



**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM
SERVİSİNDE YATAN ERİŞKİN HASTALARDA
TEİKOPLANİNİN ÇUKUR DÜZEYİNE ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hasan MEMİŞ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN**

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi - 2023

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM SERVİSİNDE
YATAN ERİŞKİN HASTALARDA TEİKOPLANİNİN ÇUKUR DÜZEYİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hasan MEMİŞ

**Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Eczacılıkta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2022-2994 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2023**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığına

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Teikoplaninin Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi” başlıklı Eczacılıkta Uzmanlık tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 08/09/2023

Hasan MEMİŞ
İmza

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYANI.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hastane-Kaynaklı Enfeksiyonlar	2
2.2. Yoğun Bakım Servisinde Görülen Enfeksiyonlar ve Risk Faktörleri.....	4
2.3. Kritik Hastalarda Meydana Gelen Patofizyolojik Değişimler	6
2.4. Kritik Hastalarda İlaçların Farmakokinetik Özelliklerinin Değişimi.....	6
2.5. Antimikrobiyal İlaçların Farmakodinamik İndis ve Hedefleri.....	10
2.6. Glikopeptit Antibiyotikler.....	12
2.7. Teikoplanin.....	12
2.7.1. Yapısı.....	13
2.7.2. Etki Mekanizması.....	13
2.7.3. Teikoplaninin Klinik Farmakokinetiği	14
2.7.4. Teikoplaninin Terapötik İzlemi	15
2.7.5. Literatürde Yer Alan Çeşitli Teikoplanin Doz Rejimleri.....	18
3. MATERYAL VE METOT	20
3.1. Analizde Kullanılan Materyaller.....	21
3.2. Teikoplanin Tedavi Şeması.....	22
3.3. Kan Numunelerinin Toplanması.....	22
3.4. Kromatografi Koşulları.....	23
3.5. Kütle Spektrometresi Koşulları.....	24
3.6. Mobil Faz ve Örnekleyici Enjektör Yıkama Çözeltilerinin Hazırlanışı	25
3.7. Teikoplanin İçeren Stok Standartların Hazırlanışı	25
3.8. Vankomisin İçeren Stok Standartların Hazırlanışı	26
3.9. Teikoplanin Standart Çözeltilerinin Hazırlanışı	26
3.10. Kan Numuneleri ve Standartların Hazırlanışı	27

3.11.	Standart Eğrilerinin Oluşturulması ve Sonuçların Hesaplanması.....	27
3.12.	Metot Validasyon Parametreleri	28
3.12.1.	Linearite	28
3.12.2.	Tespit Sınırı (LOD) ve Kantitasyon Sınırı (LOQ).....	29
3.12.3.	Kesinlik (Precision) ve Doğruluk (Accuracy)	29
3.12.4.	Geri kazanım.....	30
3.12.5.	Carry-over etkisi.....	30
3.12.6.	Stabilite.....	31
3.13.	İstatistiksel Analiz	32
4.	BULGULAR	33
5.	TARTIŞMA.....	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	51
	KAYNAKLAR	52
	EKLER	60
	EK-1. ETİK KURUL İZNİ	60
	EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	61
	EK-3. HASTA KAYIT FORMU	65
	EK-4. ÖZGEÇMİŞ	69

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde yardım ve desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN’e,

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve kan numunelerinin alınma sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER ve Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH hocalarım başta olmak üzere İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi ve Erciyes Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi ekiplerine,

Çalışma süresince bilgisi ve deneyiminden çokça yararlandığım, güvenini her zaman hissettiğim Enfeksiyon Hastalıkları hocam Prof. Dr. Yasemin ERSOY’a,

Kan numunelerin analizinde bilgisi ve birikimiyle bana yol gösteren Prof. Dr. Çiğdem KARAKÜKCÜ başta olmak üzere Erciyes Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Departmanı ekibine,

İlaç temini konusunda sıkça kendilerini arayıp bilgi aldığım İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Eczane ekibine ve birlikteyken vakit geçirmekten keyif aldığım değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Neslihan YILMAZ ve Dr. Burak YANAGER’e,

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı’na,

Eczacılıkta Uzmanlık Sınavı’nda 2019 yılında açılan tek kişilik kontenjanı sınavda aynı dereceyi alarak paylaştığım, sadece tez süreci değil uzmanlık eğitimi hayatım boyunca karşılaştığım bütün zorlukları birlikte göğüslediğim, sevincimi de üzüntümü de paylaştığım ilk kişi olan, ev arkadaşlığından da öte Malatya’daki ailem olan Uzm. Ecz. Ahmet ÇAKIR’a,

Bugün bulunduğum konumun asıl mimarları olan, desteklerini her zaman hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım babam Ekrem MEMİŞ ile canım annem Nagehan MEMİŞ’e ve hayata birlikte baktığım, musmutlu bir kardeşlik geçirdiğim, birlikte olgunlaştığım canım ablam Elif MEMİŞ AKKOYUN ve canım kardeşim Zehra MEMİŞ’e,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Teikoplaninin Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi

Amaç: Bu tez çalışmasında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisinde yatan kritik hastalarda hedeflenen teikoplanin çukur düzeyine erişen hastaların oranının ve bu çukur düzeye erişmede etkisi olduğu düşünülen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif tez çalışması 09.05.2022-27.01.2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Reanimasyon YBÜ’de ve 01.05.2023-21.07.2023 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Anestezi YBÜ’de yürütülmüştür. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar verileri, hastaların günlük vital bulguları ile günlük ilaç istemleri ve teikoplanin infüzyonuna ait bilgiler teikoplanin tedavisi boyunca günlük olarak toplanmış ve teikoplanin çukur düzeyi ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmiştir. Plazma teikoplanin çukur düzeyinin tayini LC/MS-MS ile yapılmıştır ve hedef çukur düzeyi 10 mg/L olarak belirlenmiştir. Sürekli veriler ortanca [ÇAA], kategorik veriler sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşı 18’den büyük olan toplamda 20 erişkin hasta dahil edilmiş ve hastaların yaşının ortanca değeri 70 [55.25-73.00] olarak bulunmuştur. Hastalara uygulanan birim teikoplanin dozu ortancası 5.52 [4.51-6.04] mg/kg olarak bulunmuş ve bu dozla hastaların %50’sinin hedef teikoplanin çukur düzeyine eriştiği gösterilmiştir. Teikoplanin tedavi öncesine kıyasla eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin tedavi sonunda anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür ($p<0.05$). Teikoplanin-indüklü hepatotoksisite, trombositopeni ve serum kreatinin değerinde artış oranları da incelenmiş ancak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Bu tez çalışmasıyla teikoplanin yoğun bakım popülasyonunda 6 mg/kg’dan az birim dozlamayla hastaların önemli bir kısmında hedef düzeye erişildiği gösterilmiştir. Bunun nedeninin hastaların böbrek fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Teikoplanin çukur düzeyi üzerinde etkisi olabilecek risk faktörlerinin ve teikoplanin-indüklü advers etkilerin daha net ortaya konabilmesi için klinik eczacıların rol aldığı daha büyük örneklem genişliği olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ilaç izlemi, klinik eczacı, kritik hastalık, teikoplanin, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

The Evaluation of Factors Affecting Teicoplanin Trough Level through Therapeutic Drug Monitoring in Adult Patients Hospitalized in Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit

Aim: The purpose of this thesis was to evaluate the proportion of critically ill patients hospitalized in the anesthesiology and reanimation intensive care unit who reached the specified teicoplanin trough level and the factors hypothesized to influence attaining this trough level.

Material and Method: This prospective study was conducted between May 9, 2022 and January 27, 2023 at the Inonu University Turgut Ozal Medical Center Reanimation ICU and between May 1, 2023 and July 21, 2023 at the Erciyes University Faculty of Medicine Hospitals Anesthesia ICU. During teicoplanin treatment; daily demographic data, laboratory data, daily vital signs of patients, daily medication order lists, and teicoplanin infusion information were gathered, and the statistical relationship between teicoplanin trough level and these characteristics was studied. The trough level of plasma teicoplanin was determined by LC/MS-MS and the target level was determined to be 10 mg/L. While continuous data are expressed as median [25. percentile – 75th percentile], categorical data are expressed as numbers (percentage).

Results: A total of 20 patients over the age of 18 were included in the study, and the median age of the patients was found to be 70 [55.25-73.00]. The median unit dose of teicoplanin administered to the patients was found to be 5.52 [4.51-6.04] mg/kg, and it was shown that 50% of the patients reached the target teicoplanin trough level with this dose. It was observed that the erythrocyte, hemoglobin, and hematocrit values of teicoplanin decreased significantly at the end of the treatment compared to the pre-treatment ($p<0.05$). Teicoplanin-induced hepatotoxicity, thrombocytopenia, and an increase in serum creatinine values were also examined, but no significant change was found ($p>0.05$).

Conclusion: In this thesis, it has been shown that the target level of teicoplanin is reached in a considerable part of the patients with a unit dosing of less than 6 mg/kg in the intensive care population. The reason for this is thought to be the kidney functions of the patients. More studies with a larger sample size in which clinical pharmacists take a role are needed to more clearly reveal the risk factors that may have an effect on the teicoplanin trough level and teicoplanin-induced adverse effects.

Keywords: clinical pharmacists, critical illness, drug monitoring, intensive care units, teicoplanin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut böbrek hasarı – Acute kidney injury
APACHE II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CDI	: <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu
CL	: Klirens
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü - The Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{mak}	: İlacın maksimum (tepe, doruk) konsantrasyonu
C_{min}	: İlacın minimum (çukur, vadi) konsantrasyonu
CrCl	: Kreatinin klirensi – Creatinine clearance
CRP	: C-reaktif protein – C-reactive protein
CVVHDF	: Sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon – Continuous venovenous hemodiafiltration
CAA	: Çeyrekler arası açıklık
EAA	: Eğri altında kalan alan – Area under the curve
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı – Estimated glomerular filtration rate
EUCAST	: Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FD	: Farmakodinamik
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi – the Food and Drug Administration
FK	: Farmakokinetik
HAP	: Hastane-kaynaklı pnömoni – Hospital-acquired pneumonia

ICD-10	: Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları onuncu versiyon - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision
GI	: Gastrointestinal
GKS	: Glasgow Koma Skalası – Glasgow Coma Scale
K₃EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asidin potasyum tuzu
LC/MS-MS	: Sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi – Liquid chromatography tandem mass spectrometry
LOD	: Tespit sınırı – Limit of detection
LOQ	: Kantitasyon sınırı - Limit of quantitation
MCV	: Ortalama korpüsküler hacim – Mean corpuscular volume
MDR	: Çoklu ilaç-dirençli – Multi-drug resistant
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon – Minimum inhibitory concentration
MRSA	: Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> – Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	: Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i> – Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MSSA	: Metisilin-duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> – Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSE	: Metisilin-duyarlı <i>Staphylococcus epidermidis</i> – Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i>
NSAID	: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaç – Non-steroidal anti-inflammatory drug
PCT	: Prokalsitonin - Procalcitonin
PPI	: Proton pompa inhibitörü
RRT	: Renal replasman terapisi

SOFA	: Sekansiyel Organ Yetmezlik Değerlendirmesi – Sequential Organ Failure Assesment
t_{1/2}	: İlacın yarılanma ömrü
TDM	: Terapötik ilaç izlemi – Therapeutic drug monitoring
VAP	: Ventilatör-ilişkili pnömoni – Ventilator-associated pneumonia
Vd	: Dağılım hacmi
VDE	: Vankomisin-dirençli enterokok – Vancomycin-resistant enterococci
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. FK ve FD arasındaki ilişki.....	7
Şekil 2.2. Antibiyotik moleküllerinin hidrofilisitesi ve lipofilisitesinin genel servis/yoğun bakım ünitesi hastalarındaki FK karakteristikleri ile ilişkisi	8
Şekil 2.3. Hipotetik konsantrasyon-zaman eğrisi üzerinde antibiyotiklerin temel FK ve FD parametrelerinin grafiksel gösterimi.....	10
Şekil 2.4. Teikoplaninin molekül şekli	13
Şekil 3.1. Mobil fazın akış gradienti.....	23
Şekil 3.2. Standart eğri grafiği.....	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Çeşitli enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlara göre dağılımı.....	3
Tablo 2.2. HAP ve VAP için MDR patojenler açısından risk faktörleri	5
Tablo 2.3. Kritik hastalıkla ilişkili olarak meydana gelen FK değişiklikleri ve çeşitli YBÜ örnekleri.....	9
Tablo 2.4. Antimikrobiyal ajanlardan bazıları için geçerli olan FK-FD indis ve hedef aralıkları.....	11
Tablo 2.5. EUCAST ve CLSI'nın teikoplanin için mikroorganizma bazında belirlediği teikoplanine ait MİK değerleri.....	14
Tablo 2.6. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda hedef çukur düzeye erişmek için önerilen teikoplanin doz rejimi	16
Tablo 2.7. Renal disfonksiyonu olan hastalarda önerilen teikoplanin doz rejimi.....	17
Tablo 2.1. Teikoplanin hedef çukur düzeyi ile ilgili yapılmış literatür özeti	18
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlanma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri	20
Tablo 3.2. Moleküllerin kolonda alıkonma zamanları.....	24
Tablo 3.3. Kütle spektrometresi parametreleri	24
Tablo 3.4. Teikoplanin metot validasyon parametreleri ve sonuçları.....	31
Tablo 4.1. Hastalara ait karakteristikler.....	33
Tablo 4.2. Hastalara konulan tanıların dağılımı.....	35
Tablo 4.3. Hastaların tanısına eşlik eden hastalıkların ve geçmiş hastalıkların dağılımı	35
Tablo 4.4. Teikoplanin tedavisi süresince hastalardan gönderilen kültürler ve bu kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı	36
Tablo 4.5. Hastalardan izole edilen Gram-pozitif mikroorganizmaların teikoplanine olan duyarlılıklarının dağılımı	37
Tablo 4.6. Teikoplanin tedavisi öncesi, tedavinin dördüncü günü ve tedavi sonuna ait bazı laboratuvar ve skorlamaların sonuçları.....	37

Tablo 4.7. Teikoplanin tedavisinin dördüncü gününde hastalara uygulanan bazı tedavilerin dağılımı	39
Tablo 4.8. Teikoplanin tedavisinin dördüncü günündeki vital bulguların dağılımı	39
Tablo 4.9. Teikoplanin tedavisinin ilk günü ile son günü arasında bazı tıbbi durum/laboratuvar parametrelerinin değişimi.....	40
Tablo 4.10. Çeşitli hasta gruplarına göre teikoplanin çukur düzeyleri	41
Tablo 4.11. Hedef teikoplanin düzeyine ulaşan ve ulaşmayan hasta grupları arasında çeşitli faktörlerin dağılımı.....	43
Tablo 4.12. Teikoplanin çukur düzeyi ve çeşitli faktörler arasındaki korelasyon	44



1. GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları, dünya çapında halk sağlığı ve toplumların ekonomik dengesi üzerine ciddi bir yük teşkil etmektedir (1). Her ne kadar sağlık bakım hizmetlerine erişim ve bu hizmetlerin kalitesinde iyileşme ve aşılama gibi korunma önlemleri dolayısıyla enfeksiyon hastalıklarının mortalite oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) genelinde azalan bir trend gösterse de enfeksiyon hastalıkları ölüm, maluliyet ve sosyoekonomik maliyetin önemli bir sebebi olarak varlığını sürdürmektedir (2-5). Enfeksiyon hastalıklarının 2030 yılı itibarıyla toplam ölümlerin %4'ünden fazlasından sorumlu olacağı tahmin edilmektedir ve halen enfeksiyon hastalıklarından korunmak için en etkili aracı aşılama oluşturmaktadır (6). Özellikle sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar yoğun bakım servislerinde görülen ciddi problemlerdir ki bütün yoğun bakım servis başvurularının %30'undan fazlasında enfeksiyon geliştiği görülmüştür (7).

