyon oranı <10 µg/mL grubundaki hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,001). Bunun nedeni ≥10 µg/mL çukur konsantrasyonlarının daha iyi enfeksiyon kontrolünü sağlanmasından kaynaklanmış olabilir. Cao ve ark. (2022), çocuklarda vankomisin serum çukur konsantrasyonları ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkileri meta-analiz kullanarak değerlendirmiştir. Meta-analiz sonuçları, vankomisin çukur konsantrasyonları <10 µg/mL olan çocuklarla karşılaştırıldığında, vankomisin çukur konsantrasyonları ≥10 µg/mL olanların daha yüksek bir klinik etkinlik ve daha yüksek mikrobiyal klirens insidansına sahip olduğunu göstermiştir. Alt grup analizinde, vankomisin çukur konsantrasyonunu 10-15 µg/mL'de tutmak, yetişkinlere benzer şekilde çocuklarda etkili klinik etkinlikle sonuçlanmıştır. Bulgularımız, Cao ve ark. (2022), tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumludur ancak Cao ve arkadaşlarının çalışması pediatrik hasta popülasyonunda yapılmıştır ve bu popülasyonda erişkin hastalara göre daha iyi klinik sonuçların bulunmasına bağlı olabilir.

Bu tez çalışmasında, >20 µg/mL'lik çukur konsantrasyonları olan hastaların, 10-20 µg/mL ve <10 µg/mL olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek 30 günlük hastane mortalitesi riskine maruz kaldıkları bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0,409). Vankomisin çukur konsantrasyonu >20 mg/L olan hastalarda artmış mortalitenin nedenlerinden biri bu grup hastalarda eş zamanlı olarak vankomisinle ilişkili nefrotoksisite riskinin de artmasından kaynaklanıyor olabilir. Hou ve ark. (2021), tarafından yapılan iki veya daha fazla vankomisin çukur konsantrasyonu kaydı olan 3.603 yetişkin kritik hastayı içeren çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında hastalar ortalama vankomisin çukur konsantrasyonuna göre <10 mg/L, 10-15 mg/L, 15-20 mg/L ve >20 mg/L olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. >20 mg/L'lik ortalama vankomisin çukur konsantrasyonlarının <10 mg/L'den daha yüksek hastane mortalitesi ile anlamlı

şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak, 10-15 ve 15-20 mg/L'lik ortalama çukur konsantrasyonları, yoğun bakım ünitesi/hastane mortalitesinde azalma ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle, sonuçların yorumlanması için daha büyük popülasyonlarda ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Katip ve ark. (2022), bir üniversite hastanesinde belgelenmiş enterokok enfeksiyonu olan hastalarda vankomisin çukur düzeyleri ile mortalite, klinik sonuçlar, mikrobiyolojik sonuçlar ve nefrotoksisite arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak değerlendirmiştir. ≥ 15 mg/L vankomisin çukur düzeyinin, < 15 mg/L vankomisin çukur konsantrasyonlarına kıyasla, enterokok enfeksiyonu için olumlu bir 30 günlük ölüm oranı, daha düşük klinik ve mikrobiyolojik başarısızlık oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Katip ve arkadaşlarının çalışması vankomisin ile tedavi edilen sadece enterokok enfeksiyonu olan hastaları içermektedir ve enterokok enfeksiyonu olan hastalarda hedef çukur konsantrasyonun izlenmesi için eşik değeri olarak 15 mg/L seçilmiştir bu nedenle 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranı vankomisin çukur konsantrasyonu < 15 mg/L olan hastalarda etkinliğin azalmasına bağlı olarak daha yüksek görülmüş olabilir. Bu nedenle vankomisin çukur konsantrasyonlarının klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde yorumlanması gerekmektedir.

Bu tez çalışmasında hastane kalış süresinde ve yoğun bakım ünitesi yatış süresinde terapötik aralıktaki grupta, < 10 µg/mL ve > 20 µg/mL gruplarına kıyasla anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0,144$, $p= 0,622$). Bunun nedeni sınırlı sayıda çalışma hastası olmasından ve gruplar arasında gözlenen; yaş, böbrek fonksiyonu ve altta yatan hastalıklar gibi faktörlere bağlı olarak kritik hastalarda bireyler arası değişkenlikten, eş zamanlı kullanılan ilaçlar, enfeksiyon türleri ve mikroorganizmalardaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Chong ve ark. (2013), 7 günden uzun süre devam eden bakteriyemi ile daha uzun hastanede kalış ve daha yüksek nüks oranı ve atfedilebilir ölüm oranı bildirmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve tek merkezde yapılmış olması nedeniyle, sonuçlar sadece çalışmamızla aynı hasta popülasyonuna ve vankomisin duyarlılığına sahip üniversite hastanelerine genellenebilir.

Bu tez çalışmasında değerlendirmeye dahil edilen hastalarda vankomisinle ilişkili nefrotoksisite oranı %23'tür. Nefrotoksisite insidansı geniş bir değişkenlik

gösterir ve klinik duruma, tanı kriterlerine ve eşlik eden risk faktörlerine bağlı olarak hastanede yatan hastalarda %5 ile %43 arasında değişebilmektedir (Luque ve ark., 2018, Meaney ve ark., 2014; van Hal ve ark., 2013). Mevcut 2020 yönergeleri, nefrotoksisiteyi azaltmak için çukur konsantrasyonlar yerine EAA kılavuzlu izlemenin kullanılmasını önermektedir (Rybak ve ark., 2020). Bununla birlikte, daha fazla sayıda laboratuvar analizi ve EAA'yı hesaplamak için bir uygulamaya ve eczacıya ihtiyaç duyulması nedeniyle, birçok merkez hala 15 ile 20 mg/L arasındaki terapötik çukur düzeyleri kullanmaktadır (Rybak ve ark., 2009).

Yüksek vankomisin çukur konsantrasyonları erişkinlerde vankomisine bağlı akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Hanrahan ve ark., 2015; Krueger ve ark., 2022; Lodise ve ark., 2009). Bu tez çalışmasında vankomisinle ilişkili nefrotoksisite oranı çukur konsantrasyonu $>20 \mu\text{g/mL}$ olan hastalarda $10\text{-}20 \mu\text{g/mL}$ ve $<10 \mu\text{g/mL}$ olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Vankomisin konsantrasyonlarının medyan ortalamaları, vankomisinle ilişkili nefrotoksisite (VIN)'si olan ve olmayan hastalar için sırasıyla $25,6 \mu\text{g/mL}$ ve $12 \mu\text{g/mL}$ 'dir ($p<0,001$). Bu bulgular, hastanede yatan ve kritik hastalardaki vankomisin çukur düzeyleri ile nefrotoksisite arasındaki ilişkiye dair önceki çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıdır (Cano ve ark., 2012; Li ve ark., 2022; Lodise ve ark., 2009). Zamoner ve ark. (2022), YBÜ'ye yatan ve son 48 saat içinde vankomisine başlanan hastalarda vankomisinin terapötik izlenmesinin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini ileriye dönük olarak değerlendirmiştir. Nefrotoksisite, KDIGO tanımlarından herhangi biri kullanılarak değerlendirilmiştir. Kullanımın ikinci ve dördüncü günleri arasında $17,53 \text{ mg/L}$ 'nin üzerindeki vankomisin serum konsantrasyonlarının ABH tanısından en az 48 saat önce hastalarda ABH'nin bir öngörücüsü olduğu sonucuna varmışlardır ve EAA'nın kullanılmadığı durumlarda yararlı bir izleme aracı olabileceğini belirtmişlerdir. Ek olarak Suzuki ve ark. (2021), tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmasında hem vankomisin çukur düzeyi hem de EAA, vankomisine bağlı nefrotoksisite için risk faktörleridir. Maruz kalma-yanıt analizi, $\geq 15 \mu\text{g/mL}$ 'lik çukur düzeyinin %12,0 ve $\geq 600 \text{ EAA'nın}$ %12,9 nefrotoksisite insidansı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nefrotoksisite oranı $15 \mu\text{g/mL}$ çukur düzeyinde yaklaşık %10 ve $20 \mu\text{g/mL}$ çukur düzeyinde yaklaşık %20 olarak bulunmuştur. Artmış nefrotoksisite riski ile ilişkili bildirilen serum çukur konsantrasyon eşiği yaklaşık >10