Yıllar boyunca antibiyotikler enfeksiyöz hastalıklar için etkili ve verimli bir tedavi sağlamışlardır (8). Ne var ki antimikrobiyal ilaçların yanlış kullanımı antimikrobiyal direncin hızla yükselmesiyle sonuçlanmıştır (9). Öte yandan ilaç endüstrisi yapacağı yatırıma karşılık sınırlı geri dönüş beklentisi nedeniyle yeni antibiyotik geliştirme konusundaki ilgisini yitirmiştir (10). Antibiyotik direncinin büyük bir kısmı antibiyotiklerin yanlış kullanımı veya suistimali kaynaklı olduğundan bu yeni antibiyotik geliştirilmesindeki düşüşe karşılık uygulanabilecek stratejilerden birisi antibiyotik doz rejimlerinin optimizasyonunu sağlamaktır (11). Literatürde antibiyotikler için bazı farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) indisler bildirilmiştir. Bu FK-FD hedeflere erişim ile kritik hastalarda klinik ve mikrobiyolojik kür olasılığı artırılabilirken; antibiyotik direnç gelişimi minimize edilebilir (12). Bir glikopeptid antibiyotik olan teikoplaninin ise konvansiyonel dozlamayla hastaların büyük bir çoğunluğunda hedef düzeye erişilemediği literatürde bildirilmiştir (13, 14).

Bu tez çalışmasında anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisinde yatan kritik hastalarda hedeflenen teikoplanin çukur düzeyine erişen hastaların oranının ve bu çukur düzeye erişmede etkisi olduğu düşünülen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane-Kaynaklı Enfeksiyonlar

Hastane-kaynaklı enfeksiyonlar, sağlık bakımı-ilişkili enfeksiyonlar olarak da bilinirler, tipik olarak nozokomiyal yoldan kazanılmış, başvuru anında mevcut olmayan veya inkübe ediliyor olabilen enfeksiyonlardır ve genellikle hastaneye yatış sonrasında kazanılıp hastaneye başvurudan 48 saat sonra tezahür ederler (15). Hastane-kaynaklı enfeksiyonlar santral hat-ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları, kateter-ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, hastane-kaynaklı pnömoni (HAP), ventilatör-ilişkili pnömoni (VAP) ve *Clostridium difficile* enfeksiyonlarını (CDI) kapsar (16). Hastane-kaynaklı enfeksiyonlar için olan risk faktörleri şunları içerir: immünosupresyon, ileri yaş, hastanede kalış süresi, altta yatan çoklu komorbidite, sağlık bakım kurumlarına ziyaretin sık olması, mekanik ventilatör desteği, yakın zamandaki invaziv işlemler, kalıcı cihazlar ve yoğun bakım servisinde yatış (17). Çeşitli enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlara göre dağılımı Tablo 2.1’de verilmiştir (18-21).

Tablo 2.1. Çeşitli enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların neden oldukları enfeksiyonlara göre dağılımı

Enfeksiyon	Etken Mikroorganizma
Clostridium difficile koliti	<i>Clostridium difficile</i>
Santral hat-ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları	<i>Candida</i> spp Enterobacteriaceae <i>Staphylococcus aureus</i>
Kateter-ilişkili idrar yolu enfeksiyonları	<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Candida</i>
Cerrahi alan enfeksiyonları	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz-negatif Stafilokok <i>Enterococcus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
HAP/VAP	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
HAP: Hastane-kaynaklı pnömoni	
VAP: Ventilatör-ilişkili pnömoni	

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin 2014 yılında yayımladığı 183 ABD hastanesinden 11.282 hastanın yer aldığı bir nokta prevalans çalışması hastanede yatan hastaların yaklaşık %4'ünün en az bir hastane-kaynaklı enfeksiyondan muzdarip olduğunu göstermiştir (22).

CDI'larının gelişimine ait risk faktörleri iyi bilinmekte olup şunları içerir: yakın zamanda antibiyotik kullanımı, gastrik asit baskılayıcılar, selektif olmayan steroidallolmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve bazı komorbiditeler (23). Cerrahi alan enfeksiyonları için olan risk faktörleri ise yaş, diyabet, obezite, nütrisyonel durum, kolonizasyon ve var olan enfeksiyonlar gibi hem hasta bazlı faktörleri hem de operasyon

süresi, cilt antisepsisi, cerrahi teknik ve antimikrobiyal profilaksi gibi operatif faktörleri içerir (20).

2.2. Yoğun Bakım Servisinde Görülen Enfeksiyonlar ve Risk Faktörleri

Çoklu ilaç-dirençli (MDR) patojenler özellikle yoğun bakım servisinde olmak üzere hastanelerdeki enfeksiyonların önemli bir nedenidirler (15). MDR organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar hastanede kalış süresi, mortalite göstergeleri ve bakım maliyetlerinde artışla ilişkilendirilmiştir (24). MDR patojenler 3 farklı sınıf veya farklı etki mekanizmasına sahip antibiyotiklerden en az birine dirençlidirler (25). HAP veya VAP durumunda MDR organizmalardan sıklıkla şüphelenilir (15). VAP ve HAP’da MDR patojenler açısından risk faktörleri tanımlanmış olup Tablo 2.2’de verilmiştir (26).



Tablo 2.2. HAP ve VAP için MDR patojenler açısından risk faktörleri

Patojen Spesifik Risk Faktörleri	Ventilatör-ilişkili Pnömoni	Hastane-kaynaklı Pnömoni
MDR patojenler için	• Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı • VAP süresince septik şok • VAP öncesi akut solunum sıkıntısı sendromu • VAP meydana gelmeden önce en az 5 günlük hospitalizasyon • VAP başlangıcından önce akut renal replasman terapisi (RRT)	-
MDR <i>Pseudomonas</i> ve diğer Gram-negatif basil için	• Monoterapi için düşünülüyor olan ajana karşı Gram-negatif suşların %10'undan fazlasının dirençli olduğu bir yoğun bakım servisinde tedavi • Lokal antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bilinmediği bir yoğun bakım servisinde tedavi • MDR <i>Pseudomonas</i> veya diğer Gram-negatif basilin önceden izole edilmiş olması veya kolonizasyonu	• Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı • MDR <i>Pseudomonas</i> veya diğer Gram-negatif basilin önceden izole edilmiş olması veya kolonizasyonu • Yapısal akciğer hastalığı (bronşiyektazi veya kistik fibrozis) • Birçok sayıda ve baskın olarak Gram-negatif basil gösteren bir solunum numunesine ait Gram boyama
Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) için	• <i>Staphylococcus aureus</i> suşlarının %10-20'sinin metisilin dirençli olduğu bir serviste tedavi • MRSA prevalansının bilinmediği bir serviste tedavi • MRSA kolonizasyonu veya önceden izolasyonu	• Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı • <i>Staphylococcus aureus</i> suşlarının %20'den fazlasının metisilin dirençli olduğu bir serviste tedavi • MRSA prevalansının bilinmediği bir serviste tedavi • MRSA kolonizasyonu veya önceden izolasyonu

2.3. Kritik Hastalarda Meydana Gelen Patofizyolojik Değişimler

Protein bağlama birçok antibiyotığın Vd'si ve CL'sini etkileyen bir faktördür (27). Kritik hastalarda sıkça gözlenen hipoalbuminemi ilaçların CL'sinde %100'lük ve Vd'sinde %90'lık bir artışla sonuçlanır (28). Yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçlara seftriakson, oksasilin ve teikoplanin örnek olarak verilebilir.

Sağlık durumunun kötüleşmesiyle miyokardiyal depresyon meydana gelebilir ki bu da renal ve/veya hepatik disfonksiyona doğru ilerleyebilir (29, 30). Bunlar ilaçların CL'sinde azalma, t_{1/2}'sinde uzama ve ilacın birikmesiyle birlikte toksisiteye yol açar (27).

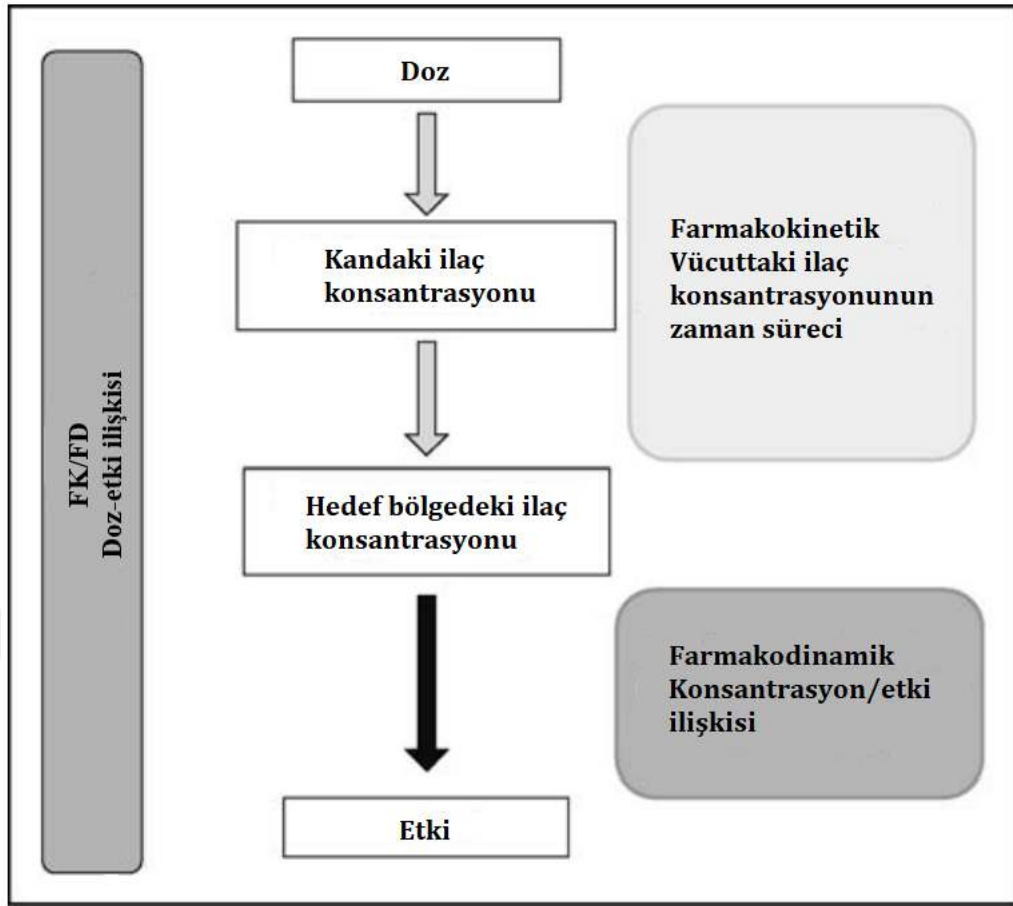
Sepsisin başlangıç hiperdinamik evresi yüksek kardiyak çıkış ile ilişkilendirilmiştir; böylece renal kan akışı artar ve dolayısıyla glomerüler filtrasyon ile elimine edilen ilaçların CL'sinde artış ile sonuçlanır (31, 32). Bunun yanı sıra şiddetli sepsis veya septik şok sırasında sıvılar ve inotropoların kullanımı da kardiyak çıkışın ve dolayısıyla glomerüler filtrasyon hızının artmasına yol açar (33). Hidrofilik ilaçlar başlıca böbrekler tarafından itrah edilir ve artan renal CL ilacın plazma düzeylerinin düşmesine neden olur (33). Öte yandan, renal disfonksiyonun eşlik ettiği septik şok ise glomerüler filtrasyon hızında düşüşe ve dolayısıyla ilacın CL'sinde düşüşe yol açar (33).

Sepsisle meydana gelen azalmış organ perfüzyonu renal ve/veya hepatik disfonksiyona yol açabilir; bu da CL'in ve/veya metabolizmanın azalmasına yol açarak ilacın ve/veya metabolitlerin birikmesiyle sonuçlanır ve toksisite riski artar (33).

Mevcut veri antibiyotiklerin dokulara olan penetrasyonunun septik şoktaki hastalarda sağlıklı gönüllülerinkinden 5 ila 10 kat daha düşük olduğunu destekler niteliktedir (34). Dolayısıyla her ne kadar bu öneriyi destekleyecek veri şimdilik yetersiz olsa da özellikle şoktaki hastalarda antibiyotik penetrasyonunu maksimize etmek için yüksek doz antibiyotiklerle dozlama gerekir (27).

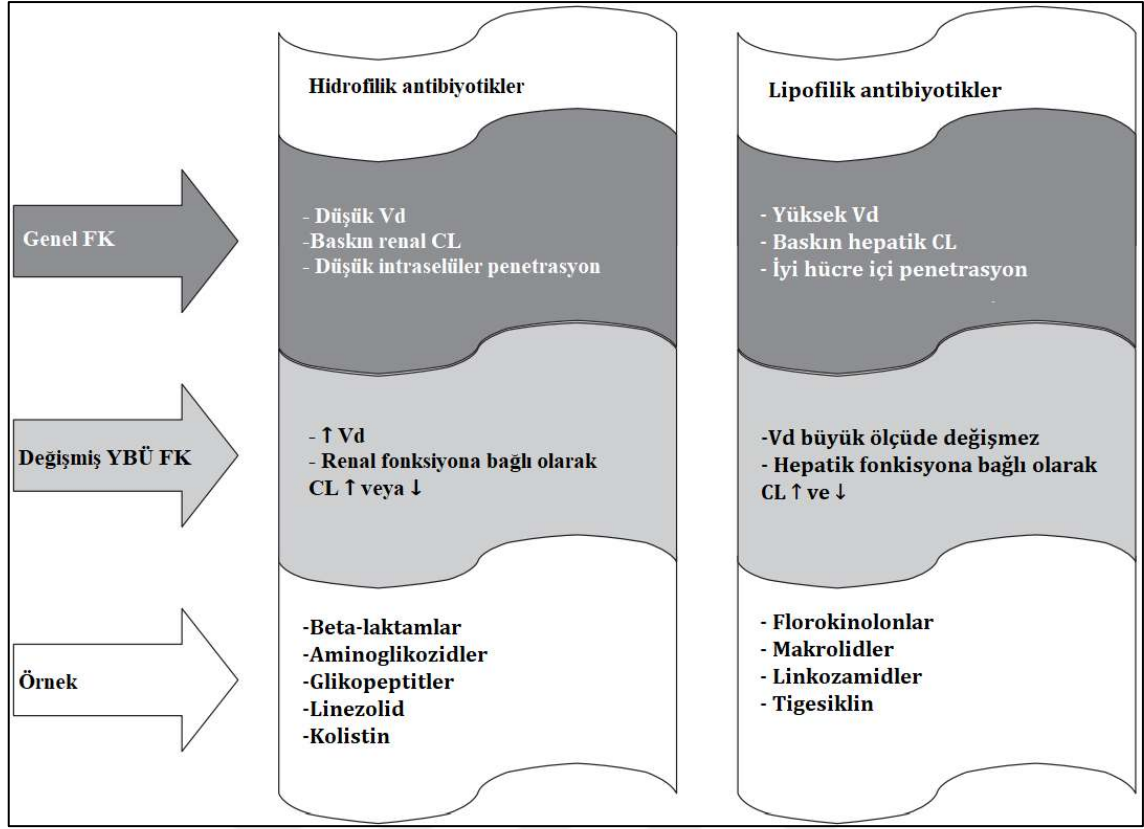
2.4. Kritik Hastalarda İlaçların Farmakokinetik Özelliklerinin Değişimi

FK uygulanan ilaç dozu ile vücuttaki ilaç konsantrasyonunda zamanla meydana gelen değişiklikler arasındaki ilişkiyi tanımlarken FD ilaç konsantrasyonu ile hedef bölgedeki ilacın farmakolojik etkisi arasındaki ilişkiyi tanımlar ve bu ilişki Şekil 2.1'de gösterilmiştir (35).



Şekil 2.1. FK ve FD arasındaki ilişki

Kritik hastalarda sık olan patofizyolojik değişimler ilaçların FK parametrelerini değiştirebilirler; böylece ilaçların kandaki mevcut konsantrasyonları değişir (36). Antimikrobiyallerin hidrofilisitesi/lipofilisitesine göre kritik hastalarda FK'larının değişimleri Şekil 2.2'de özetlenmiştir (27).



Şekil 2.2. Antibiyotik moleküllerinin hidrofilisitesi ve lipofilisitesinin genel servis/yoğun bakım ünitesi hastalarındaki FK karakteristikleri ile ilişkisi

Kritik hastalarda Vd özellikle hidrofilik ilaçlarda artarken lipofilik ilaçlarda önemli ölçüde değişmez (27). Bakteriler veya mantarların endotoksinleri, vasküler endoteli etkileyebilen çeşitli endojen mediyatörlerin üretimini uyarak kan akışının zayıf dağılımı, endotel hasarı ve kapiller geçirgenliğin artmasıyla birlikte vazokonstriksiyon veya vazodilatasyona neden olabilir (37). Bu kılcal sızıntı sendromu, sıvının intravasküler bölümden interstisyel boşluğa kaymasına neden olur (38, 39). Mekanik ventilasyon, hipoalbuminemi, ekstrakorporeal dolaşım, ameliyat sonrası drenler veya önemli ölçüde yanık yaraları da Vd’de artışa neden olabilir (40-43).

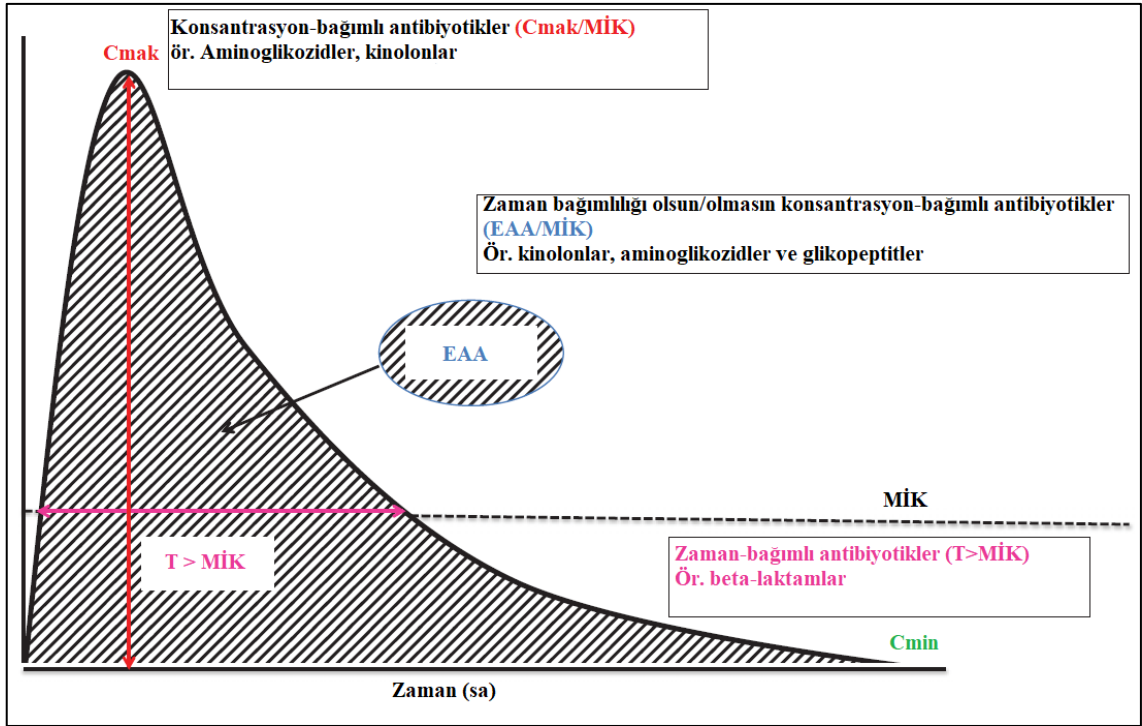
Kritik hastalarda $t_{1/2}$ hidrofilik ilaçlarda azalır (27). İntravenöz sıvıların ve vazopressör ajanların hastalara uygulanması kardiyak indislerin normal hastalara kıyasla artmasına neden olur (44). Şiddetli organ disfonksiyonunun yokluğunda renal perfüzyonda sıklıkla artış mevcuttur ki bu da hidrofilik ilaçların itrahında artışa yol açar (45, 46). Kritik hastalıkla ilişkili olarak meydana gelen FK değişiklikleri ve çeşitli YBÜ örnekleri Tablo 2.3’te verilmiştir (47-52).

Tablo 2.3. Kritik hastalıkla ilişkili olarak meydana gelen FK değişiklikleri ve çeşitli YBÜ örnekleri

FK basamağı	Fizyolojik değişim	FK değişimi	Klinik YBÜ Örneği
Absorpsiyon	Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H ₂ -reseptör antagonistleri kaynaklı artmış gastrik pH	Zayıf bazların emiliminde düşüş	Klopidogrel EAA’ında düşüş
	GI kanala olan perfüzyonun zayıflaması, azalmış motilite ve intestinal atrofi	İlacın pik düzeyi ve eğri altında kalan alan (EAA)’ında düşüş	Oral asetaminofen ve klopidogrel suboptimal düzeyleri
	Barsak apikal ilaç taşıyıcılarında düşüş	Taşıyıcı substratlar için değişmiş EAA (P-glikoprotein)	Siklofosfamid artmış intraselüler dozu
	Kan akışının periferik dokulara daha düşük perfüzyonuyla redistribüsyonu	Transdermal, sublingual, intramüsküler emilimde düşüş	Subkütan enoksaparinin suboptimal düzeyleri
Distribüsyon	Hipovolemi ve hipoperfüzyon	Vd’de düşüş	Hedef bölgelerde suboptimal antibiyotik düzeyleri (ör. piperasilin-tazobaktam)
	Sıvının yer değiştirmesi ve volüm resüsitasyonu	Vd’de artış, periferik dokularda ilaç konsantrasyonunda düşüş	Daha yüksek doz gentamisin, seftazidim, meropenem gereksinimi
	Albüminde düşüş	Asidik ilaçların serbest düzeylerinde artış	Valproik asit toksisitesi
	Alfa1-asit glikoproteinde artış	Bazik ilaç konsantrasyonlarında düşüş	Serbest alfentanilde düşüş
Metabolizma	Hastalık veya ilaçlar aracılığıyla hepatik enzimlerin indüksiyonu/inhibisyonu	Düşük hepatik CL’si olan ilaçların artışı veya CL’sinde düşüşü	Fenitoinin kendi metabolizmasını indüklemesi
	Hepatik akışta düşüş	Yüksek hepatik CL’si olan ilaçların CL’sinde düşüş	Propranolol ve lidokain düzeylerinde artış
Eliminasyon	Akut böbrek hasarı (ABH)	Renal metabolizma ve CL’de düşüş	Morfin aktif metabolitinin birikimi
	Renal kan akışında artış	Artmış renal CL	Vankomisin, flukonazol CL’sinde artış
	RRT	Değişken etki	RRT’de meropenem dozunun artması

2.5. Antimikrobiyal İlaçların Farmakodinamik İndis ve Hedefleri

Antimikrobiyallerin etkinliği ile ilişkilendirilmiş serum/plazma konsantrasyonlarına dayalı üç adet FK-FD indis tanımlanmıştır: ilacın maksimum konsantrasyonu (C_{mak})/MİK, EAA/MİK ve serum antimikrobiyal düzeyinin mikroorganizmanın MİK değerinin üzerinde olduğu süre ($T > MİK$) (53). Ayrıca üç majör antimikrobiyal aktivite paterni bildirilmiş olup bunlar: konsantrasyon-bağımlı ölüm, zaman-bağımlı ölüm ve konsantrasyon-bağımsız ölümdür (11). Bu indisler ve paternler Şekil 2.3'te gösterilmiştir (12).



Şekil 2.3. Hipotetik konsantrasyon-zaman eğrisi üzerinde antibiyotiklerin temel FK ve FD parametrelerinin grafiksel gösterimi

Antimikrobiyal ajanlardan bazıları için geçerli olan FK-FD indis ve hedef aralıkları Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Antimikrobiyal ajanlardan bazıları için geçerli olan FK-FD indis ve hedef aralıkları

Antibiyotik	FK-FD İndis	Hedef Aralık	Kaynak
Beta-laktamlar			
Penisilinler	$f\% T > \text{MİK}$	50-60	(54)
Sefalosporinler	$f\% T > \text{MİK}$	60-70	(54)
Karbapenemler	$f\% T > \text{MİK}$	40-50	(54)
Aminoglikozidler	$\text{C}_{\text{mak}}/\text{MİK}$	10	(55)
Kinolonlar	$\text{EAA}/\text{MİK}$	125	(56, 57)
Tetrasiklinler			
Tetrasiklin	$\text{EAA}/\text{MİK}$	25	(58)
Glikopeptitler			
Vankomisin	$\text{EAA}/\text{MİK}$	400	(59)
Teikoplanin	$\text{C}_{\text{min}}/\text{MİK}$	Ciddi Gram-pozitif enfeksiyonlarda en az 10 Derin-yerleşimli enfeksiyonlarda en az 20	(60, 61)
Makrolidler			
Klaritromisin	$f \text{EAA}/\text{MİK}$	25	(58)
Azitromisin	$f \text{EAA}/\text{MİK}$	25	(58)
Daptomisin	$\text{EAA}/\text{MİK}$	666	(62)
Tigesiklin	$\text{EAA}/\text{MİK}$	17.9	(63)
Linezolid	$\text{EAA}/\text{MİK}$	100	(64)
Kolistin	$f \text{EAA}/\text{MİK}$	27.6-45.9	(65)

$f\% T > \text{MİK}$: Serbest antimikrobiyal serum konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde olduğu sürenin yüzde oranı

$\text{C}_{\text{mak}}/\text{MİK}$: Antimikrobiyalın maksimum konsantrasyonunun MİK değerine oranı

$\text{C}_{\text{min}}/\text{MİK}$: Antimikrobiyalın minimum konsantrasyonunun MİK değerine oranı

$\text{EAA}/\text{MİK}$: Antimikrobiyalın kararlı durumdaki 24 saatlik konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın MİK değerine oranı

$f \text{EAA}/\text{MİK}$: Antimikrobiyalın kararlı durumdaki 24 saatlik serbest konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın MİK değerine oranı

2.6. Glikopeptit Antibiyotikler

Glikopeptitler genellikle glikozillenmiş ve bazen de ek lipofilik yağ asit yan zincirine sahip olan benzersiz trisiklik veya tetrasiklik heptapeptit çekirdek yapısı taşıyan aktinomiset-türevi antibiyotiklerdir (66). Glikopeptit sınıfı antibiyotiklerin ilk üyesi olan vankomisin 1950'li yıllarda Eli Lilly & Co (Indianapolis, IN, ABD) tarafından keşfedilmiştir ve özellikle MRSA ve barsak anaerobu olan *C. difficile* başta olmak üzere Gram-pozitif patojen kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde günümüzde hala rol almaktadır (67, 68). Doğal yollardan oluşmuş teikoplanin kompleksi de benzer enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (66). Vankomisin direncinin ortaya çıkmasıyla yarı-sentetik glikopeptitler olan telavansin, dalbavansin ve oritavansin geliştirilmiştir (69). Dalbavansin, oritavansin ve telavansinin hepsi Metisilin-duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, Metisilin-duyarlı *Staphylococcus epidermidis* (MSSE), Metisilin-dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ve penisilin-dirençli *Streptococcus pneumoniae* organizmalarına karşı etkilidir (66). Dalbavansini kapsayan klinik çalışmaların odağı komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları olurken oritavansin Gram-pozitif kökenli bakteriyemi ve komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için çalışılmış ve telavansin ise hem komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve HAP için çalışılmıştır (66). Avrupa'da avoparsinin kümesçilikte ve domuz yetiştiriciliğinde büyüme destekleyici olarak kullanımıyla bu hayvanların normal barsak florasında vankomisin-dirençli enterokok (VDE) meydana gelmesine yol açmıştır (70). Ristosetin kompleksi Abbott Laboratuvarları (Chicago, IL, ABD) tarafından 1956'da ilk kez bildirilmiş olup 1957'de klinik pratiğe girmiştir (66, 71). Daha sonraları trombositopeni gösteren hastalar nedeniyle piyasadan çekilmiştir ve yapılan çalışmalar ristosetin von Willebrand hastalığı olanlarda platelet faktörü eksik olan kişilerde platelet agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (72-74).