mg/L ile >20 mg/L arasında değişmektedir (Han ve ark., 2014; Lodise ve ark., 2009; Zamoner ve ark., 2019) Lodise ve ark. (2009), 166 hastadan alınan verileri değerlendirmiştir ve en yüksek başlangıç (tedavinin ilk 96 saati boyunca) vankomisin çukur değeri $\geq 9,9$ mg/L olan hastaların, <9,9 mg/L değerleri olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek nefrotoksisite insidansına sahip olduğunu bildirmiştir (%22'ye karşılık, hastaların %5,3'ü; $p = 0,001$). Chuma ve ark. (2018), kayıtlı 109 kritik hastada başlangıç vankomisin çukur düzeyleri ile erken başlangıçlı vankomisinle ilişkili nefrotoksisite (VIN) arasındaki ilişkiyi restrospektif olarak araştırmıştır. Çukur düzeyi ≥ 20 mg/L olan hastalarda VIN insidansını, <10 mg/L olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Ayrıca erken başlangıçlı VIN'ın ≥ 15 mg/L değil ≥ 20 mg/L çukur düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, nefrotoksisite oluşumu sadece başlangıçtaki vankomisin çukur düzeylerinden değil, aynı zamanda enfeksiyonun şiddetinin ilerlemesiyle ilişkili patofizyolojiden de etkilenmiş olabilir. Bu nedenle, başlangıçtaki vankomisin çukur düzeyleri ile VIN arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Bu tez çalışmasında cinsiyet açısından VIN olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,315$). Qian ve ark. (2017), YBÜ'de vankomisine bağlı nefrotoksisite insidansının %5,9 olduğunu bildirmiştir ve kadın hastalar erkek hastalardan daha yüksek bir oranda supratherapötik konsantrasyonlar göstermiştir. O'Donnell ve ark. (2018), tarafından preklinik çalışmaları içeren bir sistematik incelemede kadın cinsiyetin daha yüksek vankomisin toksisitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aksine; de Almeida ve ark. (2019), tarafından yapılan bir çalışmada erkek cinsiyetin vankomisine bağlı ABH ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Farmakokinetik ve klinik parametrelerdeki farklılıklar nedeniyle kritik hastalarda cinsiyetin vankomisinle ilişkili ABH gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Qian ve ark. (2017), yaş ve tahmini glomerüler filtrasyon hızını yüksek vankomisin çukur konsantrasyonları ile ilişkili bulmuştur. 80 yaşından büyük hastaların üçte ikisi terapötik üstü konsantrasyonlara ulaşmıştır. Cappelletty ve ark. (2014), vankomisin alan erişkin hastalarda ABH için risk faktörlerini retrospektif olarak değerlendirmiştir. Vankomisin uygulamasından önce tahmini CrCl'si 64 mL/dk'nin altında olan hastaların nefrotoksisite geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu

göstermiştir. Benzer şekilde bu tez çalışmasında Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak hesaplanan tahmini CrCl nefrotoksisite olan grupta anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır (56 mL/dk'ya karşılık 75,5 mL/dk; $p= 0,043$). Tahmini kreatinin klirensi ile ilgili Cockcroft-Gault klinik uygulamada en çok kullanılan denklemdir ve Scr, cinsiyet, yaş ve vücut ağırlığına dayalı olarak hesaplanmaktadır. Bu nedenle çukur konsantrasyonun ayarlanması için böbrek fonksiyonunun uygun ve düzenli bir şekilde izlenmesi önemlidir.

Artan vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek vankomisin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (MacDougall ve ark., 2016; Richardson ve ark., 2015; Zonozi ve ark., 2019). Obezite durumunda, hastaların patofizyolojik değişiklikleri vankomisinin farmakokinetik özelliklerini değiştirerek ABH riskini artırabilir (Adane ve ark., 2015; Durand ve ark., 2018). Nefrotoksisite için kılavuzlar, ~100 kg'lık bir vücut ağırlığını artan nefrotoksisite riski için bir kesme noktası olarak tanımlanmıştır (Lodise ve ark., 2008; Elyasi ve ark., 2012; Suzuki ve ark., 2012). Horey ve ark. (2012), sürekli bir değişken olarak, ağırlıktaki her 1 kg'lık artış için nefrotoksisite geliştirme olasılığının 1,02 kat arttığını kaydetmiştir. Bu tez çalışmasında boy ile ilgili tüm hastalarda veri olmaması nedeniyle VKİ değişkeni elde edilememiştir. Ancak vücut ağırlığının vankomisin nefrotoksisitesi üzerindeki etkisi, nefrotoksisite olan ve olmayan gruplarda değerlendirilmiştir. Her iki grupta da medyan ağırlığın 80 kg olduğu ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür ($p=0,512$). Dolayısıyla bu bulgunun geçerliliğini tüm vücut ağırlığı gruplarına genellemek zordur. Genel olarak, yapılan çalışmalar fazla kilolu ve obez olan hastaların, vankomisin renal yan etkilerine karşı artan duyarlılığa sahip olması nedeniyle daha fazla ve yakın izleme gerektirebileceğini düşündürmektedir.

Yüksek vankomisin dozları (≥ 4 g/gün) ve uzun süreli vankomisin tedavisi (≥ 7 gün) nefrotoksisite gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur (Lodise ve ark., 2009; Wong-Beringer ve ark., 2011; Pritchard ve ark., 2010; van Hal ve ark., 2013). Bu bulgular, nefrotoksisitesi olan hastaların daha uzun süre vankomisine maruz kalma eğiliminde olduğunu ve ilacın zaman içinde birikmesiyle nefrotoksisite riskinin zamanla arttığını göstermektedir. Bu tez çalışmasında (vankomisinle ilişkili nefrotoksisite) tedavi süresi nefrotoksisite için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. VIN olan ve olmayan gruplardaki hastalar ortalama (medyan) 6 gün IV vankomisin

tedavisi almıştır ($p=0,371$). Çalışmamızdaki hastalar önceki çalışmalardaki hastalara kıyasla daha düşük dozlarda vankomisin ile tedavi edilmiştir. VIN gelişen hastaların %75'i <7 gün yüksek doz vankomisin tedavisi almıştır (bu veri bulgular bölümünde gösterilmemiştir). Bu nedenle VIN olan hastalarda, VIN olmayanlara göre vankomisin günlük dozu açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,974$). Bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur (Horey ve ark., 2012; Hays ve ark., 2019). Örneklem boyutumuzun küçük olması, gruplar arasında bu risk faktörlerinde anlamlı farkların saptanamamasına da katkıda bulunmuş olabilir, bu nedenle, diğer ilgili literatürlerin gözden geçirilmesiyle bu sonuçların ihtiyatlı bir şekilde yorumlanması önerilir.

Bu tez çalışmasında nefrotoksisite olan ve olmayan gruplarda yükleme dozu oranı açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,997$). Hodiamont ve ark. (2021), kritik hastalarda vankomisin yükleme dozunun nefrotoksisite insidansı üzerindeki etkisini prospektif bir öncesi/sonrası gözlem çalışması ile değerlendirmiştir. Yükleme dozu alan ve almayan hasta grupları arasında ABH insidansında, ortalama ABH süresinde veya YBÜ'de kalış sırasındaki mortalite gibi diğer klinik sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle yükleme dozları verildiğinde standart dozlamadan önemli ölçüde daha yüksek ABH oranına yol açmadığı görülmektedir. Bu bulgular, yükleme dozlarının kullanımı ve güvenliği ile ilgili IDSA tavsiyelerini desteklemek için kanıt sağlamaktadır.

Çalışmamızda VIN olan ve olmayan gruplar, komorbiditelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli meta-analizde, hasta faktörleri (siyah ırk ve obezite) ve vankomisine bağlı faktörlerin (tedavi süresi ve çukur düzeyleri) yanı sıra komorbiditeler ve klinik faktörlerin (kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, sepsis ve yoğun bakım yatış durumu) vankomisine bağlı ABH risklerini önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (Kim ve ark., 2022). Ek olarak, herhangi bir nefrotoksik ilaçları (asiklovir, aminoglikozidler, amfoterisin B, loop diüretikler, piperasilin/tazobaktam ve vazopresörler dahil olmak üzere) eş zamanlı alan hastalarda da vankomisine bağlı ABH riskinde artış görülmüştür. Hanrahan ve ark. (2015), kritik hastalarda RIFLE kriterlerini kullanarak vankomisin alan tüm hastalarda ABH insidansını değerlendirmiştir. Ortalama çukur

konsantrasyonu, APACHE II skoru ve eşzamanlı aminoglikozid kullanımı vankomisine bağlı ABH ile ilişkili bulunmuştur. Piperasilin/tazobaktam, vankomisin ile kombine edildiğinde ABH riski ile ilişkisi açısından en çok çalışılan ilaçlardan biridir. Kombinasyon tedavisinin tek başına vankomisinden daha yüksek bir nefrotoksisite riski ile ilişkili olduğu önceki çalışmalar ile gösterilmiştir (Chen ve ark., 2018; Peyko ve ark., 2017). Bununla birlikte, YBÜ hastalarına ilişkin önceki birkaç yayın, böbrek hasarı ile vankomisin ve piperasilin/tazobaktam kombinasyon tedavisi arasında bir ilişki bulmamıştır (Schreier ve ark., 2019). Bu tez çalışmasında, VIN olan ve olmayan gruptaki hastaların büyük çoğunluğu, en az bir başka potansiyel olarak nefrotoksik ilaçla tedavi aldığı için eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0,920$) ve tüm hasta popülasyonunda vankomisinle eş zamanlı olarak en sık kullanılan nefrotoksik ilaç piperasilin/tazobaktam'dır. Ayrıca örneklem büyüklüğünün küçük olması ve gruplar arasındaki dengesizlik anlamlı farkların saptanamamasına neden olmuş olabilir.

Bu tez çalışmasında 30 günlük mortalite oranı VIN olan hastalarda VIN olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p= 0,008$). Bu daha önceki yayınların sonuçları ile tutarlıdır (Carreno ve ark., 2014; Yu ve ark., 2021). Chuma ve ark. (2018), tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada vankomisine bağlı ABH olan kritik hastalarda uzun süreli sağkalım oranları ABH'si olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle klinik uygulamada, ilaca bağlı nefrotoksisiteyi önlemek ve hasta mortalitesini azaltmak için YBÜ'de vankomisin alan hastalarda vankomisin çukur konsantrasyonu ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

Çalışmalar arasındaki nefrotoksisite insidanslarının ve risk faktörlerinin farklı olması; farklı heterojen hasta popülasyonu, ABH'yi tanımlamak için kullanılan çeşitli tanı kriterleri, çok çeşitli vankomisin dozlarının uygulanması ve YBÜ hastalarının doğası gereği çok sayıda karıştırıcı faktörlerin bulunması ile açıklanabilir. Bulgularımızı doğrulamak ve nedenselliği araştırmak için daha geniş prospektif çalışmaların yapılması önerilir.