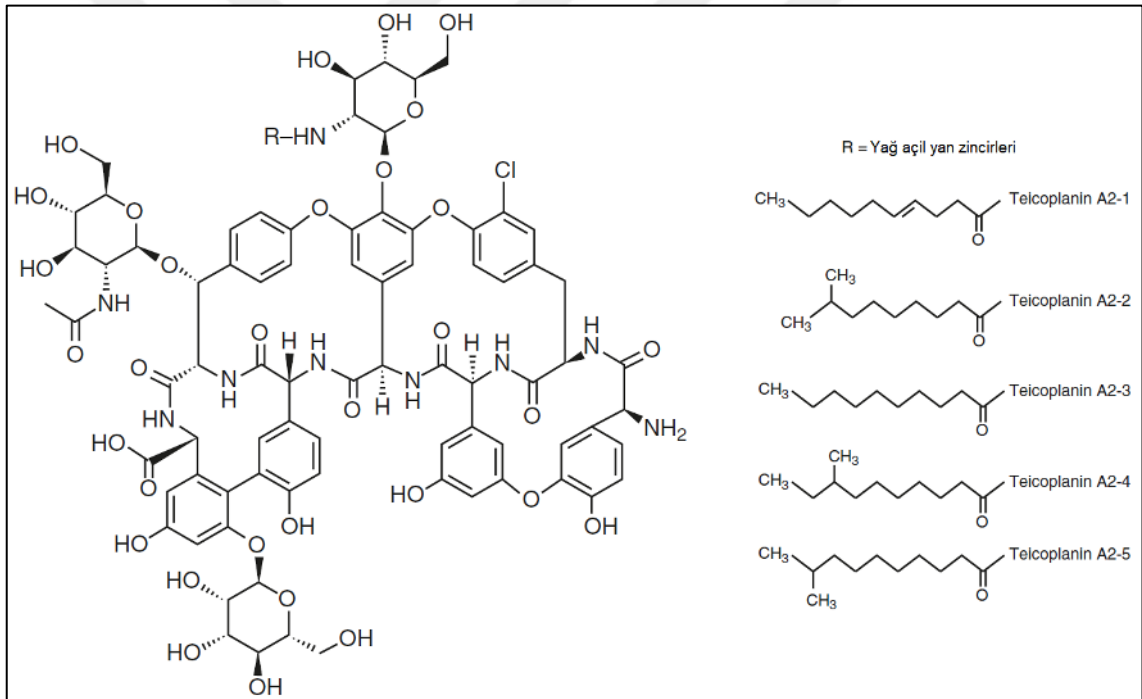
2.7. Teikoplanin

Eskiden teikomisin A₂ olarak bilinen teikoplanin 1978 yılında Hindistan'da bir toprak numunesinden izole edilen *Actinoplanes teichomyceticus* isimli mikroorganizmadan elde edilmiştir (75). Bu glikopeptit antibiyotik Avrupa, Asya ve Güney Amerika'daki birçok ülkede mevcuttur ancak ABD'de mevcut değildir (76). FDA'nın onaylamamış olmasının nedeni teikoplaninin vankomisine kıyasla muhtemelen açık bir faydaya sahip olmamasıdır (76). Vankomisine kıyasla teikoplanin ile "red man

sendromu”, advers olay ve nefrotoksisite oranları daha düşüktür (76). Teikoplanin ile en yaygın görülen yan etkiler makülopapüler ve eritematöz döküntü ile ilaç-ilişkili ateştir (77, 78). Trombositopeni ise vankomisin ile tedavidekine benzer oranda meydana gelmektedir (76).

2.7.1. Yapısı

Teikoplanin, yedi adet aromatik amino asit, farklı karbonhidratlar olan d-mannoz ve d-glikozamin ve çeşitli yağ asitlerini taşıyan bir açıl kalıntısından oluşan temel bir heptapeptit yapısına sahip glikopeptid analoglarının bir karışımıdır (79). Molekül ağırlığının 1500-1900 Da arasında olduğu tahmin edilmektedir (80). Teikoplaninin molekül şekli Şekil 2.4’te gösterilmiştir (76).



Şekil 2.4. Teikoplaninin molekül şekli

2.7.2. Etki Mekanizması

Teikoplanin bakteriyel hücre duvarı sentezi sırasında esansiyel transglikozilasyon reaksiyonları inhibe eder ve antibakteriyel etkisi başlıca *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp ve *Enterococcus* spp olmak üzere Gram-pozitif suşlarla sınırlıdır (81).

Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kurumlarının mikroorganizmalar için tanımladığı teikoplanine ait minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) Tablo 2.5'te verilmiştir (82, 83).

Tablo 2.5. EUCAST ve CLSI'nın teikoplanin için mikroorganizma bazında belirlediği teikoplanine ait MİK değerleri

Mikroorganizma	EUCAST MİK* Değerleri (mg/L)		CLSI MİK* Değerleri (mg/L)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤2	>2	≤8	≥32
Koagülaz-negatif <i>S. aureus</i>	≤4	>4	≤8	≥32
<i>Enterococcus</i>	≤2	>2	≤8	≥32
<i>Streptococcus</i>	≤2	>2	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2	>2	-	-
Viridans grup <i>Streptococcus</i>	≤2	>2	-	-

*MİK değerleri broth dilüsyon tayin yöntemiyle belirlenmiştir.

2.7.3. Teikoplaninin Klinik Farmakokinetiği

Teikoplanin, intravenöz bolus veya intramüsküler yol ile uygulama avantajına sahiptir (84). Vankomisine benzer şekilde oral yoldan uygulandığında absorbe olmaz (85). Duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların büyük bir çoğunluğunda klinik başarı için teikoplanin çukur düzeylerinin en az 10 mg/L olması gerekir; ancak ciddi stafilokok enfeksiyonları için (ör. endokardit) 20 mg/L'den büyük çukur düzey önerilir (86). Teikoplaninin kararlı durumdaki Vd'si 800-1600 mL/kg arası değişmektedir ve yaklaşık %90'ı serum proteinlerine (albümine) bağlıdır ki bu da CL'sinin düşük ve t1/2'sinin 83-168 sa gibi uzun bir süre olmasının nedenini açıklar (87). Teikoplaninin kemiğe, kalbe, perikard dokusuna, mediastinel dokuya, sinoviyal, plevral, peritoneal ve

perikardiyal sıvıya geçişi yeterlidir; ancak menenjit varlığında bile serebrospinal sıvıya geçişi zayıftır (76). Teikoplanin %80'i değişmemiş formda renal yoldan elimine edilir (88). Yüksek protein bağlama ve büyük molekül ağırlığı nedeniyle yüksek-akışlı membranların kullanıldığı hemodiyalizde diyalizlenebilir olmasa da sürekli venövenöz hemodiyaliz, sürekli venövenöz hemofiltrasyon ve sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) tarafından önemli ölçüdeki miktarlar atılır (88). Uzun yarı-ömrü nedeniyle optimal kararlı-durum serum düzeylerine daha erken erişmek için teikoplanin yükleme dozu uygulanır (89). Yetişkinlerde teikoplanin ilk 3 yükleme dozu 12 saat arayla 400 mg sonrasında idame 400 mg/gün doz rejimi önerilmektedir (90). Yükleme dozu hastanın CrCl'sinden bağımsız olarak verilmelidir (91). Septik artrit, osteomyelit ve endokardit gibi tedavi etmesi daha zor enfeksiyonlarda ilk 3 doz 12 saat arayla 800 mg yükleme sonrası 800 mg/gün idame dozu önerilir (92). Teikoplanin çukur düzeyinin 28 mg/L'den büyük veya bu değere eşit olması hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (93). Teikoplaninin peritoneal uygulaması intravenöz uygulamayla erişilen konsantrasyona benzer serum düzeyine erişir; ancak intravenöz uygulama sonrası teikoplaninin peritoneal diyalizata penetrasyonu lokal terapötik düzeylere erişmemektedir (76). Teikoplanin ilk hafta her bir periton diyaliz torbasına 20 mg/L konsantrasyonda eklenirken ikinci hafta gün aşırı aynı doz uygulanır ve üçüncü hafta ise yalnızca gecelik olarak uygulanır (76).

2.7.4. Teikoplaninin Terapötik İzlemi

Anti-MRSA terapisi olarak teikoplanin kullanımında terapötik ilaç izlemi (TDM) yeterli ilaç düzeylerine erişildiğinden emin olmak açısından kullanışlı bir yöntemdir (94). TDM'nin başlıca amacı teikoplanin tedavisinin klinik etkinliğini iyileştirmek olsa da daha yüksek teikoplanin yükleme dozu alan hastalarda advers etkileri önlemek için de kullanılmalıdır (42, 95). Teikoplanin için olan hedef FK-FD parametre EAA/MİK olsa da birçok kurumda EAA tahmin yazılımı mevcut olmadığından klinik ortamda çukur düzey izlemi EAA/MİK'in temsili bir göstergesi olarak önerilmektedir (42, 94, 95). Teikoplaninin serum düzeylerinin öngörülmesinin kötü olması nedeniyle ciddi enfeksiyonları olanlarda, akut/kronik renal disfonksiyonu olanlarda, yanık enfeksiyonlarında, hipoalbuminemi durumunda ve pediyatrik popülasyonlarda TDM planlanmalıdır (96-100).

Genel olarak kan numuneleri ilaç kararlı duruma ulaştıktan sonra alınmalıdır; ancak uzun yarı ömrü nedeniyle teikoplaninin kararlı duruma ulaşması uzun zaman alır

(87, 101). Bu nedenle kararlı duruma ulaşmadan önce tedavinin dördüncü gününde çukur düzey izlemi önerilir (94). Dördüncü gündeki TDM ilk 3 gündeki yükleme dozunun bir değerlendirmesi olup takip eden TDM idame dozunu değerlendirmek için yürütülür (94). Çukur düzeyi 20 mg/L'nin üzerinde olması gereken ciddi enfeksiyonu olanlarda ve renal disfonksiyonu olanlarda ilk TDM'den sonraki 7 gün içinde TDM tekrarlanmalıdır (94).

Normal ve bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda komplike olmayan MRSA enfeksiyonlarının tedavisi için 15-30 mg/L'lik çukur düzeyler hedeflenmelidir; ancak klinik kanıt yetersiz olsa da endokardit ve osteomyelit gibi ciddi ve/veya komplike-MRSA enfeksiyonları olanlarda 20-40 mg/L'lik çukur düzeylerin hedeflenmesi önerilir (94, 102).

Japon Kemoterapi Topluluğu ve Japon Terapötik İlaç İzlemi Topluluğu ortak olarak teikoplaninin TDM'si için hazırladığı klinik pratik kılavuzuna göre hedef çukur düzeye erişmek için dozlama rejiminin optimizasyonunun sağlanması için doz rejimi tabloları Tablo 2.6 ve Tablo 2.7'de verilmiştir (94).

Tablo 2.6. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda hedef çukur düzeye erişmek için önerilen teikoplanin doz rejimi

Hedef çukur düzey (mg/L)	İlk 3 günlük başlangıç doz rejimi				İdame dozu
	Rejim	Birinci gün	İkinci Gün	Üçüncü Gün	Dördüncü günden sonra
15-30	Rejim	Günde 2 kez	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez 6-
	1	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	6.7 mg/kg
	Rejim	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez 6-
	2	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	6.7 mg/kg
20-40	-	Günde 2 kez	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez 6-
		12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	6.7 mg/kg

Tablo 2.7. Renal disfonksiyonu olan hastalarda önerilen teikoplanin doz rejimi

Hedef çukur düzey (mg/L)	eGFR (mL/dk/1.73 m ²)	İlk 3 günlük başlangıç doz rejimi				İdame dozu
		Rejim	Birinci Gün	İkinci Gün	Üçüncü Gün	Dördüncü Günden sonra
15-30	30-60	Rejim 1	Günde 2 kez 10 mg/kg	Günde 1 kez 10 mg/kg	Günde 1 kez 10 mg/kg	Günde 1 kez 3-3.3 mg/kg
			Günde 2 kez 10 mg/kg	Günde 1 kez 6-6.7 mg/kg	Günde 1 kez 6-6.7 mg/kg	Gün aşırı günde 1 kez 5 mg/kg
	30-60	Rejim 2	Günde 2 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 10 mg/kg	Günde 1 kez 6-6.7 mg/kg	Günde 1 kez 3-3.3 mg/kg
			Günde 2 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 5 mg/kg	Günde 1 kez 5 mg/kg	Gün aşırı günde 1 kez 5 mg/kg
	<30	-	Günde 2 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 5 mg/kg
			Günde 2 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 12 mg/kg	Günde 1 kez 6-6.7 mg/kg	Günde 1 kez 3-3.3 mg/kg

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hipoalbüminemi durumunda teikoplaninin total konsantrasyonu düşse de etkinlik ve güvenilirlikten sorumlu olan bağlı olmayan kısmın konsantrasyonu değişmeden kalır; dolayısıyla hipoalbüminemisi olan hastalarda önerilen yükleme doz rejiminin ayarlanması önerilmez (94). Hipoalbüminemisi olmayan hastalara kıyasla hipoalbüminemi derecesine bağlı olarak hedeflenen çukur teikoplanin konsantrasyonu düşürülebilir; şöyle ki, serum albümin düzeyi 2.4-2.6 g/dL arasında olanlarda 15 mg/L'lik ve serum albümin düzeyi 1.4-1.6 g/dL arasında olanlarda 10 mg/L'lik total serum teikoplanin konsantrasyonu yeterli olacaktır (103).

CVVHDF durumunda 15-30 mg/L'lik hedef çukur teikoplanin düzeyine erişmek için ilk gün günde 2 kez 10 mg/kg'lık, ikinci ve üçüncü günlerde ise günde 1 kez 10 mg/kg'lık yükleme dozu önerilmektedir (104-109). Yine CVVHDF durumunda 20-40 mg/L'lik çukur düzey hedeflendiğinde tedavinin birinci gününde günde 2 kez 12 mg/kg'lık, tedavinin ikinci ve üçüncü günlerinde ise günde 1 kez 12 mg/kg'lık yükleme dozu önerilmektedir (104). Yüksek akış hızının olduğu (ör. 35 mL/kg/sa) CVVHDF durumunda ise ilk 3 günde 5 doz 12 mg/kg düşünülebilir (110). Yapılan çalışmalarda idame tedavisi olarak günde 1 kez 3-3.3 mg/kg'lık dozların düşünülebileceği gösterilmiş olsa da daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (104, 106, 109, 110).