Bu tez çalışmasındaki hastaların tamamında en az 1 potansiyel ilaç-ilac etkileşimi (pİİE) saptanmıştır ve hasta başına pİİE sayısı 11,9'dur. Çalışmamızda bulunan pİİE oranı, diğer yayınlar tarafından daha önce bildirilenden daha yüksektir (Alvim ve

ark., 2015; Jankovic ve ark., 2018; Reis ve Cassiani, 2011; Oğlu ve ark., 2016). Bakker ve ark. (2022), tarafından yapılan bir sistematik incelemede, YBÜ’de en az 1 pİİE olan hastaların yüzdesi %28 ile %96 arasında değişmiştir ve pİİE'lerinin sıklığı (sayısı) hasta başına 0,6’dan 33,5’e kadar geniş bir çeşitlilik göstermiştir. Fitzmaurice ve ark. (2019), tarafından yapılan bir çalışmada hasta başına pİİE sayısının 1 ile 5 arasında değiştiği tahmin edilmiştir. Çalışma tasarımı, süresi, örneklem büyüklüğü, hastane tipi, YBÜ tipi, dahil etme kriterleri, hasta özellikleri, etkileşimleri tespit etmek için kullanılan programların duyarlılığı ve özgüllüğü gibi farklılıklar çalışmaların pİİE oranını etkilemektedir.

Bu tez çalışmasında hastaların hastanede yatış süresi ortanca değeri 22 gün bulunmuştur. Yapılan bilimsel çalışmalarda hastanede yatış süresi (ortalama ≥ 9 gün) arttıkça daha yüksek oranda ilaç etkileşimi görülmüştür (Lima ve Cassiani, 2009; Moura ve ark., 2011; Jankovic ve ark., 2018). Yaşlı hastalar karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun yanı sıra azalmış ilaç metabolizması ve eliminasyonu gibi klinik sonuçları etkileyen farmakokinetik değişiklikler nedeniyle pİİE geliştirmesi açısından daha yüksek bir risk altındadır. pİİE çoklu ilaç tedavisi gerektiren kronik durumlara sahip 60 yaş ve üzerindeki hastalarda daha sık görülmüştür. (Wagh ve ark., 2019). Hernández ve ark. (2018), tarafından YBÜ’de yapılan çalışmada, 60 yaşından büyük olmanın ve 10’dan fazla ilaç almanın en az bir etkileşim gösterme olasılığını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur. Reçete edilen ilaç sayısı ile ilgili olarak, ortalama ilaç sayısı hasta başına Rafiei ve arkadaşlarında 5,6, Hamidy ve Fauzia'da 7, Gupta ve arkadaşlarında 8,25, Rodrigues ve arkadaşlarında 13 ve Abideen ve arkadaşlarında 17,09’dur (Wagh ve ark., 2019). Bu tez çalışmasındaki hastaların yaş ortancasının 64 yıl ve hasta başına reçete edilen ilaç sayısının ortalama 14 olduğu göz önüne alındığında, ilaç etkileşim riski yüksek hasta grubunda yer aldığı düşünülebilir. Polifarmasi, pİİE olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğundan, hasta başına reçete edilen ilaçların yüksek sayıda olması bulgularımızı açıklayabilir.

Bu tez çalışmasında en fazla etkileşim gösteren ilaç, fentanil (%15,1) olmuştur. Bu durum kritik hastalarda ağrı ve sedasyon nedeniyle sıklıkla fentanil kullanılmasını gerektirmesinden kaynaklanmaktadır. Önceki çalışmalarda en sık etkileşime giren bireysel ilaçların fenitoin, deksametazon, midazolam ve furosemid olduğu

bildirilmiştir (Wagh ve ark., 2019). Vanham ve ark. (2017), tarafından çalışmasında insulin, norepinefrin, esomeprazol, aspirin, propofol, sefuroksim, metilprednisolon, hidrokortizon, levotiroksin ve flukonazol en sık etkileşime giren 10 pİİE içerisinde yer almaktadır.

Önceki çalışmalarda pİİE'lerin belirlenmesinde Micromedex®, Lexi-Interact, Medscape, Stockley's Drug Interactions, Epocrates, Drugs.com, iFacts gibi çeşitli veri tabanları kullanılmıştır (Gupta ve ark., 2016; Rodrigues ve ark., 2017; Shariff ve ark., 2021). Bu tez çalışmasında pİİE'lerin tanımlanması ve sınıflandırılması için Micromedex® ve Stockley's Interaction Checker (SIC) veri tabanı kullanılmıştır (Merative-Micromedex®, 2022; Medicines Complete-Stockley's Interaction Checker, 2022). Hastaların vankomisin tedavisi boyunca kullanmakta olduğu ilaçlar arasında gözlenen ilaç etkileşimleri incelendiğinde toplam 137 hastada Stockley's Interaction Checker (SIC) veri tabanı ile 1296, Micromedex® veri tabanı ile 1043 etkileşim saptanmıştır. Her iki veri tabanında da ortak olan etkileşimlerin sayısı 710 (%43,6)'dur. Vanham ve ark. (2017), tarafından yoğun bakımda 275 hastada Stockley's, Micromedex® ve Epocrates® veri tabanları kullanılarak yapılan çalışmada, saptanan toplam 1120 ilaç etkileşiminin yalnızca %13'ünün her üç veri tabanında ortak olduğu bildirilmiştir. Kullanışlı bir İİE veri tabanının hem yüksek duyarlılığa (klinik olarak ilgili etkileşimleri saptamak için) hem de yüksek özgüllüğe (klinik olarak önemsiz ve ilgisiz etkileşimleri göz ardı etmek için) sahip olması gerekmektedir. Veri tabanlarının duyarlılığı ve özgüllüğü çok düşükse, pek çok önemsiz uyarı klinisyenin kafasını karıştırarak klinik açıdan önemli ilaç etkileşimlerinin gözden kaçmasına neden olabilir. Reis ve Cassiani (2010), tarafından yapılan bir çalışmada Medscape (Drug Interactions-DIC), Micromedex® (Drug-Reax-DR) ve Lexi-Comp (Lexi-Interact-LI) ilaç etkileşim programlarının yoğun bakım ünitelerinde kullanımı ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesindeki doğruluğu değerlendirilmiştir. Stockley's Drug Interactions 8. baskısı, klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşiminin tanımlanmasında altın standart olarak kullanılmıştır. DR ve LI programları, yoğun bakım ünitelerinde ilgilenilen ilaç-ilaç etkileşimlerini belirlemek için uygun duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.

Bu tez çalışmasında, her iki veri tabanında da yüksek sayıda majör pİİE (Stockley's = %48, Micromedex® = %68) saptanmıştır. En sık fentanil + midazolam (n=69) ve

ardından fentanil + tramadol (n=23) olmak üzere her iki veri tabanında da majör olarak raporlanan etkileşim sayısı 243'tür. Bu tip ilaç etkileşimlerinin yönetiminde SIC ve Micromedex® de genellikle doz ayarlaması veya terapötik yanıtın gözlemlenmesi ve yan etkilerin erken saptanması için yakın izlem önerilmektedir. Genel olarak anestezide benzodiazepinlerin alfentanil veya fentanil ile eşzamanlı kullanımı sinerjiktir ve mekanik olarak ventile edilen hastalarda ventilatörü yerleştirmek ve oksijenasyonu optimize etmek için analjezi, sedasyon ve anksiyetenin giderilmesi için birlikte kullanılmaktadır (Devlin ve Roberts, 2009). Bununla birlikte bir in vitro çalışmada yüksek fentanil konsantrasyonlarının CYP3A4 tarafından midazolam metabolizmasını hafifçe inhibe ettiği bulunmuştur (Oda ve ark., 1999). Bu etkileşim, kritik hastalarda tıbbi prosedürler veya anestezi protokoller için indüklenen sedasyon ortamında yararlı ve kasıtlı olabilir. Ancak, diğer klinik ortamlarda bu durum istenmeyen bir etkidir. Bu nedenle, fentanil ve bir benzodiazepin verilen tüm hastalarda CNS depresyonu ve hipotansiyon için uyanık olmak, hastaları yakından izlemek, birinin veya her ikisinin dozunu azaltmak ve bunun uzun süreli ve gereksiz kullanımı ilgili gerekli önlemleri almak ihtiyatlı görünmektedir (Durogesic® transdermal flaster, 2022).