2.7.5. Literatürde Yer Alan Çeşitli Teikoplanin Doz Rejimleri

Literatürde teikoplanin için pek çok farklı doz rejimi denenmiş olup sonuçlar Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.8. Teikoplanin hedef çukur düzeyi ile ilgili yapılmış literatür özeti

Kaynak	Hasta Sayısı	Yükleme Rejimi	İdame Rejimi	Çukur düzey (mg/L), Düzey İzleminin Yapıldığı Tedavi Günü	Hedef Çukur Düzey (mg/L)	Hedef Çukur Düzeye Erişen Hasta Oranı (%)
Ueda ve arkadaşları, (92)	I) 60 II) 16	I) İlk 5 doz 10-12 mg/kg q12h II) İlk 4 doz 6 mg/kg q12h	I) 6 mg/kg q24h II) 6 mg/kg q24h	I) 20.0±6.6, 4. gün II) 13.7±5.3, 4. gün	Tedavinin 4. gününde 15-30'dan büyük olması	I) 68.3 II) 25.6
Wang ve arkadaşları, (114)	11	İlk 3 doz 12 mg/kg q12h. Dördüncü doz son dozdan 24 saat sonra 12 mg/kg	6 mg/kg Hastaların böbrek fonksiyonlarına göre q24h veya q48h veya q72h	MD	Tedavinin 2. gününde 10'dan büyük olması	90
Matsumoto ve arkadaşları, (115)	20	İlk 3 doz 10-13.6 mg/kg q12h	MD	18.9±5.9, 3. gün	MD	MD
Mimoz ve arkadaşları, (116)	13	İlk 4 doz 12 mg/kg q12h	12 mg/kg q24h	15.9, 4. gün	Tedavinin 4. gününde 10'dan büyük olması	92.3
Ahn ve arkadaşları, (117)	MD	I) İlk 3 doz 800 mg q12h II) İlk 3 doz 600 mg q12h	I) 400 mg q24h II) 400 mg q24h	MD	Tedavinin 4. gününde 10'dan büyük olması	I) 80.9 II) 72.7
MD: mevcut değil						

Tablo 2.1. Teikoplanin hedef çukur düzeyi ile ilgili yapılmış literatür özeti (devamı)

Kaynak	Hasta Sayısı	Yükleme Rejimi	İdame Rejimi	Çukur düzey (mg/L), Düzey İzleminin Yapıldığı Tedavi Günü	Hedef Çukur Düzey (mg/L)	Hedef Çukur Düzeye Erişen Hasta Oranı (%)
Nakamura ve arkadaşları, (93)	I) 50 II) 20 III) 19 IV) 17	I) İlk 4 doz 12 mg/kg q12h II) İlk 4 doz 12 mg/kg q12h III) İlk 4 doz 12 mg/kg q12h IV) İlk 4 doz 12 mg/kg q12h	Beşinci doz dördüncü dozdan 12 saat sonra uygulanmış ve idame dozu TDM'ye göre belirlenmiş	MD	Tedavinin 2. gününde 15'den büyük olması	I) 62 II) 80 III) 78.9 IV) 76.5
Kato ve arkadaşları, (118)	I) 5 II) 19 III) 18	I) İlk 4 doz 600 mg q12h II) İlk 2 doz 600 mg q12h ve 3. doz 400 mg q12h III) İlk 4 doz 400 mg q12h	MD	I) 21.1 [19.1-28.3], 3. gün II) 18.1 [9.5-35.5], 3. gün mg q12h III) 14.2 [7.7-31.7], 3. gün	I) Tedavinin 3. gününde 10'dan büyük olması II) Tedavinin 3. gününde 15-30'dan büyük olması III) Tedavinin 3. gününde 15-30'dan büyük olması	I) 100 II) 57.9 III) 38.9
Li ve arkadaşları, (119)	I) 18 II) 37	I) İlk 3 doz 400 mg q12h II) İlk 3 doz 800 mg q12h	I) 400 mg Hastaların böbrek fonksiyonlarına göre q24h veya q48h veya q72h II) 800 mg Hastaların böbrek fonksiyonlarına göre q24h veya q48h veya q72h	I) 9.13 [3.46-18.47], 4. gün II) 14.90 [4.84-24.79], 4. gün	Tedavinin 4. gününde 10'dan büyük olması	I) 28.6 II) 82.4
MD: mevcut değil						

3. MATERYAL VE METOT

Bu prospektif tez çalışması 09.05.2022-21.07.2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı'na bağlı olarak yürütülmüştür. Çalışma için gereken etik kurul izni Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2022/17, 02.03.2022) ve ilgili izin yazısı ekler bölümünde verilmiştir (EK-1). Çalışma 09.05.2022-27.01.2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na bağlı 26 yatak kapasiteli Reanimasyon YBÜ'nde yürütülmüş; 06.02.2023 tarihinde yaşanan deprem felaketi nedeniyle alınan etik kurul iznine Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri ikinci merkez olarak eklenmiştir; bunun için yeni bir etik kurul başvurusu yapılmamıştır. Çalışmaya 01.05.2023-21.07.2023 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na bağlı 12 yatak kapasiteli Anestezi YBÜ'nde devam edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlanma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme, çalışmadan dışlanma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'ne yatışı yapılan ve herhangi bir enfeksiyon hastalıkları nedeniyle en az 48 saat boyunca intravenöz teikoplanin tedavisi almak 18 yaş ve üzeri olmak Kendisinden veya yakınından yazılı onam formu (EK-2) alınmış olmak
Çalışmadan dışlanma kriterleri	Teikoplanin kullanmıyor olmak Hasta onam formunu imzalamamak
Çalışmadan çıkarılma kriterleri	Çalışma sürecinde hasta veya hasta yakınının rızasıyla çalışmadan ayrılmak istemek

Çalışma için gereken örneklem genişliğini hesaplamak için güç analizi yapılmıştır (111). Literatürde bildirilen bir çalışmada hastalardan elde edilen teikoplanin çukur düzey

ortalaması 7.03 mg/L ve standart sapması 4.79 mg/L olarak bulunmuştur (112). Teikoplanin içeren müstahzarın kısa ürün bilgisine göre ana kütle ortalaması (hedeflenen kan çukur düzeyi) 10 mg/L olarak belirlenmiştir. Değişken tipi; nicel değişken, örneklem sayısı; tek örneklem/grup ve test tipi; tek örneklem t-testi olarak seçilerek yapılan güç analizine göre I. tip hata miktarı 0.05; testin gücü 0.80; etki büyüklüğü 0.62 ve alternatif hipotez iki yönlü iken bu test kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğünün 23 olması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan hastalar için hasta yakınlarından teikoplanin tedavisinin başlanmasıyla Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu'nu (EK-2) doldurmaları istenmiştir. Hasta yakınlarının hastanın çalışmaya katılmasını kabul etmesiyle hastaya ait demografik veriler, laboratuvar verileri, hastanın günlük vital bulguları ve günlük ilaç istemleri ve teikoplanin infüzyonuna ait bilgiler teikoplanin tedavisi boyunca günlük olarak Hasta Kayıt Formu'na (EK-3) kaydedilmiştir.

3.1. Analizde Kullanılan Materyaller

- Standartlar
 - Teikoplanin: TEKOSİT® I.M./I.V. Liyofilize Toz İçeren Flakon (İstanbul, Türkiye)
 - İç standart: İzotop-işaretli olmayan vankomisin hidroklorür, Sigma-Aldrich® (St. Louis, ABD)
- Blank plazma: Obikrom®
- Analitik kolon: Raptor® C18 iç çapı 3.0 mm, boyu 50.0 mm ve partikül boyutu 2.7 µm olan kolon
- Kimyasallar ve sarf malzemeleri
 - Metanol: LC-MS grade, Carlo Erba® (Emmendingen, Almanya)
 - Asetonitril: LC-MS grade, Carlo Erba® (Emmendingen, Almanya)
 - Formik asit: LC-MS grade, Carlo Erba® (Emmendingen, Almanya)
 - Distile Su: LC-MS grade
 - Mikrosantrifüj tüpü: 1.5 mL, Eppendorf® (Hamburg, Almanya)
 - Cam vial
 - Mor kapaklı kan toplama tüpü: Hema & Tube® (Ankara, Türkiye)
- Çalışmada kullanılan cihaz ve ekipmanlar

- LC/MS-MS cihazı: Shimadzu® Nexera XR LC-20AD HPLC ve LCMS-8040 Tandem Mass Spectrometer (Kyoto, Japonya)
- Santrifüj: Thermo Scientific® SL16R (Massachusetts, ABD)
- Otomatik Pipetler: Brand® 200 µL (Wertheim, Almanya), Eppendorf® 1000 µL (Hamburg, Almanya)
- Pipet uçları: Vertex®
- Distile su cihazı: Millipore® (Simplicity, 185) Milli-Q System (Elga Lab Water Veolia, Anthony, Fransa)
- Çalışmada kullanılan yazılımlar: Analiz sonuçları Shimadzu® Lab Solutions yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2. Teikoplanin Tedavi Şeması

Teikoplanin tedavisi etken maddeyi içeren müstahzarın kısa ürün bilgisi doğrultusunda yükleme dönemi ve idame dönemi olmak üzere iki ayrı aşamada hastalara uygulanmıştır. Hastalara teikoplaninin ilk 3 dozu 12'şer saat arayla olmak üzere 400'er mg'lık birimler halinde intravenöz yoldan uygulanmıştır. Yükleme dozu hastaların aktüel böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak verilmiştir. İdame teikoplanin dozu ise normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda günde tek seferde 400'er mg'lık birimler halinde yine intravenöz yoldan uygulanmıştır. Eğer hastanın tahmini CrCl değeri 30-60 mL/dk arasında ise idame teikoplanin dozlama intervali 48 saate, eğer 30 mL/dk'nın altında ise 72 saate uzatılmıştır. Bu tedavi şeması genel olarak izlenmiş olup her bir hastaya uygulanacak tedavi şeması hastadan sorumlu enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından hasta özelinde belirlenmiştir.

3.3. Kan Numunelerinin Toplanması

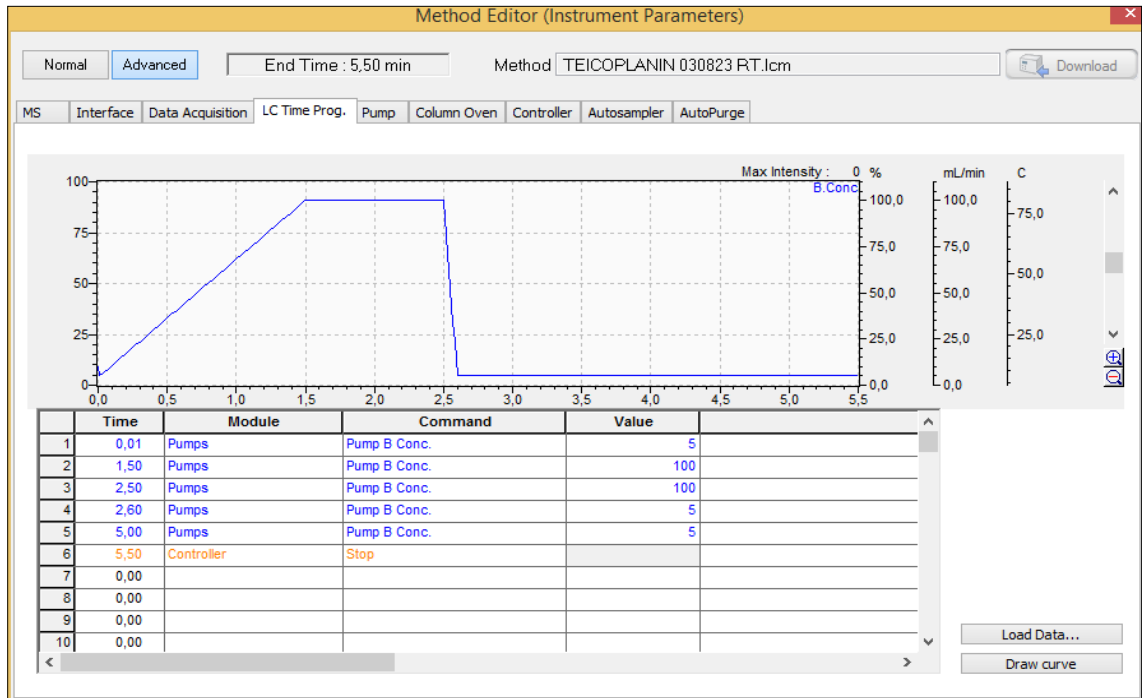
Japon Kemoterapi Topluluğu ve Japon Terapötik İlaç İzlemi Topluluğu'nun ortak olarak teikoplaninin TDM'si için yayımladığı klinik pratik kılavuzuna göre teikoplanin kararlı duruma tedavinin 4. gününde ulaştığından hastalardan teikoplanin tedavisinin 4. gününde o günkü teikoplanin dozu hastaya uygulanmadan yaklaşık yarım saat önceki zaman aralığında teikoplanin çukur düzeyini ölçmek üzere 1 tüp kan numunesi alınmıştır (94). Kan numuneleri antikoagülan olarak etilendiamin tetraasetik asidin potasyum tuzunu (K₃EDTA) içeren mor kapaklı kan toplama tüplerine alınmıştır. Alınan kan numunesi derhâl 3500 rpm'de santrifüjlenmiş ve kanın plazma kısmı 4 adet santrifüj tüplerine bölünerek alınmıştır. Plazma numuneleri derhâl -80°C sıcaklıktaki dolaba

kaldırılmış ve sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (LC/MS-MS) ile analiz etmek üzere analiz gününe kadar dondurularak saklanmıştır. Kan numunelerinin analizi Erciyes Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Kromatografi Koşulları

Cihaz olarak, Nexera XR CC-20AD pompa ve SIL-20AC otomatik örnekleyici kullanılmıştır. Aşağıdaki LC koşulları uygulanmıştır.

- Kolon sıcaklığı: 40°C
- Akış hızı: 0.3 mL/dk
- Enjeksiyon hacmi: 5 µL
- Toplam çalışma süresi: 5.5 dakika.
- Kromatografi akış gradienti (Şekil 3.1):
 - 0-0.5 dk (0-30 sn) %5 mobil faz B, %95 mobil faz A (izokratik)
 - 0.5-1.5 dk (30-90 sn) %5-100 mobil faz B, %95-0 mobil faz A (lineer gradient)
 - 1.5-2.5 dk (90-150 sn) %100 mobil faz B, %0 mobil faz A (izokratik)
 - 2.5-2.6 dk (150-156 sn) %100-5 mobil faz B, %0-95 mobil faz A (lineer gradient)
 - 2.6-5.0 dk (156-300 sn) %5 mobil faz B, %95 mobil faz A (izokratik)



Şekil 3.1. Mobil fazın akış gradienti

Standart ve iç standart analiz edilerek, moleküllerin kolonda alıkonma zamanları belirlenmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Moleküllerin kolonda alıkonma zamanları

Analit	Alıkonma süresi (dk)
Teikoplanin	2.320
Vankomisin	2.002

3.5. Kütle Spektrometresi Koşulları

Koşullar, 2 µL/dk sabit akış hızında bir şırınga pompası kullanılarak 1 µg/mL hedef ilaç ve iç standart içeren ayrı standart solüsyonlar verilerek optimize edilmiştir. Aşağıdaki elektrosprey iyonizasyon kaynağı koşulları uygulanmıştır.

- Nebulizer gaz akış hızı: 3 L/dakika
- Desolvasyon hat sıcaklığı: 250 °C
- Isıtma bloğu sıcaklığı: 400 °C
- Kurutma gazı akış hızı: 15 L/dakika
- Çarpışma-indüklü disosiyasyon gazı basıncı: 230 KPa

Maddelerin prekürsör ve parçalanma iyonları gibi kütle spektrometresi parametreleri Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3.3. Kütle spektrometresi parametreleri

Analit	Prekürsör iyonu (m/z)	Parçalanma iyonu (m/z)	Dwell süresi (msn)	Q1 pre bias (V)	Çarpışma enerjisi (V)	Q3 pre bias (V)
Teikoplanin	940.40	316.20	100.0	-34.0	-18.0	-21.0
Vankomisin	724.90	144.10	100.0	-20.0	-17.0	-24.0

3.6. Mobil Faz ve Örnekleyici Enjektör Yıkama Çözeltilerinin Hazırlanışı

- **Mobil Faz A Çözeltisi:** 500 mL distile sudan 500 µL pipetlenerek atılmış ve yerine 500 µL %99'luk formik asit eklenerek %0.1'lik sulu formik asit mobil fazı elde edilmiştir.
- **Mobil Faz B Çözeltisi:** 400 mL asetonitril ile 100 mL distile su karıştırılarak 9:1 oranında asetonitril:su çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiden 500 µL pipetlenerek atılmış ve yerine 500 µL %99'luk formik asit eklenerek %0.1'lik 9:1 oranında asetonitril:sulu formik asit mobil fazı elde edilmiştir.
- **Örnekleyici Enjektör Yıkama Çözeltisi:** Vialler arası kontaminasyonu önlemek amacıyla cihaz örnekleyici enjektörünü yıkamak için kullanılacak 50:50 metanol:distile su karışımı hazırlanmıştır. Bu amaçla 250'şer mL'lik metanol ve distile su karıştırılarak kullanılmıştır.

3.7. Teikoplanin İçeren Stok Standartların Hazırlanışı

Her bir flakonunda 400 mg teikoplanin ve 24.8 mg sodyum klorür içeren TEKOSİT® I.M./I.V. Liyofilize Toz İçeren Flakon'dan 106.47 mg toz hassas olarak tartılmış ve 1 mL distile su içerisinde çözülerek 100 mg/mL'lik teikoplanin standart süper stok çözeltisi elde edilmiştir. Teikoplanin standart süper stok çözeltisinden hareketle aşağıdaki şekilde ara stok çözeltiler hazırlanmıştır.

- **Ara Stok 1'in Hazırlanışı (25 mg/mL'lik teikoplanin):** Teikoplanin standart süper stok çözeltisinden 250 µL alınıp üzerine 750 µL distile su eklenmiştir.
- **Ara Stok 2'nin Hazırlanışı (5 mg/mL'lik teikoplanin):** Ara Stok 1'den 200 µL alınıp üzerine 800 µL distile su eklenmiştir.
- **Ara Stok 3'ün Hazırlanışı (1 mg/mL'lik teikoplanin):** Ara Stok 2'den 200 µL alınıp üzerine 800 µL distile su eklenmiştir.
- **Ara Stok 4'ün Hazırlanışı (100 µg/mL'lik teikoplanin):** Ara Stok 3'ten 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.
- **Ara Stok 5'ün Hazırlanışı (10 µg/mL'lik teikoplanin):** Ara Stok 4'ten 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.
- **Ara Stok 6'ün Hazırlanışı (1 µg/mL'lik teikoplanin):** Ara Stok 5'ten 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.

3.8. Vankomisin İçeren Stok Standartların Hazırlanışı

Analizde vankomisin iç standart madde olarak kullanılmıştır. 100 mg toz vankomisin 20 mL distile su içinde çözülerek 5 mg/mL'lik vankomisin iç standart süper stok çözeltisi elde edilmiştir. Vankomisin iç standart süper stok çözeltisinden hareketle aşağıdaki şekilde ara stok çözeltiler hazırlanmıştır.

- **1 mg/mL'lik Vankomisin İç Standart Ara Stok Çözeltisinin Hazırlanışı:** Vankomisin standart süper stok çözeltisinden 200 µL alınıp üzerine 800 µL distile su eklenmiştir.
- **100 µg/mL'lik Vankomisin İç Standart Ara Stok Çözeltisinin Hazırlanışı:** 1 mg/mL'lik vankomisin çözeltisinden 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.
- **10 µg/mL'lik Vankomisin İç Standart Ara Stok Çözeltisinin Hazırlanışı:** 100 µg/mL'lik vankomisin çözeltisinden 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.
- **1 µg/mL'lik Vankomisin İç Standart Ara Stok Çözeltisinin Hazırlanışı:** 10 µg/mL'lik vankomisin çözeltisinden 100 µL alınıp üzerine 900 µL distile su eklenmiştir.

3.9. Teikoplanin Standart Çözeltilerinin Hazırlanışı

Standart eğrisini çizerek standart denklemini elde etmek ve elde edilen denklemin lineerliğini kontrol etmek üzere plazma matrisi içerisinde belirli konsantrasyonda teikoplanin içeren standart çözeltiler aşağıdaki gibi hazırlanmıştır.

- **100 mg/L'lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-7):** 1 mg/mL'lik teikoplanin ara stok çözeltisinden 100 µL alınmış ve üzerine 900 µL ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **50 mg/L'lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-6):** STD-7'den 100 µL alınmış ve üzerine 100 µL ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **25 mg/L'lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-5):** STD-6'dan 100 µL alınmış ve üzerine 100 µL ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **12.5 mg/L'lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-4):** STD-5'ten 100 µL alınmış ve üzerine 100 µL ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **6.25 mg/L'lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-3):** STD-4'ten 100 µL alınmış ve üzerine 100 µL ilaçsız-plazma eklenmiştir.

- **3.125 mg/L’lik Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-2):** STD-3’ten 100 μ L alınmış ve üzerine 100 μ L ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **1.563 mg/L Teikoplanin Standardının Hazırlanışı (STD-1):** STD-2’den 100 μ L alınmış ve üzerine 100 μ L ilaçsız-plazma eklenmiştir.
- **Blank Hazırlanışı (BLK):** 200 μ L ilaçsız-plazma.

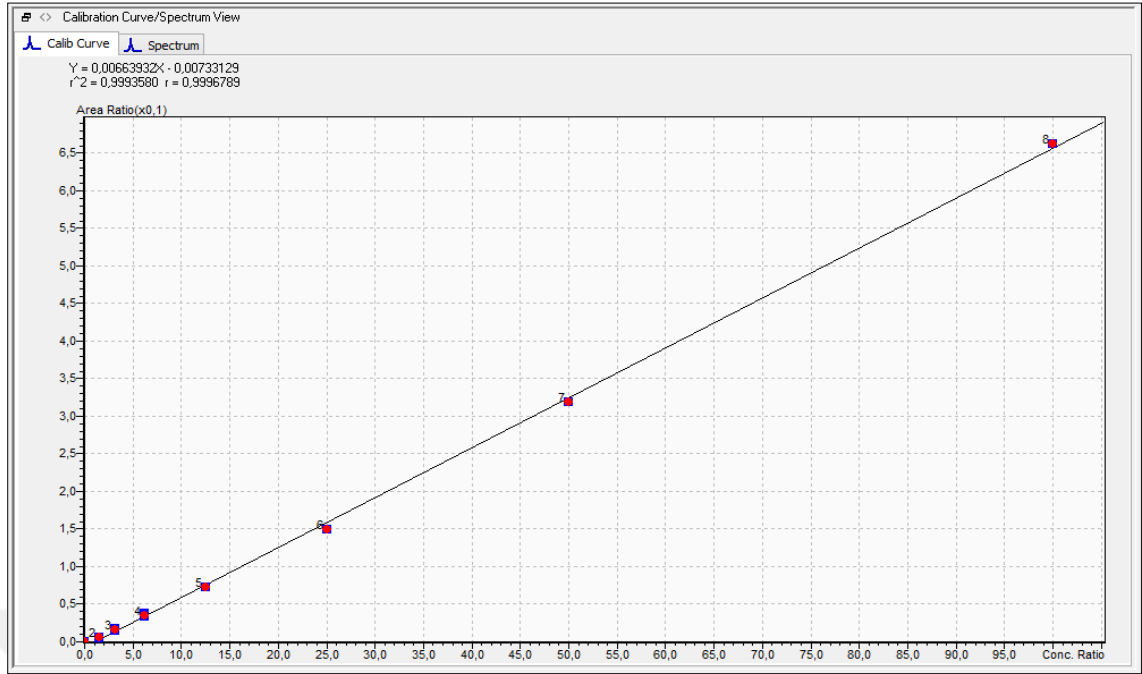
3.10. Kan Numuneleri ve Standartların Hazırlanışı

Her bir standart ve numune cihaza verilmeden önce aşağıdaki şekilde analize hazırlanmıştır.

- Her bir standart veya numuneden 100 μ L bir santrifüj tüpüne alınmıştır.
- Üzerine 35 μ L 100 μ g/mL’lik vankomisin iç standardından eklenmiştir.
- Üzerine 500 μ L asetonitril eklenerek numuneler içindeki proteinler çöktürülmüş ve tüpler 1 dakika boyunca vortekslenerek 10000 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüjlenmiştir.
- Berrak süpernatandan 100 μ L alınarak numune vialine aktarılmış ve üzerine 200 μ L mobil faz A çözeltisi eklenerek 10 saniye boyunca vortekslendikten sonra cihazın numune bölmesine vialer uygun sırayla yerleştirilmiş ve analize başlanmıştır.

3.11. Standart Eğrilerinin Oluşturulması ve Sonuçların Hesaplanması

Standart çözeltilerde bulunan maddelerin kromatogramda eğri altında kalan alanları, kendi iç standardının eğri altında kalan alanına oranlanarak sonuçlar y eksenine; standart çözelti konsantrasyonları da x eksenine yerleştirilerek standart eğri grafikleri ve denklemleri oluşturulmuştur (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Standart eğri grafiği

Standart Denklem: $y = 0.00663932 \times x - 0.00733129$; $r^2 = 0.9994$

Örneklerin içerisindeki analit konsantrasyonları, bu denklem kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak mg/L cinsinden hesaplanmıştır.

3.12. Metot Validasyon Parametreleri

Yöntem validasyonu, "Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology, 2013" (113) ve "Requirements for the validation of analytical methods into the GTFCh (Society of Toxicological and Forensic Chemistry) Guidelines" esas alınarak gerçekleştirilmiş ve linearite, doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), tespit sınırı (LOD), kantitasyon sınırı (LOQ), carry-over etkisi, geri kazanım ve stabilite değerlendirilmiştir.

3.12.1. Linearite

Her kalibratörün beş tekrar analiz edilmesinden sonra oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ile değerlendirilmiştir. Eğrinin performansı doğrusal regresyon çizgilerinin eğimi, kesim noktası ve belirleme katsayısı (r^2 , beklenen değer $\geq 0,99$) ile değerlendirilmiştir.

Her bir kalibrasyon standardının beklenen nominal değerini $\pm\%15$ (LOQ için $\pm\%20$)’den fazla aşmaması uygun olarak kabul edilmiştir.

Kalibrasyon eğrisi, 1.56-100 mg/L aralığında lineer olup ($r^2=0.999$) kalibratörler beklenen nominal değerinden $\pm\%15$ ’ten fazla sapma göstermemiştir. Hasta numunelerin konsantrasyonu bu kalibrasyon eğrileri kullanılarak belirlenmiştir.

3.12.2. Tespit Sınırı (LOD) ve Kantitasyon Sınırı (LOQ)

En düşük konsantrasyona sahip kalibratör (1.56 mg/L) üç ayrı günde beş tekrar analiz edilmiş ve standart sapma (SD) değeri bulunmuştur. LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır.

$$LOD = 3.3 \times SD$$

$$LOQ = 10 \times SD$$

Metodun LOD değeri 0.33 mg/L, LOQ değeri 1.00 mg/L olarak belirlenmiştir.

3.12.3. Kesinlik (Precision) ve Doğruluk (Accuracy)

Yöntemin doğruluğu ve kesinliğini belirlemek için üç farklı konsantrasyonda kalibratör kullanılmıştır: 3.125 mg/L, 25 mg/L ve 100 mg/L. Kesinlik, rölatif standart sapma (RSD)% hesaplanarak değerlendirilmiştir.

$$RSD\% = \frac{\text{Tüm ölçümlerin standart sapması}}{\text{Tüm ölçümlerin ortalaması}} \times 100$$

Gün içi RSD%, kalibratörlerin ardışık beş tekrar analiz edilmesiyle hesaplanmıştır. Günler arası RSD%, kalibratörlerin üç ayrı gün için beş tekrar analiz edilmesiyle hesaplanmıştır. Her konsantrasyon seviyesi için RSD% değerinin, %20’yi aşmaması uygun olarak kabul edilmiştir.

Doğruluk, kalibratörlerin nominal konsantrasyonundan sapma yüzdesi (bias%) hesaplanarak değerlendirilmiştir.

$$Bias\% = \frac{\text{Tüm ölçümlerin ortalaması} - \text{Nominal konsantrasyon}}{\text{Nominal konsantrasyon}} \times 100$$

Bias% değerinin, $\pm\%20$ ’yi aşmaması uygun olarak kabul edilmiştir.

Üç seviye kalibratörün gün içi ve günler arası RSD% ve bias% değerlerinin tamamı, kabul edilebilir sınırlardaydı (Tablo 3.4).

3.12.4. Geri kazanım

Eşit hacimde 25 mg/L ve 100 mg/L kalibratörün (karıştırılmasıyla hazırlanan numune beklenen analit konsantrasyonu = 62.5 mg/L) üç tekrar analiz edildi ve geri kazanım yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplanmıştır.

$$\text{Geri kazanım \%} = \frac{\text{Ölçülen analit konsantrasyonu}}{\text{Beklenen analit konsantrasyonu}} \times 100$$

Geri kazanım % değerinin, %80-120 arasında olması uygun olarak kabul edilmiştir.

Geri kazanım çalışması sonucu, beklenen değeri 62.5 olan kalibratör miksin ortalama konsantrasyonu 62.44 mg/L olarak bulunmuş ve geri kazanım % değeri %99.91 olup uygun olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.4).

3.12.5. Carry-over etkisi

6.25 mg/L, 100 mg/L ve tekrar 6.25 mg/L'lik kalibratörler ardışık olarak analiz edildi. Carry-over etkisi, 6.25 mg/L'lik düşük seviye kalibratörün yüksek seviye kalibratörden (100 mg/L) önceki ve sonraki analiz sonuçları arasındaki fark incelenerek değerlendirilmiştir. Aradaki farkın LOD'nin altında olması uygun olarak kabul edilmiştir.