Bu tez çalışmasında her iki veri tabanında yaygın olarak görülen ve orta düzeyde raporlanan pİİE'ler levotiroksin + pantoprazol, aspirin + insulin ve aspirin + metoprolol süksinat olmak üzere 114 tanedir. Etkileşim şiddeti açısından majör ve orta dereceli pİİE'ler, önceki çalışmalarda en sık bildirilen pİİE'lerdir (Loj ve ark., 2017; Rodrigues ve ark., 2015; Smithburger ve ark., 2012). Diğer çalışmalarda yaygın olarak görülen pİİE'ler şunlardır: enoksaparin + dipiron (Rodrigues ve ark., 2015), midazolam + fentanil (Lima ve Cassiani, 2009), aspirin + beta blokör (Gupta ve ark., 2016), insülin + asetilsalisilik asit (Rodrigues ve ark., 2017). Genel olarak, etkileşim şiddeti hafif ila orta derecedeyse ve hastanın durumu izin veriyorsa, etkileşen ilaç çiftleri, tamamen kaçınılması gereken ciddi bir pİİE'ye kıyasla gerekli önlemler alınarak kullanılabilir (Shariff ve ark., 2021).

İlaç etkileşim veri tabanları arasında etkileşim düzeyi açısından farklılıklar da yer almaktadır. Bu çalışmada Micromedex® veri tabanı, Stockley's Interaction Checker® (SIC) veri tabanına kıyasla etkileşen ilaç çiftlerini daha yüksek sayıda kontrendike olarak listelemiştir. Micromedex®'te kontrendike olan 9 ilaç çiftinin 8'i, SIC'de

majör düzeyde etkileşim göstermiştir. SIC’de kontrendike olan 2 etkileşim (meropenem+valproik asit ve klopidoğrel+flukonazol) Micromedex® veri tabanında majör olarak raporlanmıştır. Meropenem+valproik asit etkileşimde, etkileşim mekanizmasıyla ilgili olarak Micromedex® bunu bilinmeyen veya belirtilmemiş bir etkileşim mekanizması olarak belgelerken; SIC, etkileşimin mekanizması ile ilgili hidrolitik enzimin (asılpeptit hidrolaz) karbapenemler tarafından inhibisyonunun bir sonucu olarak valproat metabolitinin (valproat glukuronid) azalan hidrolizi olduğunu bildirmiştir. Bu etkileşimin klinik yönetimi açısından veri tabanları arasında geniş bir çeşitlilik bulunmaktadır. SIC’de meropenemin valproik asit (VPA) ile birlikte kullanımı, azalan VPA plazma konsantrasyonları, ani nöbet riskini arttırabileceğinden önerilmemektedir. Micromedex® veri tabanı, mümkünse VPA serum seviyelerini etkilemeyen alternatif bir antibiyotik düşünülmesini önermektedir. Ancak birlikte uygulamanın kaçınılmaz olduğu durumda, tamamlayıcı antikonvülsan tedavi ve özellikle karbapenemleri başlatırken veya durdururken VPA ve serbest VPA serum konsantrasyonlarının izlenmesi gerektiğini de belirtmiştir. Bu farklılıkların nedeni veri tabanlarının farklı referans kaynakları kullanmaları olabilir. Bu nedenle, bu tür hastalarda bu ilaç kombinasyonunu kullanmanın risk ve yararları dikkatlice değerlendirilerek ilaç etkileşim veri tabanlarından elde edilen sonuçlar literatür ve klinisyenin görüşü ile desteklenerek yorumlanmalıdır.

Bazı pİİE’lerin şiddetinin tanımlanmasında iki veri tabanı arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Çalışmamızda sadece dasatinib + flukonazol ilaç etkileşim çifti, her iki veri tabanında da kontrendike olarak raporlanırken; Micromedex®’te kontrendike olarak kategorize edilen iki ilaç etkileşim çifti (desmopressin + furosemid ve desmopressin + deksametazon) SIC’de yer almamıştır. Çalışmamızda Micromedex® tarafından majör olarak saptanan 85 tane farklı İİE Stockley’s tarafından tanımlanmazken; Stockley’s ile majör olan 95 adet farklı İİE Micromedex® tarafından tanımlanmamıştır. Bu farklılıklar, hastanın durumu her iki ilacın kullanımını gerektirdiğinde ve özellikle alternatifleri olmadığında sağlık uzmanlarının doğru karar vermesini zorlaştırmaktadır (Shariff ve ark., 2021).

Micromedex® ve SIC’de vankomisin ile diğer ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimlerine baktığımızda en sık olarak; piperasilin/tazobaktam ile görülmüştür. Micromedex® veri tabanında majör düzeyde olan bu etkileşim, SIC’de hiç beklenmeyen olarak

raporlanmıştır. Micromedex® veri tabanı piperasilin/tazobaktam ve vankomisinin eşzamanlı kullanımının akut böbrek hasarı riskinde artışa neden olabileceği sonucunu verirken, SIC veri tabanında vankomisinin, piperasilin/tazobaktam ile klinik açıdan önemli ölçüde etkileşime girmediği belirtilmiştir. Ancak vankomisin ve piperasilin/tazobaktamın birlikte uygulanmasıyla ilişkili artan nefrotoksisite insidansı literatürde iyi tanımlanmıştır ve Micromedex® veri tabanında referans olarak gösterilen ürün bilgisinde de yer almaktadır. Micromedex veri tabanında bu etkileşim sonucu ile ilgili daha güncel çalışmalardan alınan verilerin kullanması nedeniyle sonuç daha güvenilir bulunmuştur. Bu nedenle her iki ilaç birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir. Vankomisin ve varfarin arasındaki etkileşim her iki veri tabanında da orta düzeydedir ve eşzamanlı kullanıldığında vankomisin, varfarinin etkilerinde küçük bir artışa neden olarak kanama riskini artırmaktadır (Angaran ve ark., 1987). Bu etkileşimin yönetiminde her iki veri tabanında da antikoagülan yanıtındaki değişiklikleri değerlendirmek için INR'nın yakından izlenmesi önerilmektedir. Vankomisin ve amikasin ilaç çifti Micromedex® veri tabanında majör düzeyde ve SIC veri tabanında orta düzeyde etkileşim olarak tanımlanmıştır. Micromedex®, vankomisin + amikasin etkileşimi için potansiyel aditif ototoksisite ve nefrotoksisite sonucunu verirken SIC'de sadece nefrotoksisitede artış bildirilmiştir. Micromedex®'de vankomisin ve amikasinin birlikte kullanımından kaçınılması ve eşzamanlı tedavi gerekiyorsa aditif ototoksisite ve nefrotoksisitenin izlenmesi önerilirken SIC'de bu antibakteriyellerin eşzamanlı kullanımının terapötik olarak faydalı olduğu ve terapötik ilaç takibi ve böbrek fonksiyonunun düzenli olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Veri tabanları arasındaki tanımlanmış İİE'lerin şiddet derecelendirmesindeki bu tutarsızlık, kanıtların farklılığından ve veri tabanlarının İİE'lerin şiddet sınıflandırması için farklı kriterler belirlemeleri ile açıklanabilir (Kheshti ve ark., 2016). Klinisyenlerin hastalarda herhangi bir advers etki gelişmesini önlemek için bu farklılıkları göz önünde bulundurması önemlidir. Vankomisinin kolistin, amfoterisin B, takrolimus, siklosporin ve tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte kullanımı SIC'de her biri ile majör düzeyde etkileşim olarak raporlanırken Micromedex®'de herhangi bir etkileşim yoktur. SIC'de bu etkileşimler için referans olarak yer alan ürün bilgisinde vankomisinin aditif etkilere neden olabileceği için nefrotoksik potansiyele sahip

diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılması gerektiği önerilmektedir (Vankopol®, 2023). Vankomisin ile dopamin, dobutamin ve furosemid arasında SIC’de orta düzeyde etkileşim bulunurken Micromedex de bu etkileşimler saptanmamıştır. SIC’de hem nefrotoksisite ve ototoksisite riskinde artış hem de dobutamin, dopamin ve furosemidin kalp cerrahisini takiben vankomisin serum düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceğini öne süren bazı kanıtlar yer almıştır (Pea ve ark., 2000). Loj ve ark. (2017), tarafından YBÜ’de yapılan bir çalışmada vankomisinin pİİE’leri 6 hasta gözlenmiştir ve dobutamin, dopamin ve furosemid kullanımıyla ilgili bulunmuştur. Etkileşim veri tabanları arasındaki bu farklılıklar nedeniyle etkileşim çiftlerini birden fazla programla kontrol etmek ve daha fazla hassasiyet elde etmek için sonuçları karşılaştırmak gereklidir (Fitzmaurice ve ark., 2019)

Etkileşim monografıları hasta ve ilaç risk faktörlerini içermediği için genellikle ciddi olmayan ilaç etkileşimlerini klinik olarak önemli saptayabilir. Bu nedenle, elektronik veri tabanları tarafından tespit edilen İİE’ler, klinisyenin değerlendirmesine kıyasla fazla tespit edilebilir. Çalışmalar, elektronik veri tabanları tarafından tanımlanan İİE sayısı ile bir klinisyen tarafından değerlendirilen klinik olarak ilgili İİE sayısı arasında yüksek düzeyde bir tutarsızlık bildirmiştir (Kheshti ve ark., 2016). Elde edilen pİİE’lerin klinik önemi de değerlendirilmeli ve tedavide buna yönelik düzenlemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte, günlük yoğun bir programda, klinisyenlerin çeşitli ilaç etkileşim kaynaklarına başvurması neredeyse imkansızdır. Ek olarak, bazen tesislerin yalnızca sınırlı İİE kaynaklarına erişimi olabilir. pİİE yönetimine dahil olan klinik eczacılar, doktorlara spesifik hasta durumlarıyla ilgili pİİE’ler hakkında bilgi sağlayarak hem pİİE’lerin hem de ilişkili advers olayların önlenmesine yardımcı olmaktadır (Shariff ve ark., 2021).

Bu tez çalışmasının bazı sınırlamaları vardır. Daha önce bahsedildiği gibi küçük örneklem boyutuna sahiptir ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilebilen hasta sayısının sınırlı kalması, tek yoğun bakım ünitesinde yapılması, çalışmayı yürüten klinik eczacı sayısının az olması ve çalışmanın uzmanlık tezi olması sebebiyle belirli bir sürenin olmasından kaynaklanmıştır. Biriken kanıtlar, özellikle MRSA enfeksiyonu için EAA’ya dayalı olarak vankomisin TDM’sinin yapılmasını desteklemektedir. Bununla birlikte, bu yaklaşımın kullanılabilmesi için bir EAA

hesaplayıcısı (Bayesian gibi) ve klinik eczacı katılımı gerekli olduğundan bunların mümkün olmadığı durumda özellikle gelişmekte olan ülkelerin yoğun bakım ünitelerinde vankomisin TDM'sinin pratik bir yolu olarak halen çukur düzeyleri kullanılmaktadır. EAA/MİK veya yalnızca Bayesian EAA tahmini gibi yöntemlerin vankomisin uygulamasında kullanımı ve klinik sonuçlarla ilişkisi için gelecekteki prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vankomisin dozlama hatası ve uygun olmayan TDM, hastane günlük pratiğinde karşılaşılan yaygın sorunlardan biridir. Bu nedenle optimal vankomisin tedavisi hedeflenirken doğru dozlama ve TDM uygulamaları önemli bir role sahiptir. Bir klinik eczacının multidisipliner ekibe dahil edilmesi TDM’de uygun örnekleme zamanı ve vankomisin düzeylerinin uygun yorumlanmasını sağlayarak hedeflenen terapötik aralığa ulaşılması, ilaçlara bağlı sorunların önlenmesi, ilaç etkileşimlerinin zamanında tespit edilmesi ve tedaviye yön vermesi açısından daha iyi bir farmasötik bakım için önemlidir. Ayrıca uygunsuz vankomisin TDM’sinin önlenmesi için tüm sağlık profesyonellerinin periyodik ve düzenli eğitimlerine ihtiyaç vardır. Bu tür bir eğitim; vankomisin dozlaması ve TDM’si, hedef konsantrasyonlar, vankomisin düzeylerinin uygun şekilde yorumlanması, doğru uygulama yaklaşımı, uygun doz ayarlamaları ve vankomisin farmakokinetiğinin farklılık gösterebileceği kritik hastalar gibi özel popülasyonlar ile ilgili konuları içermelidir. Klinik eczacılar, vankomisin TDM’si ve doz ayarlamaları için hastane protokollerinin oluşturulmasına ve klinik sonuçların iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.

7. KAYNAKLAR

Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MN, Paiva JA, Pea F, Sjoval F, Timsit JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*, 2020; 46(6): 1127-1153.

Acar J, Casewell M, Freeman J, Friis C, Goossens H. Avoparcin and virginiamycin as animal growth promoters: a plea for science in decision-making. *CMI*, 2000; 6(9): 453-515.

Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*, 2015; 35(2): 127-39.

Akalın H. Edis EÇ, Çiçek C, Ergan B, Eryüksel E, Gencer S, Gülay Z, Gür D, İskit AT, Kılınç O, Metin DY, Öncül O, Özyılmaz E, Pullukçu H, Saymer A, Taşbakan M, Uçan ES, Yılmaz A. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavisi Uzlaş Raporu. AVES, 2018.

Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2019; 69(11): 1881-1887.

Al-Maqbali JS, Shukri ZA, Sabahi NA, Al-Riyami I, Al Alawi AM. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Its Association with Clinical Outcomes: A Retrospective Cohort. *J Infect Public Health*, 2022; 15(5): 589-593.

- Alrahahleh D, Xu S, Zhu Z, Toufaili H, Luig M, Kim HY, Alffenaar JW. An Audit to Evaluate Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in a Neonatal Intensive Care Unit. *Ther Drug Monit*, 2022; 44(5): 651-658.
- Al-Ruwaisan R, BaHmaid R, Al-Banyan N. Impact of Clinical Pharmacist-Vancomycin Monitoring on Patient Safety Outcome. *Arch Clin Biomed Res*, 2020; 4 (5): 441-452.
- Alshehri N, Ahmed AE, Yenugadhati N, Javad S, Al Sulaiman K, M Al-Dorzi H, Aljerasiy M, Badri M. Vancomycin in ICU Patients with Gram-Positive Infections: Initial Trough Levels and Mortality. *Ther Clin Risk Manag*, 2020; 16: 979-987.
- Altıay G, Tabakoğlu E, Özdemir L, Tokuç B, Çevirme L, Hatipoğlu ON, et al. Solunum Yoğun Bakım Hastalarında Mortalite Oranları ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi. *Toraks Dergisi*, 2007; 8: 79-84.
- Alvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016; 60(5): 2601-9.
- Alvarez-Arango S, Ogunwale SM, Sequist TD, Burk CM, Blumenthal KG. Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome". *N Engl J Med*, 2021; 384(14): 1283-1286.
- Alvim MM, Silva LA, Leite IC, Silvério MS. *Rev Bras Ter Intensiva*. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. 2015; 27(4): 353-9.
- Alzahrani AM, Naeem A, Alwadie AF, Albogami K, Alzhrani RM, Basudan SS, Alzahrani YA. Causes of vancomycin dosing error; problem detection and practical solutions; a retrospective, single-center, cross-sectional study. *Saudi Pharm J*, 2021; 29(6): 616-624.
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Vancomycin (Monograph). Medically reviewed by Drugs.com on Oct 13, 2022. Erişim: [<https://www.drugs.com/monograph/vancomycin.html>], Erişim Tarihi: 14.06.2023.
- Angaran DM, Dias VC, Arom KV, Northrup WF, Kersten TG, Lindsay WG, Nicoloff DM. The comparative influence of prophylactic antibiotics on the prothrombin response to warfarin in the postoperative prosthetic cardiac valve patient. Cefamandole, cefazolin, vancomycin. *Ann Surg*, 1987; 206(2): 155-61.
- Athar A, Raza ML, Iqbal A, Muhammad IN, Hyder N, Alam S, Uzairullah MM, Jawed SH, Zehra N. Compliance of Vancomycin Dosing and Therapeutic Drug Monitoring in MRSA Infected Patients. *Lat Am J Pharm*, 2017; 36 (11): 2213-9.
- Bakker T, Dongelmans DA, Nabovati E, Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A, Klopotoska JE. Heterogeneity in the Identification of Potential Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Systematic Review, Critical Appraisal, and Reporting Recommendations. *J Clin Pharmacol*, 2022; 62(6): 706-720.
- Barber KE, Bell AM, Stover KR, Wagner JL. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs Aging*, 2016; 33(12): 845-854.

Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Distribution of Clinical Isolates at Species Level and Their Antibiotic Susceptibilities in Intensive Care Units Patients. *J Turk Soc Intens Care*, 2017; 15: 21-7.

Bauer LA. Chapter 5: Vancomycin. *Applied Clinical Pharmacokinetics* (3rd ed). Copyright © 2014; McGraw-Hill Education.

Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998; 54(8): 621-5.

Biondi S, Chugunova E, Panunzio M. From Natural Products to Drugs: Glyco- and Lipoglycopeptides, a New Generation of Potent Cell Wall Biosynthesis Inhibitors. In: Atta-ur Rahman (ed), *Studies in Natural Products Chemistry*. Karachi, Pakistan, 2016; p.: 249-297.

Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*, 2014; 18(3): R99.

Bostancı Y, Kara E, Demirkan K, Topeli A, Ünal S. Yoğun bakım hastalarında antimikrobiyal ilaçların kan düzeyi izlemi. *Flora*, 2022; 27(1): 1-10.

Brummett RE. Ototoxicity of Vancomycin and Analogues. *Otolaryngol Clin North Am*, 1993; 26(5): 821-8.

Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, Sorgini Peterlini MA, Azzalis LA, Campos Junqueira VB, Fonseca FL. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015; 19(4): 694-700.

Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C and Decosterd LA. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol*, 2020; 11: 177.

Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, Ford KD, Zervos MJ, Ramirez JA, Kett DH; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther*, 2012; 34(1): 149-57.

Cao L, Li Z, Zhang P, Yong S. Relationship between Vancomycin Trough Serum Concentrations and Clinical Outcomes in Children: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022; 66(8): e00138-22.

Cappelletty D, Jablonski A, Jung R. Risk factors for acute kidney injury in adult patients receiving vancomycin. *Clin Drug Investig*, 2014; 34(3): 189-93.

Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, Hsue G. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *Springerplus*, 2015; 4: 364.

Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy*, 2014; 34(12): 1259-68.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE), 2019. Erişim: [www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html]. Erişim Tarihi: 23.06.2023.

Cesur S, Irmak H, Şimşek H, Çöplü N, Kılıç H, Arslan U, Bayramoğlu G, Baysan BÖ, Gülay Z, Hoşoğlu S, Berktaş M, Gencer S, Demiröz AP, Esen B, Karabiber N, Aydın F, Yalçın AN. Evaluation of Antibiotic Susceptibilities and VISA-VRSA Rates Among MRSA Strains Isolated from Hospitalized Patients in Intensive Care Units of Hospitals in Seven Provinces of Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2012; 46(3): 352-8.