Analiz sonucu, 6.25 mg/L'lik kalibratörün yüksek seviye kalibratörden önceki ve sonraki sonuçları arasındaki fark 0.02 mg/L olup LOD değerinin (0.33 mg/L) altındaydı (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Teikoplanin metot validasyon parametreleri ve sonuçları

Validasyon parametresi	Sonuç	Uygunluk
Lineer aralık (mg/L)	1.56-100	-
r^2	0.999	Uygun
Denklem	$y = 0.00663932 \times x - 0.00733129$	-
LOD (mg/L)	0.33	-
LOQ (mg/L)	1.00	-
Kesinlik		
Gün içi RSD%		
LQC	0.12	Uygun
MQC	0.02	Uygun
HQC	0.01	Uygun
Günler arası RSD%		
LQC	0.12	Uygun
MQC	0.05	Uygun
HQC	0.04	Uygun
Doğruluk		
Gün içi Bias%		
LQC	9.56	Uygun
MQC	-0.29	Uygun
HQC	1.35	Uygun
Günler arası Bias%		
LQC	8.28	Uygun
MQC	5.11	Uygun
HQC	1.88	Uygun
Geri kazanım%	99.91	Uygun
Carry-over (mg/L)	0.03	Uygun
HQC: High-quality control standard		
MQC: Medium-quality control standard		
LQC: Low-quality control standard		

3.12.6. Stabilité

Stabilite çalışmaları, plazma matrisinde 4°C ve -20°C'de üç gün boyunca değerlendirilmiştir. Her çalışma için tüm kalibratörler üç tekrar analiz edilmiştir. Numune stabilitesinin karşılık gelen nominal konsantrasyonların %80-120'si dahilinde olması uygun olarak kabul edilmiştir. Hem 4°C ve hem de -20°C'de muhafaza edilen kalibratörler üç gün boyunca stabil kalmıştır.

3.13. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (Statistical Package for the Social Sciences-SPSS, IBM corp., ABD) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli veriler ortanca [çeyrekler arası açıklık (ÇAA)] şeklinde ve kategorik veriler ise sayı (yüzde) şeklinde özetlenmiştir. İstatistiksel testlerin seçiminde parametrik olmayan testler kullanılmıştır. İki sürekli verinin ortalamalarının kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanılırken ikiden fazla sürekli verinin kıyaslanmasında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Teikoplanin tedavisi öncesi ve sonrasına ait sürekli verinin kıyaslanmasında Wilcoxon ilişkili-örneklemli işaretli sıralar testi kullanılırken tedavi öncesi ve sonrası kategorik verinin kıyaslanmasında McNemar testi kullanılmıştır. İki kategorik verinin dağılımının incelenmesinde Fisher'ın exact testi kullanılmıştır. İki sürekli veri arasındaki korelasyonun incelenmesinde Spearman'ın korelasyon testi kullanılmıştır. Önem derecesinin 0.05'ten küçük olması halinde istatistiksel testin sonucu anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında toplamda 20 hasta değerlendirilmiş olup hastalara ait karakteristikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara ait karakteristikler

Karakteristik	
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	10 (50.00)
Kadın	10 (50.00)
Yatış nedeni, n (%)	
Cerrahi	11 (55.00)
Medikal	9 (45.00)
Başvuru şekli, n (%)	
Acil	11 (55.00)
Devir	9 (45.00)
Başvuru anındaki mekanik ventilasyon destek durumu, n (%)	
Alan	13 (65.00)
Almayan	7 (35.00)
Çıkış şekli, n (%)	
Ölüm	16 (80.00)
Nakil	3 (15.00)
Taburcu	1 (5.00)
Yaş, yıl (medyan, [ÇAA])	70 [55.25-73.00]
Boy, cm (medyan, [ÇAA])	170 [161.25-175.00]
Vücut ağırlığı, kg (medyan, [ÇAA])	72.50 [66.25-88.75]
Vücut kitle indeksi (kg/m ²) (medyan, [ÇAA])	25.83 [24.34-30.61]
Komorbidite sayısı (medyan, [ÇAA])	4 [2.00-6.75]

Tablo 4.1. Hastalara ait karakteristikler (devamı)

Karakteristik	
Yatış süresi, gün (medyan, [ÇAA])	37.50 [13.25-67.50]
Teikoplanin tedavi süresi, gün (medyan, [ÇAA])	7.50 [5.25-11.00]
Teikoplaninin başlandığı gün (medyan, [ÇAA])	3 [1-37]
Yatıştaki APACHE II skoru (medyan, [ÇAA])	22.50 [14.25-30.25]
Yatıştaki GKS (medyan, [ÇAA])	7.50 [3.00-11.00]
Yatıştaki SOFA (medyan, [ÇAA])	9.00 [7.25-11.00]
Teikoplanin çukur düzeyi, mg/L (medyan, [ÇAA])	10.17 [7.59 – 15.27]
Teikoplanin hedef çukur düzeyine erişen hasta oranı, n (%)	
10 mg/L'nin altında olanlar	10 (50.00)
10-20 mg/L arasında olanlar	7 (35.00)
20-30 mg/L arasında olanlar	2 (10.00)
30 mg/L'nin üzerinde olanlar	1 (5.00)
Birim teikoplanin dozu (mg/kg) (medyan, [ÇAA])	5.52 [4.51-6.04]
Tedavinin 4. gününe kadar uygulanan kümülatif teikoplanin dozu, mg (medyan, [ÇAA])	1600 [1200-1600]
Tedavi boyunca uygulanan kümülatif teikoplanin dozu, mg (medyan, [ÇAA])	3400 [2500-4400]

Yatışları sonrası hastalara konan tanıların dağılımı Uluslararası İstatistiksel Hastalık Sınıflandırması ve İlgili Sağlık Sorunları, onuncu versiyon (ICD-10) sistemi kullanılarak sınıflandırılmış ve Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalara konulan tanıların dağılımı

ICD-10 Kodu	Tanı	n (%)
I63	Serebral enfarktüs	6 (14.29)
I46	Kardiyak arrest	4 (9.52)
R68	Genel semptomlar ve diğer belirtiler	3 (7.14)
A41	Septisemiler, diğer	2 (4.76)
T02	Birden fazla vücut bölgesi kırıkları	2 (4.76)
V43	Araç yolcusu yaralanması, araba, kamyonet, minibüsle çarpışmada	2 (4.76)

Hastalara konulan tanıya eşlik eden geçmiş hastalıkları ICD-10 kullanılarak sınıflandırılmış ve dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların tanısına eşlik eden hastalıkların ve geçmiş hastalıkların dağılımı

ICD-10 Kodu	Tanı	n (%)
I10	Esansiyel (primer) hipertansiyon	10 (10.87)
E11	İnsülin-bağımlı olmayan diyabetes mellitus	10 (10.87)
I25.1	Aterosklerotik kalp hastalığı	9 (9.78)
E78.5	Hiperlipidemi, tanımlanmamış	9 (9.78)
N40	Benign prostat hiperplazisi	4 (4.35)
G63.2	Diyabetik polinöropati	3 (3.26)
N31.9	Mesane nin nöromüsküler disfonksiyonu, tanımlanmamış	3 (3.26)
I20	Angina pectoris	2 (2.17)
G40	Epilepsi	2 (2.17)
E03	Hipotiroidizm, diğer	2 (2.17)
I50	Kalp yetmezliği	2 (2.17)
J44.9	KOAH, tanımlanmamış	2 (2.17)
I34.0	Mitral kapak yetmezliği	2 (2.17)

Hastaların 15'inde (%75.00) teikoplanin tedavisine ampirik olarak başlanmışken 5'inde (%25.00) alınmış kültürün sonucuna göre teikoplanin tedavisi başlanmıştır.

Teikoplanin tedavisi süresince hastalardan gönderilen kültürler ve bu kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Teikoplanin tedavisi süresince hastalardan gönderilen kültürler ve bu kültürlerden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Odak	Kültür sayısı, n (%)	Mikroorganizma*, n (%)
Solunum yolu sekresyonu	19 (32.20)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (5, 26.32) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (5, 26.32) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2, 10.53) <i>Klebsiella pneumoniae</i> GSBL (2, 10.53)
Periferik kateter	12 (20.34)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4, 33.33) <i>Enterococcus faecium</i> (2, 25.00)
İdrar	12 (20.34)	<i>Candida albicans</i> (2, 16.67) <i>Candida spp</i> (2, 16.67) <i>Escherichia coli</i> GSBL (2, 16.67) <i>Enterococcus faecium</i> (2, 16.67) <i>Escherichia coli</i> (2, 16.67)
Yara	8 (13.56)	<i>Escherichia coli</i> GSBL (4, 50.00)
Kan	4 (6.78)	-
Rektal sürüntü	2 (3.39)	-
Beyin omurilik sıvısı	1 (1.69)	-
Santral kateter	1 (1.69)	-
Toplam	59 (100.00)	
GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (extended-spectrum beta lactamase)		
*Birden fazla kez izole edilmiş mikroorganizmalar verilmiştir.		

Hastalardan izole edilen Gram-pozitif mikroorganizmaların teikoplanine olan duyarlılıklarına göre dağılımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastalardan izole edilen Gram-pozitif mikroorganizmaların teikoplanine olan duyarlılıklarının dağılımı

Mikroorganizma	n (%)	Duyarlılık, n (%)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (6.78)	Duyarlı (4, 100.00)
<i>Enterococcus spp</i>	2 (3.39)	Duyarlı (2, 100.00)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3.39)	Duyarlı (2, 100.00)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.69)	Duyarlı (1, 100.00)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1.69)	Duyarlı (1, 100.00)
<i>Enterococcus faecium</i> VDE	1 (1.69)	Dirençli (1, 100.00)

Teikoplanin tedavisi öncesi, tedavinin dördüncü gününe ve tedavi sonuna ait bazı laboratuvar parametreleri ve skorlamaların değişimi Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Teikoplanin tedavisi öncesi, tedavinin dördüncü günü ve tedavi sonuna ait bazı laboratuvar ve skorlamaların sonuçları

Karakteristik (medyan, [CAA])	Teikoplanin Tedavi Günleri			<i>p</i> ^{**} (teikoplanin tedavisinin ilk ve son günü arasında)
	İlk Gün	4. Gün	Son Gün	
GKS	8.00 [6.00- 11.00]	8.00 [6.00- 12.50]	7.50 [4.25- 13.75]	0.850
SOFA	9.50 [5.75- 10.75]	7.00 [5.00- 12.75]	6.50 [3.50- 15.00]	0.827
Serum kreatinin (mg/dL)	1.18 [0.68- 1.55]	1.07 [0.58- 1.98]	1.11 [0.58- 2.78]	0.931
Tahmini CrCl* (mL/dk)	62.44 [40.01- 124.38]	73.21 [30.39- 126.09]	63.93 [27.56- 113.74]	0.744
ALT, (IU/L)	36.50 [17.75- 82.00]	35.50 [17.50- 94.25]	19.00 [11.25- 67.75]	0.117

* Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmıştır.

** Wilcoxon ilişkili-örneklemeler işaretli sıralar testi

ALT: Alanin aminotransferaz, GKS: Glasgow Koma Skalası, SOFA: Sekansiyel Organ Yetmezlik Değerlendirmesi

Tablo 4.6. Teikoplanin tedavisi öncesi, tedavinin dördüncü gününe ve tedavi sonuna ait bazı laboratuvar ve skorlamaların sonuçları (devamı)

Karakteristik (medyan, [CAA])	Teikoplanin Tedavi Günleri			<i>p</i> [*] (teikoplanin tedavisinin ilk ve son günü arasında)
	İlk Gün	4. Gün	Son Gün	
AST, (IU/L)	67.50 [29.00-183.00]	65.50 [30.25-107.75]	40.50 [23.50-89.50]	0.156
Serum albümin, (g/dL)	2.50 [2.36-3.11]	2.50 [2.30-2.75]	2.40 [2.30-2.58]	0.058
Serum sodyum (mmol/L)	139.00 [136.00-144.00]	141.50 [139.00-144.75]	140.00 [137.00-145.00]	0.844
Serum potasyum (mmol/L)	3.69 [3.43-4.52]	3.50 [3.15-4.11]	3.53 [3.15-4.09]	0.126
Lökosit sayısı (x10 ³ /μL)	12.67 [9.52-17.45]	10.38 [6.35-16.66]	9.32 [5.26-15.62]	0.204
Nötrofil sayısı (x10 ³ /μL)	9.43 [6.49-15.68]	8.12 [4.58-14.40]	6.98 [4.59-13.15]	0.179
Eritrosit sayısı (x10 ⁶ /μL)	3.58 [3.19-4.24]	3.58 [2.84-4.11]	3.36 [3.00-3.89]	0.025 ^{**}
Hemoglobin (g/dL)	9.60 [8.98-10.98]	9.05 [8.15-10.60]	9.40 [8.40-10.08]	0.021 ^{**}
Hematokrit (%)	30.15 [28.75-34.95]	27.90 [25.43-33.78]	29.05 [26.43-31.78]	0.011 ^{**}
MCV (fL)	86.60 [81.00-92.08]	88.85 [82.00-89.95]	87.35 [81.70-89.70]	0.970
Platelet sayısı (x10 ³ /μL)	208.50 [125.75-253.00]	191.00 [79.50-311.00]	201.50 [40.25-245.50]	0.478
Serum PCT (ng/mL)	1.57 [0.27-5.31]	1.29 [0.15-20.44]	1.56 [0.22-9.66]	0.601
Serum CRP (mg/dL)	13.00 [6.20-18.68]	10.76 [6.99-19.20]	13.85 [4.68-19.20]	0.398
* Wilcoxon ilişkili-örneklemir işaretli sıralar testi				
^{**} İstatistiksel açıdan anlamlı fark mevcut (<i>p</i> <0.05)				
AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, MCV: Ortalama korpüsküler hacim, PCT: Prokalsitonin,				

Teikoplanin tedavisinin dördüncü gününde hastalara uygulanan bazı tedavilerin dağılımı Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Teikoplanin tedavisinin dördüncü gününde hastalara uygulanan bazı tedavilerin dağılımı

Karakteristik	Teikoplanin Tedavisinin 4. Günü
Sedasyon uygulanan hasta sayısı, n (%)	4 (20.00)
Mekanik ventilasyon desteği alan hasta sayısı, n (%)	13 (65.00)
Parenteral nütrisyon alan hasta sayısı, n (%)	4 (20.00)
Ekstrakorporeal tedavi alan hasta sayısı, n (%)	4 (20.00)
CVVHDF, n (%)	2 (10.00)
Hemodiyaliz, n (%)	1 (5.00)
Plazmaferez, n (%)	1 (5.00)
Norepinefrin tedavisi alan hasta sayısı, n (%)	7 (35.00)
0.1 µg/kg/dk'dan fazla dozda norepinefrin tedavisi alan hasta sayısı, n (%)	4 (20.00)

Teikoplanin tedavisinin dördüncü gününde hastalardan elde edilmiş vital bulguların dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Teikoplanin tedavisinin dördüncü günündeki vital bulguların dağılımı

Vital Bulgu	Teikoplanin Tedavisinin 4. Günü	
	Minimum, medyan [25. persentil-75. persentil]	Maksimum, medyan [25. persentil-75. persentil]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.00 [95.00-113.75]	144.00 [131.25-155.00]
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	52.50 [46.25-63.75]	85.00 [70.00-96.50]
Ortalama arter basıncı (mmHg)	70.00 [61.83-76.67]	108.33 [95.00-114.25]
Nabız (atım/dk)	85.00 [80.00-95.00]	115.00 [110.00-125.00]
Vücut sıcaklığı (°C)	36.15 [36.00-36.20]	36.60 [36.40-37.08]
Oksijen satürasyonu (%)	96.50 [95.00-99.00]	100.00 [99.00-100.00]

Teikoplanin tedavisinin ilk günü ile son günü arasında bazı tıbbi durumların ve laboratuvar parametrelerinin değişimi Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Teikoplanin tedavisinin ilk günü ile son günü arasında bazı tıbbi durum/laboratuvar parametrelerinin değişimi

Parametre	Teikoplanin Tedavi Günleri		<i>p</i> [*]
	İlk Gün, n (%)	Son Gün, n (%)	
Platelet ^a			0.375
Trombositopenik	6 (30.00)	9 (45.00)	
Trombositopenik değil	14 (70.00)	11 (55.00)	
Serum ALT ^b			1.000
Referans üst sınırın 3 katından fazla	3 (15.00)	2 (10.00)	
Referans üst sınırın 3 katından az	17 (85.00)	18 (90.00)	
Serum AST ^c			0.289
Referans üst sınırın 3 katından fazla	8 (40.00)	4 (20.00)	
Referans üst sınırın 3 katından az	12 (60.00)	16 (80.00)	
Hepatotoksisite ^d			0.289
Var	8 (40.00)	4 (20.00)	
Yok	12 (60.00)	16 (80.00)	
Serum kreatinin ^e			0.625
Referans üst sınırından fazla	7 (35.00)	9 (45.00)	
Referans üst sınırından az	13 (65.00)	11 (55.00)	

*McNemar testi

^aPlatelet sayısı 150 x10³/μL’nin altında olanlar trombositopenik olarak değerlendirilmiştir.