Chen XY, Xu RX, Zhou X, Liu Y, Hu CY, Xie XF. Acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam administration: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2018; 50(11): 2019-2026.

Chen Y, Liu L, Zhu M. Effect of augmented renal clearance on the therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients after neurosurgery. *J Int Med Res*, 2020; 48(10): 300060520949076.

Chong YP, Park SJ, Kim HS, Kim ES, Kim MN, Park KH, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Persistent Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92(2): 98-108.

Chuma M, Makishima M, Imai T, Tochikura N, Suzuki S, Kuwana T, Sawada N, Komatsu T, Sakaue T, Kikuchi N, Yoshida Y, Kinoshita K. Relationship Between Initial Vancomycin Trough Levels and Early-Onset Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit*, 2018; 40(1): 109-114.

Cimino C, Burnett Y, Vyas N, Norris AH. Post-Dialysis Parenteral Antimicrobial Therapy in Patients Receiving Intermittent High-Flux Hemodialysis. *Drugs*, 2021; 81(5): 555-574.

Clark L, Skrupky LP, Servais R, Brummitt CF, Dilworth TJ. Examining the Relationship Between Vancomycin Area Under the Concentration Time Curve and Serum Trough Levels in Adults With Presumed or Documented Staphylococcal Infections. *Ther Drug Monit*, 2019; 41(4): 483-488.

Cormican MG, Jones RN. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Enterococci, staphylococci and nonpneumococcal streptococci. *Drugs*, 1996; 51(1): 6-12.

Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*, 2006; 42(1): 25-34.

Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother*, 2018; 73(11): 3081-3086.

Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*, 1996; 38(5): 865-9.

Culshaw N, Glover G, Whiteley C, Rowland K, Wyncoll D, Jones A, Shankar-Hari M. Healthcare-associated bloodstream infections in critically ill patients: descriptive

cross-sectional database study evaluating concordance with clinical site isolates. *Ann Intensive Care*, 2014; 4: 34.

Dasgupta A. Advances in antibiotic measurement. *Adv Clin Chem*, 2012; 56: 75-104.

De Almeida CDC, Simões E Silva AC, de Queiroz Oliveira JA, Batista ISF, Pereira FH, Gonçalves JE, Nobre V, Martins MAP. Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: A prospective cohort study. *PLoS One*, 2019; 14(9): e0222095.

Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*, 2009; 25(3): 431-49, vii.

Dhanda G, Sarkar P, Samaddar S, Haldar J. Battle against Vancomycin-Resistant Bacteria: Recent Developments in Chemical Strategies. *J Med Chem*, 2019; 62(7): 3184-3205.

Dieterich C, Puey A, Lyn S, Swezey R, Furimsky A, Fairchild D, Mirsalis JC, Ng HH. Gene Expression Analysis Reveals New Possible Mechanisms of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity and Identifies Gene Markers Candidates. *Toxicol Sci*, 2009; 107(1): 258-269.

Dilworth TJ, Schulz LT, Rose WE. Vancomycin Advanced Therapeutic Drug Monitoring: Exercise in Futility or Virtuous Endeavor to Improve Drug Efficacy and Safety? *Clin Infect Dis*, 2021; 72(10): e675-e681.

Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, Buono E, McLachlan AJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns*, 2010; 36(4): 469-76.

Downs NJ, Neihart RE, Dolezal JM, Hodges GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Intern Med*, 1989; 149(8): 1777-81.

Drew RH, Sakoulas G. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. Post TW, (ed). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. Erişim: [<http://www.uptodate.com>], Erişim Tarihi: 25.04.2022.

Duan N, Sun L, Huang C, Li H, Cheng B. Microbial Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Infections in Different Intensive Care Units. *Front Microbiol*, 2021; 12: 792282.

Durand C, Bylo M, Howard B, Belliveau P. *Ann Pharmacother*, 2018; 52(6): 580-590.

Durogesic Transdermal Flaster (fentanil hidroklorür). Kısa ürün bilgisi. Beykoz, İstanbul: Johnson and Johnson; 29/09/2022.

Elbarbry F. Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2018; 43: 259–268.

El Nekidy WS. Predicting Maintenance Doses of Vancomycin for Hospitalized Patients Undergoing Hemodialysis. *Can J Hosp Pharm*, 2016; 69(5): 341-347.

Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012; 68(9): 1243-55.

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Hylander Møller M, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*, 2021; 49(11): e1063.

Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*, 2017; 102(3): 459-469.

Firman P, Tan KS, Clavarino A, Taing MW, Dixon S, Singh H, Whitfield K. The Development, Implementation, and Evaluation of a Pharmacist-Managed Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Service for Vancomycin-A Pilot Study. *Pharmacy (Basel)*, 2022; 10(6): 173.

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; 42(9): 1035-1044.

Flannery AH, Landmesser KB, Mynatt RP. New Ways to Skin a Cat or Still a Cat Chasing Its Tail? Bayesian Vancomycin Monitoring in the ICU. *Crit Care Med*, 2021; 49(10): 1844-1847.

Forouzesh A, Samadi Foroushani S, Forouzesh F, Zand E. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Front Pharmacol*, 2019; 10: 835.

Freitas FM, Zamonier W, Garms DSS, Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury. *J Bras Nefrol*, 2017; 39(3): 323-328.

Gabay M, Spencer SH. Drug Interactions: Scientific and Clinical Principles. In: Beckett RD, Douglas JS (eds), *Chronic Conditions and Public Health*. PSAP; 2021 Book 3.

Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*, 2014; 124(7): 2836-40.

Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman WE. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1958; 33(7): 172-81.

Geraldes C, Tavares L, Gil S, Oliveira M. *Enterococcus* Virulence and Resistant Traits Associated with Its Permanence in the Hospital Environment. *Antibiotics (Basel)*, 2022; 11(7): 857.

Gerding DN, Sambol SP, Johnson S. Non-toxigenic *Clostridioides* (Formerly *Clostridium*) *difficile* for Prevention of *C. difficile* Infection: From Bench to Bedside Back to Bench and Back to Bedside. *Front Microbiol*, 2018; 9: 1700.

Gupta M, Chincholkar AS, Wagh RJ, Maheshwari N, Siddiqui W. A study of potential drug-drug interactions among critically ill patients at a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2016; 5(4): 1281-1285.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Płońska-Gościński E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Mas PT, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, 2015; 36(44): 3075-3128.

Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis*, 2017; 64(5): 666-674.

Han HK, An H, Shin KH, Shin D, Lee SH, Kim JH, Cho SH, Kang HR, Jang IJ, Yu KS, Lim KS. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 2014; 36(5): 606-11.

Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, Udy A. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*, 2015; 43(5): 594-9.

Hays WB, Tillman E. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Adolescent and Young Adult Patients. *J Pharm Pract*, 2020; 33(6): 749-753.

Healy VL, Lessard IA, Roper DI, Knox JR, Walsh CT. Vancomycin resistance in enterococci: reprogramming of the D-ala-D-Ala ligases in bacterial peptidoglycan biosynthesis. *Chem Biol*, 2000; 7(5): R109-19.

Hernández M, Tribiño G, Bustamante C. Characterization of potential drug-drug interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of a tertiary hospital in Bogotá. *Biomedica*, 2018; 38(3): 407-416.

Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, 1997; 40(1): 135-6.

Hodiamont CJ, Juffermans NP, Berends SE, van Vessel DJ, Hakkens N, Mathôt RAA, de Jong MD, van Hest RM. Impact of a vancomycin loading dose on the achievement of target vancomycin exposure in the first 24 h and on the accompanying risk of nephrotoxicity in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*, 2021; 76(11): 2941-2949.

Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*, 2012; 46(11): 1477-83.

Hou Y, Ren J, Li J, Jin X, Gao Y, Li R, Zhang J, Wang X, Li X, Wang G. Relationship Between Mean Vancomycin Trough Concentration and Mortality in Critically Ill Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Front Pharmacol*, 2021; 12: 690157

Hou Z, Liu L, Wei J, Xu B. Progress in the Prevalence, Classification and Drug Resistance Mechanisms of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*, 2023; 16: 3271-3292.

Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23(1): 99-139.

IBM Micromedex Drug Reference Mobile Application. Vancomycin Hydrochloride Administration. Erişim Tarihi: 09.06.2023.

Islahudin F, Ong HY. Appropriate vancomycin use in a Malaysian tertiary hospital based on current HICPAC recommendations. *J Infect Dev Ctries*, 2014; 8(10): 1267-71.

Jalil MA, Khaled F, Qaryouti F, Abu Hammour K, Alsous M, Al-Iede M. Vancomycin audit in the paediatric population: Patterns of use and appropriateness of therapeutic drug monitoring. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023; 132(5): 425-433.

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.

Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*, 2007; 29(6): 1107-15.

Jiang X, Khan FA, Ow MQ, Poh HMN. Sepsis in a Combined Medical and Surgical High Dependency/Intensive Care Unit in Singapore: A Cohort Study and Survival Analysis. *Int J Gen Med*, 2022; 15: 4585-4593.

Jin Ye, Yu X, Zhang S, Kong X, Chen W, Luo Q, Zheng B, Xiao Y. Comparative Analysis of Virulence and Toxin Expression of Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Strains. *Front Microbiol*, 2020; 11: 596942.

Jorgensen SCJ, Spellberg B, Shorr AF, Wright WF. Should Therapeutic Drug Monitoring Based on the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Be Standard for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? — No. *CID*, 2021; 72(9): 1502-6.

Kabbara WK, El-Khoury G, Chamas NR. Prospective evaluation of vancomycin therapeutic usage and trough levels monitoring. *J Infect Dev Ctries*, 2018; 12(11): 978-984.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek

JL. 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: e61-e111.

Kan WC, Chen YC, Wu VC, Shiao CC. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(4): 2052.

Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*, 2009; 24: 1-10.

Katip W, Okonogi S, Oberdorfer P. The Thirty-Day Mortality Rate and Nephrotoxicity Associated With Trough Serum Vancomycin Concentrations During Treatment of Enterococcal Infections: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Pharmacol*, 2022; 12: 773994.

Katzung BG, Kruidering-Hall M, Tuan RL, Vanderah TW, Trevor AJ. Chapter 62: Important Drug Interactions & Their Mechanisms (13 th ed). *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*. McGraw Hill; 2021.

Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*, 2016; 5(4): 257-263.

Kim HY, Byashalira KC, Heysell SK, Mårtson AG, Mpagama SG, Rao P, Sturkenboom MGG, Alffenaar JC. TDM of Anti-infective Drugs: Implementation Strategies for Three Different Scenarios. *Ther Drug Monit*, 2022; 44(1): 3-10.

Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2022; 88(9): 3977-3989.

Klompas M. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. File TM Jr, (ed). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. Erişim: [<http://www.uptodate.com>], Erişim Tarihi: 15.06.2023.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985; 13(10): 818-29.

Koch BCP, Muller AE, Hunfeld NGM, Winter BCM, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Endeman H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome. *Ther Drug Monit*, 2022; 44: 11-18.

Komoto A, Maiguma T, Teshima D, Sugiyama T, Haruki Y. Effects of pharmacist intervention in Vancomycin treatment for patients with bacteremia due to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*, 2018; 13(9): e0203453.

Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Pitfalls in dosing vancomycin. *Am J Med Sci*, 2015; 349(2): 137-9.

Krueger KM, LaCloche L, Buros Stein A, Kates R, Murray M, Angarone MP. Risk Factors Associated With Nephrotoxicity During Outpatient Intravenous Vancomycin Administration. *J Pharm Technol*, 2022; 38(1): 10-17.

Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*, 2011; 52(8): 975-81.

Levin D, Glasheen JJ, Kiser TH. Pharmacist and Physician Collaborative Practice Model Improves Vancomycin Dosing in an Intensive Care Unit. *Int J Clin Med*, 2016;7(10) :675-684.

Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*, 2006; 42(1): 5-12.

Li G, Walker MJ, De Oliveira DMP. Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Microorganism*, 2023; 11(1): 24.

Li L, Zhang L, Li S, Xu F, Li L, Li S, Lyu J, Yin H. Effect of First Trough Vancomycin Concentration on the Occurrence of AKI in Critically Ill Patients: A Retrospective Study of the MIMIC-IV Database. *Front Med (Lausanne)*, 2022; 9: 879861.

Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, Magdeline Ng TT, Chng HT, Han Z. Area-Under-Curve-Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Drug Monit*, 2023; 00: 1-14.

Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2009; 17(2): 222-7.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, Rybak MJ, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*, 2011; 52(3): e18-55.

Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52(4): 1330-6.

Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2009; 49(4): 507-14.

Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, Creech CB, Patel PC, Keefer M, Riska P, Silveira FP, Scheetz M, Wunderink RG, Rodriguez M, Schrank J, Bleasdale SC, Schultz S, Barron M, Stapleton A, Wray D, Chambers H, Fowler VG, Holland TL. The Emperor's New Clothes: Prospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among Adult Hospitalized Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis*, 2020; 70(8): 1536-1545.

Loj P, Olender A, Ślęzak W, Krzych ŁJ. Pharmacokinetic drug-drug interactions in the intensive care unit - single-centre experience and literature review. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017; 49(4): 259-267.

Loll PJ, Axelsen PH. The structural biology of molecular recognition by vancomycin. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2000; 29: 265-89.

Lowy FD. Staphylococcus aureus bacteremia with reduced susceptibility to vancomycin. Spelman D, (ed). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Erişim: [http://www.uptodate.com], Erişim Tarihi: 19.06.2023.

Luque Y, Mesnard L. Vancomycin nephrotoxicity: Frequency and mechanistic aspects. *Nephrol Ther*, 2018;14(1): S133-S138.

MacDougall J, Ahern J, Civalier M, Pierce K, Cohen R. Identification of Risk Factors for Initial Elevated Vancomycin Trough Concentrations. *J Pharm Technol*, 2016; 32(1): 29-33.

Malabarba A, Ciabatti R. Glycopeptide derivatives. *Curr Med Chem*, 2001; 8(14): 1759-73.

Marissen J, Fortmann I, Humberg A, Rausch TK, Simon A, Stein A, Schaible T, Eichhorn J, Wintgens J, Roll C, Heitmann F, Herting E, Göpel W, Härtel C. Vancomycin-induced ototoxicity in very-low-birthweight infants. *J Antimicrob Chemother*, 2020; 75(8): 2291-2298.

Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet*, 1986; 11(4): 257-82.

Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy*, 2014; 34(7): 653-61.

Medicines Complete-Stockley's Interaction Checker, 2022.

Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, Szumita PM, Bates DW, Tanasijevic MJ. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *Am J Clin Pathol*, 2013; 140(6): 801-6.

Merative-Micromedex® Web Application Access. Drug Interactions, 2022.

Mirza HC, Sancak B, Gür D. The Prevalence of Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus and Heterogeneous VISA Among Methicillin-Resistant Strains Isolated from Pediatric Population in a Turkish University Hospital. *Microb Drug Resist*, 2015; 21(5): 537-44.

Moellering RC Jr. Editorial: Monitoring Serum Vancomycin Levels: Climbing the Mountain. *Clin Infect Dis*, 1994; 18(4): 544-546.

Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med*, 1981; 94(3): 343-6.

Morrison AP, Melanson SE, Carty MG, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early?: frequency and impact on clinical actions. *Am J Clin Pathol*, 2012; 137(3): 472-8.

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

Murphy M, Girdwood ST, Scheetz MH. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Therapeutic Monitoring of Vancomycin. *J Hosp Med*, 2020; 15(12): 740-742.

Nagarajan R. Structure-activity relationships of vancomycin-type glycopeptide antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)*, 1993; 46(8): 1181-95.

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): e02042-17.

Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe JW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother*, 2014; 58(1): 309-16.

Nyman HA, Agarwal A, Senekjian HO, Leypoldt JK, Cheung AK. Removal of vancomycin administered during dialysis by a high-flux dialyzer. *Hemodial Int*, 2018; 22(3): 383-387.

Oda Y, Mizutani K, Hase I, Nakamoto T, Hamaoka N, Asada A. Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro. *Br J Anaesth*, 1999; 82(6): 900-3.

O'Donnell JN, Rhodes NJ, Miglis CM, Catovic L, Liu J, Cluff C, Pais G, Avedissian S, Joshi MD, Griffin B, Prozialeck W, Gulati A, Lodise TP, Scheetz MH. Dose, duration, and animal sex predict vancomycin-associated acute kidney injury in preclinical studies. *Int J Antimicrob Agents*, 2018; 51(2): 239-243.

Oğlu MGİ, Küçükibrahimoğlu E, Karaalp A, Sarikaya Ö, Demirkapu 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.

Otto GP, Sossdorf M, Breuel H, Schlattmann P, Bayer O, Claus RA, Riedemann NC, Busch M. Renal outcome after vancomycin treatment and renal replacement therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective study. *J Crit Care*, 2014; 29(4): 656-61.

Öztürk F, Baysan BÖ, Yazısız H, Öngüt G, Şekercioğlu AO, Ögünç D, Dönmez L, Günseren F. Vancomycin MIC Changes in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Blood Culture Isolates. *J Clin Anal Med*, 2017; 8(6): 511-4

Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014; 77: 50-57.

Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*, 2010; 38(6): S126-35.

Park SJ, Lim NR, Park HJ, Yang JW, Kim MJ, Kim K, In YW, Lee YM. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pharm*, 2018; 40(5): 1328-1334.

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): 969-974.

Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. In: StatPearls [Internet], 2023; Erişim: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>], Erişim Tarihi: 28.05.2023.

Pauls BM, Almiñana MA, Casabó Alós VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci*, 2011; 43(4): 212-6.

Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother*, 2000; 45(3): 329-35.

Perin N, Roger C, Marin G, Molinari N, Evrard A, Lavigne JP, Barbar S, Claret PG, Boutin C, Muller L, Lipman J, Lefrant JY, Jaber S, Roberts JA. Vancomycin Serum Concentration after 48 h of Administration: A 3-Years Survey in an Intensive Care Unit. *Antibiotics (Basel)*, 2020; 9(11): 793.

Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective Comparison of Acute Kidney Injury During Treatment With the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Versus the Combination of Cefepime or Meropenem and Vancomycin. *J Pharm Pract*, 2017; 30(2): 209-213.

Pfeiffer RR. Structural Features of Vancomycin. *Reviews of Infectious Diseases*, 1981; 3: 205-209.

Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet*, 1998; 351(9110): 1212.

Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med*, 2010; 123(12): 1143-9.

Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*, 2021; 9(7): 1401.

Pucci MJ, Callebaut C, Cathcart A, Bush K. Glycopeptide resistance. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, 2017; 5: 522-523.

Qian X, Du G, Weng C, Zhou H, Zhou X. Evaluation of the variability and safety of serum trough concentrations of vancomycin in patients admitted to the intensive care unit. *Int J Infect Dis*, 2017; 60: 17-22.

Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother*, 2013; 68(5): 1179-82.

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

Reuter SE, Stocker SL, Alffenaar JC, Baldelli S, Cattaneo D, Jones G, Koch BCP, Kocic D, Mathew SK, Molinaro M, Neely M, Sandaradura I, Marriott DJE. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit*, 2022; 44(1): 121-132.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerf B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith

C, Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 2017; 43(3): 304-377.

Richardson J, Scheetz M, O'Donnell EP. The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. *J Infect Chemother*, 2015; 21(7): 507-11.

Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, Mudaliar MY, Peake SL, Stephens D, Taccone FS, Uldemolins M, Valkonen MM, Agbeve J, Baptista JP, Bekos V, Boidin C, Brinkmann A, Buizen L, Castro P, Cole CL, Creteur J, De Waele JJ, Deans R, Eastwood GM, Escobar L, Gomersall C, Gresham R, Jamal JA, Kluge S, König C, Koulouras VP, Lassig-Smith M, Laterre PF, Lei K, Leung P, Lefrant JY, Llauradó-Serra M, Martin-Loeches I, Mat Nor MB, Ostermann M, Parker SL, Rello J, Roberts DM, Roberts MS, Richards B, Rodríguez A, Roehr AC, Roger C, Seoane L, Sinnollareddy M, Sousa E, Soy D, Spring A, Starr T, Thomas J, Turnidge J, Wallis SC, Williams T, Wittebole X, Zikou XT, Paul SK, Lipman J; SMARTR Study Collaborators and the ANZICS Clinical Trials Group. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. *Clin Infect Dis*, 2021; 72(8): 1369-1378.

Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Pilger D, Falcão ALE, Mazzola PG. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Braz J Pharm Sci*, 2017; 53(1): e16109.

Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Falcão ALE, Moriel P, Mazzola PG. Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharm J*, 2015; 23(4): 366-370.

Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988; 32(6): 848-52.

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering RJ, 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. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*, 2006; 42(1): S35-9.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. 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): 835-864.

Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*, 2005; 33(10): 2184-93.

Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, Bagshaw SM, Cook D, Dodek P, Hall R, Kumar A, Lamontagne F, Lauzier F, Marshall J, Martin CM, McIntyre L, Muscedere J, Reynolds S, Stelfox HT, Daneman N. Pathogens and antimicrobial susceptibility profiles in critically ill patients with bloodstream infections: a descriptive study. *CMAJ Open*, 2016; 4(4): E569-E577.

Schmidt GA, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. Parsons PE, Sexton DJ, Zachrison KS, (eds). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Erişim: [<http://www.uptodate.com>], Erişim Tarihi: 15.06.2023.

Schreier DJ, Kashani KB, Sakhuja A, Mara KC, Tootooni MS, Personett HA, Nelson S, Rule AD, Steckelberg JM, Tande AJ, Barreto EF. Incidence of Acute Kidney Injury Among Critically Ill Patients With Brief Empiric Use of Antipseudomonal β -Lactams With Vancomycin. *Clin Infect Dis*, 2019; 68(9): 1456-1462.

Selim, S. Mechanisms of gram-positive vancomycin resistance (Review). *Biomed Rep*, 2022; 16(1): 7.

Seng JJB, Yong MHA, Peh ZX, Soong JL, Tan MH. Appropriateness of vancomycin therapeutic drug monitoring and its outcomes among non-dialysis patients in a tertiary hospital in Singapore. *Int J Clin Pharm*, 2018; 40(5): 977-981.

Shariff A, Belagodu Sridhar S, Abdullah Basha NF, Bin Taleth Alshemeil SSH, Ahmed Aljallaf Alzaabi NA 4th. Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus*, 2021; 13(3): e13766.

Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11(12): 2132-2140.

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.

Song KH, Kim HB, Kim HS, Lee MJ, Jung Y, Kim G, Hwang JH, Kim NH, Kim M, Kim CJ, Choe PG, Chung JY, Park WB, Kim ES, Park KU, Kim NJ, Kim EC, Oh MD. Impact of area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*, 2015; 46(6): 689-695.

Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin Resistance in Staphylococci. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15(3): 430-438.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the

diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2014; 59(2): 10-52.

Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. Protein Sci, 2020; 29(3): 654-669.

Suzuki A, Hamada Y, Ikeda H, Tanaka H, Yanagihara M, Namiki M, Watanabe T, Sasaki T. Comparison of trough concentration and area under the curve of vancomycin associated with the incidence of nephrotoxicity and predictors of a high trough level. J Infect Chemother, 2021; 27(3): 455-460.

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Mobile Application. Vancomycin, 2023. Erişim Tarihi: 07.06.2023.

Traugott KA, Maxwell PR, Green K, Frei C, Lewis JS. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. Am J Health Syst Pharm, 2011; 68(4): 347-52.

Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, Enoki Y, Taguchi K, Oda K, Fujii S, Takahashi Y, Hamada Y, Kimura T, Takesue Y, Matsumoto K. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. BMC Infect Dis, 2021; 21(1): 153.

Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, Erişim: www.turcosa.com.tr, Erişim Tarihi: 09.02.2023.

Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, Egberts TC. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. Pharmacotherapy, 2014; 34(3): 213-9.

Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. Int J Antimicrob Agents, 2012; 39(6): 455-7.

Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. North Clin Istanbul, 2015; 2(3): 189-195.

Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet, 1988; 1(8575-6): 57-8.

Uysal N, Gündoğdu N, Börekçi Ş, Dikensoy Ö, Bayram N, Uyar M, Bayram H, Filiz A, Ekinci E, Mutlu GM. Üçüncü Basamak Merkezde Dahili Yoğun Bakım Hastalarının Prognozu. Yoğun Bakım Derg, 2010; 1: 1-5.

Üstünes L, ed. Kısa Ürün Bilgisi (KÜB): Vancomax intravenöz enjeksiyon (Vankomisin hidroklorür). Rx Media Pharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2023. GEMAŞ Genel Mühendislik A.Ş., Bornova, İzmir, ISBN: 978-975-6168-20-2. Erişim Tarihi: 29.05.2023.

Van Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, Somers A, Schelstraete P, De Paepe P, Vanhaesebrouck S, De Cock PAJG. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. Int J Clin Pharm, 2021; 43(5): 1394-1403.

- 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.
- Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care*, 2017; 38: 97-103.
- Vankopol® I.V. İnfüzyonluk ve Oral Çözelti Hazırlamak için Liyofilize Toz (vankomisin hidroklorür). Kısa ürün bilgisi. Ergene, Tekirdağ: Polifarma; 15/04/2023.
- Vardanyan RS, Hruby VJ. *Antibiotics (1st ed). Synthesis of Essential Drugs*, 2006; 485-486.
- Vazin A, Japoni A, Shahbazi S, Davarpanah MA. Vancomycin utilization evaluation at hematology-oncology ward of a teaching hospital in iran. *Iran J Pharm Res*, 2012; 11(1): 163-70.
- Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditiansih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC; EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 2020; 323(15): 1478-1487.
- Wagh BR, Godbole DD, Deshmukh SS, Iyer S, Deshpande PR. Identification and Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med*, 2019; 23(4): 170-174.
- Wan M, Walker SAN, Martin E, Elligsen M, Palmay L, Leis JA. The impact of vancomycin trough concentrations on outcomes in non-deep seated infections: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018; 19(1): 47.
- WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. Erişim: [<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>], Erişim Tarihi: 7 Haziran 2023.
- Wilcox M, Al-Obeid S, Gales A, Kozlov R, Martínez-Orozco JA, Rossi F, Sidorenko S, Blondeau J. Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: consensus by an International Working Group. *Future Microbiol*, 2019; 14(4): 345–352.
- Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, Couper DJ, Beaton A, Kilmartin C, Miro JM, Sable C, Jackson MA, Baddour LM. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143(20): e963.
- Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci*, 2008; 30(4): 367-74.
- Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 2011 ; 37(2): 95-101.

World Health Organization Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data. Erişim: [<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>], Erişim Tarihi: 18 Haziran 2023.

Wu FLL, Liu SS, Yang TY, Win MF, Lin SW, Huang CF, Wang KC, Shen LJ. A Larger Dose of Vancomycin Is Required in Adult Neurosurgical Intensive Care Unit Patients Due to Augmented Clearance. *Ther Drug Monit*, 2015; 37(5): 609-18.

Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H, Mier L, Dreyfuss D. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45(9): 2460-7.

Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2013; 8(10): e77169.

Yin J, Shi H, Li C. Effect of participation of typical clinical pharmacists in patient medication in ICUs with different approaches: An investigation and case analysis. *Heliyon*, 2023; 9(3): e14345.

Yu KC, Yamaga C, Vankeepuram L, Tabak YP. Relationships between creatinine increase and mortality rates in patients given vancomycin in 76 hospitals: The increasing role of infectious disease pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*, 2021; 78(23): 2116-2125.

Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019; 46(4): 292-301.

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*, 2017; 62(1): e01684-17.

Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy*, 1995; 15(1): 85-91.

Zonozi R, Wu A, Shin JI, Secora A, Coresh J, Inker LA, Chang AR, Grams ME. Elevated Vancomycin Trough Levels in a Tertiary Health System: Frequency, Risk Factors, and Prognosis. *Mayo Clin Proc*, 2019; 94(1): 17-26.