^bSerum ALT düzeyi referans üst sınırı 55 IU/L olarak değerlendirilmiştir.

^cSerum AST düzeyi referans üst sınırı 34 IU/L olarak değerlendirilmiştir.

^dSerum ALT veya serum AST düzeyinin referans üst sınırının 3 katından fazla olması durumu olarak değerlendirilmiştir.

^eSerum kreatinin düzeyi referans üst sınırı 1.25 mg/dL olarak değerlendirilmiştir.

^fSerum albümin düzeyinin 2,5 g/dL veya altında olması durumu hipoalbuminemi olarak değerlendirilmiştir.

Çeşitli hasta grupları arasında teikoplanin çukur düzeyi açısından fark olup olmadığı incelenmiş ve Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Çeşitli hasta gruplarına göre teikoplanin çukur düzeyleri

Hasta Grubu	Hasta sayısı (%)	Teikoplanin Çukur Düzeyi (mg/L)	<i>p</i>
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)			0.266*
≥30 olanlar	5 (25.00)	9.64 [6.96 – 11.51]	
<30 olanlar	15 (75.00)	10.50 [8.36 – 15.16]	
Yatış nedeni			0.766*
Cerrahi	11 (55.00)	9.83 [7.82 – 13.91]	
Medikal	9 (45.00)	10.50 [8.05 – 14.50]	
Uygulanan birim teikoplanin dozu (mg/kg)			0.168*
≥6	5 (25.00)	22.52 [8.67 – 24.13]	
<6	15 (75.00)	9.83 [7.51 – 12.03]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük sıvı dengesi (mL/gün)			0.416*
≥0	17 (85.00)	10.51 [8.05 – 14.93]	
<0	3 (15.00)	8.67 [8.05 – 9.59]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük mekanik ventilasyon destek durumu			0.588*
Mekanik ventile olanlar	13 (65.00)	10.51 [8.05 – 14.50]	
Mekanik ventile olmayanlar	7 (35.00)	9.64 [7.85 – 12.38]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük sedasyon uygulanma durumu			0.682*
Uygulananlar	4 (20.00)	9.62 [7.51 – 12.03]	
Uygulanmayanlar	16 (80.00)	10.17 [8.05 – 15.16]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük parenteral nütrisyon uygulanma durumu			1.000*
Uygulananlar	4 (20.00)	10.78 [7.60 – 17.70]	
Uygulanmayanlar	16 (80.00)	10.17 [7.74 – 14.72]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük ekstrakorporeal tedavi uygulanma durumu			0.554*
Uygulananlar	4 (20.00)	8.73 [6.74 – 12.94]	
Uygulanmayanlar	16 (80.00)	10.17 [8.36 – 14.72]	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük uygulanan norepinefrin dozu (µg/kg/dk)			0.554*
≥0.1	4 (20.00)	10.85 [8.74 – 20.74]	
<0.1	16 (80.00)	9.74 [7.74 – 14.72]	
* Mann-Whitney U testi			

Tablo 4.10. Çeşitli hasta gruplarına göre teikoplanin çukur düzeyleri (devamı)

Hasta Grubu	Hasta sayısı (%)	Teikoplanin Çukur Düzeyi (mg/L)	p
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı güne kadar uygulanmış toplam teikoplanin dozu (mg)			0.739**
1200	6 (30.00)	9.59 [7.43 – 10.51]	
1600	10 (50.00)	12.17 [8.05 – 22.52]	
2000	3 (15.00)	9.64 [8.30 – 11.26]	
2400	1 (5.00)	MD	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümü yapılmadan önceki son 2 gün içinde uygulanmış teikoplanin dozu (mg)			0.610**
0	1 (5.00)	MD	
400	3 (15.00)	10.50 [9.59 – 12.94]	
800	16 (80.00)	10.17 [7.51 – 14.72]	
Hastanın teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük serum albümin değeri (g/dL)			0.384*
≤2.5	12 (60.00)	10.51 [6.74 – 13.69]	
>2.5	8 (40.00)	9.74 [8.92 – 23.33]	
Hastanın teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük tahmini CrCl*** değeri (mL/dk)			0.188**
<30	5 (25.00)	10.51 [10.50 – 24.13]	
30-60	1 (5.00)	MD	
>60	14 (70.00)	9.74 [8.05 – 14.50]	

* Mann-Whitney U testi

** Kruskal-Wallis H testi

*** Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmıştır.

MD: Mevcut değil, grupta bir hasta yer aldığı için medyan [CAA] hesaplanamamıştır.

Hedef teikoplanin çukur düzeyine erişen ve erişmeyen hasta grupları arasında çeşitli faktörlerin dağılımı araştırılmıştır ve sonuçlar Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Hedef teikoplanin düzeyine ulaşan ve ulaşmayan hasta grupları arasında çeşitli faktörlerin dağılımı

Faktör	Hedef teikoplanin düzeyine ulaşan grup, n (%)	Hedef teikoplanin düzeyine ulaşmayan grup, n (%)	<i>p</i> *
Mekanik ventilasyon destek durumu			0.350
Alan	8	5	
Almayan	2	5	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük parenteral nütrisyon uygulanma durumu			1.000
Uygulananlar	2	2	
Uygulanmayanlar	8	8	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük sedasyon uygulanma durumu			1.000
Uygulananlar	2	2	
Uygulanmayanlar	8	8	
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük uygulanan norepinefrin dozu ($\mu\text{g/kg/dk}$)			0.582
≥ 0.1	3	1	
< 0.1	7	9	
Yatış nedeni			1.000
Cerrahi	5	6	
Medikal	5	4	
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)			1.000
≥ 30 olanlar	2	3	
< 30 olanlar	8	7	
*Fisher'in exact testi			

Teikoplanin çukur düzeyi ile çeşitli faktörler arasındaki korelasyon da araştırılmıştır ve sonuçlar Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Teikoplanin çukur düzeyi ve çeşitli faktörler arasındaki korelasyon

Faktör	Korelasyon Katsayısı	<i>p</i> *
Teikoplanin tedavisinin başlandığı gün	-0.086	0.719
Hastanın vücut ağırlığı	-0.277	0.237
Yatıştaki APACHE II skoru	-0.018	0.940
Yatıştaki GCS	0.187	0.431
Yatıştaki SOFA skoru	0.127	0.594
Vücut ağırlığı başına düşen teikoplanin dozu	0.277	0.237
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı güne kadar uygulanmış toplam teikoplanin dozu	0.118	0.621
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümü yapılmadan son 2 gün içinde uygulanmış teikoplanin dozu	0.065	0.786
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük serum albümin düzeyi	0.127	0.594
Hastanın teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük tahmini CrCl değeri	-0.041	0.865
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük sıvı dengesi	0.171	0.472
Teikoplanin çukur düzeyi ölçümünün yapıldığı günlük norepinefrin dozu	0.356	0.123
*Spearman korelasyon testi		

5. TARTIŞMA

Antimikrobiyal tedavinin yeterliliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesinde TDM'nin kullanılması birçok literatür çalışmasında önerilen bir yaklaşımdır. Antimikrobiyal tedavinin hem etkinliğini en üst düzeye çıkarmak hem de toksisitesini en aza indirmek için TDM faydalı olabilir. Bu tez çalışmasında hastalara ilk 3 doz 12'şer saat arayla 400 mg'lık yükleme dozu uygulanmış ve tedavinin 4. gününde teikoplanin çukur düzeyi ölçülmüştür. Hastalara uygulanan birim teikoplanin dozu MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde teikoplanin için literatürde genel kabul görmüş 6 mg/kg'dan daha düşük (5.52 [4.51-6.04] mg/kg) olmasına rağmen hastaların %50.00'sinde hedef teikoplanin düzeyine (10 mg/L) ulaşıldığı gözlenmiştir.

Literatürde pek çok farklı dozlama rejimi denenmiş ve farklı hedef teikoplanin çukur düzeylerine erişen hastaların oranı incelenmiştir. Aradaki bu farklılıkların hastaların demografik verilerinden böbrek fonksiyonlarına kadar bir dizi faktörden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Zira Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 400 mg'lık birim teikoplanin dozunun uygulandığı hasta grubunun CrCl'si 93 [26.75-146.25] mL/dk ve çukur düzeyi 10 mg/L'yi aşan hasta oranı %28.6 olarak bildirilmiştir (119). Bu tez çalışmasında 400 mg'lık birim teikoplanin dozu uygulanmış ve hastaların CrCl'si 73.21 [30.39-126.09] mL/dk olarak bulunmuşken; çukur düzeyi 10 mg/L'yi aşan hasta oranı %50.0 olarak saptanmıştır. Teikoplanin başlıca böbreklerden itrah edildiği için böbrek yetmezliği durumunda vücutta birikerek daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bizim tez çalışmamızda hedef teikoplanin çukur düzeyine ulaşan hasta oranının Li ve arkadaşlarınınkinden daha yüksek çıkmasının bir nedeni hasta grubumuzun böbrek fonksiyonunun daha zayıf olması olabilir. Bu da bizim tez çalışmamızda 6 mg/kg'dan daha düşük birim teikoplanin dozu uygulanmış olsa da hastaların yarısında hedef düzeye nasıl eriştiğimizi açıklar niteliktedir.

Bu tez çalışmasında teikoplanin tedavisi öncesi ve sonrası dönemde hepatotoksisite görülme oranı istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ($p=0.289$). Literatürde de teikoplanin tedavisiyle birlikte hepatotoksisite görülme sıklığını araştıran çalışmalar mevcuttur. Byrne ve arkadaşlarının 2017 yılında hematolojik malignitesi olan 30 hastada yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamıza paralel olarak teikoplanin tedavisinin hepatotoksisiteye neden olduğu gösterilememiştir (120). Kato ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı retrospektif bir çalışmaya göre 42 hasta aldıkları teikoplanin dozuna göre 3 gruba ayrılmış (grup 1 n= 5: iki gün boyunca yaklaşık

40 mg/kg, grup 2 n=19: iki gün boyunca yaklaşık 35 mg/kg, grup 3 n=18: iki gün boyunca yaklaşık 30 mg/kg) ve gruplar arası hepatotoksisite görülme oranları karşılaştırılmıştır (118). Grup 1’de hastaların %20’sinde, grup 2’de hastaların %21.1’inde ve grup 3’te hastaların %16.7’sinde hepatotoksisite gözlenmiştir ancak gruplar arası istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır ($p=0.48$). Nakamura ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada MRSA enfeksiyonu olan 106 hastaya ilk 4 doz 12’şer saat arayla 12 mg/kg olarak uygulanmış ve 48 saatlik yükleme dozunu takiben teikoplanin idame dozları TDM’ne göre belirlenmiş olup bu çalışmanın sonuçlarına göre hepatotoksisite insidansı üzerine etkisi olan maksimum serum teikoplanin düzeyi kesim noktasının 28.0 mg/L olduğu bulunmuştur (93). Ancak bu tez çalışmasında hastaların plazma teikoplanin tepe düzeyleri incelenmemiş olup bu durum bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda teikoplanin tedavisi öncesi ve sonrası dönemde serum kreatinin değerinin normal sınırın üst sınırını aşan hasta oranı istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir ($p=0.625$). Ueda ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada hastalar teikoplanin çukur düzeylerine göre 4 gruba ayrılmış ve nefrotoksisite görülen hasta oranları incelenmiştir (92). Çukur düzeyi 10 mg/L’den küçük ve 30 mg/L’den büyük olan gruplarda hastaların hiçbirinde nefrotoksisite görülmezken çukur düzeyi 10-15 mg/L arasında olan grupta hastaların %1.6’sında, çukur düzeyi 15-30 mg/L arasında olan grupta hastaların %3.2’sinde nefrotoksisite görülmüştür ve gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gösterilmiştir (92). Sonuçlar değerlendirilirken bu tez çalışmasındaki nispeten küçük olan örneklem genişliği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda teikoplanin tedavisi ile birlikte trombositopeni görülen hasta oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.375$). Elajez ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yayımlanmış bir çalışmada teikoplanin alan 482 hasta retrospektif olarak taranmış ve teikoplanin tedavisi-indüklü trombositopeni gelişme durumu Naranjo ölçeğine göre değerlendirilmiş ve oranının %4.6 olduğu bulunmuştur (121). Matthews ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanmış bir çalışmada ise 400 mg’lık ve 600 mg’lık teikoplanin uygulanan hasta grupları arasında trombositopeni görülme durumu açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir ($p>0.05$) (122). Roberts ve arkadaşları total teikoplanin konsantrasyonunun 40 mg/L’yi aşması durumunun trombositopeni ile ilişkili olabileceğinden bahsetmişlerdir (123). Bizim çalışmamızda ise

hastaların hiçbirinde total teikoplanin çukur düzeyi 40 mg/L'yi aşmamıştır. Teikoplanin-indüklü advers etkilerin teikoplanin çukur düzeyleri ile ilişkilendirilmesi için daha geniş çaptaki örneklem genişliğine ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışması kapsamında teikoplanin tedavisinin 4. günündeki total plazma düzeyi ile çeşitli faktörler arasındaki ilişki test edilmiş olup hiçbirinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Nakano ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayımlanmış bir çalışmada 133 hasta sistemik enflamatuvar yanıt sendromu skorlarına göre gruplara ayrılmış ve her bir grup içinde başlangıç teikoplanin yükleme dozu ile plazma çukur düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($p<0.01$) (124). Sato ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayımlanmış bir çalışmada ise 41 hastada ilk 3 gün boyunca hastalara uygulanan toplam teikoplanin dozunun hastaların vücut ağırlığına oranı ile teikoplanin çukur düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (125). Hu ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı bir çalışmada hematolojik malignitesi olan febril nütropeni hastalarında plazma teikoplanin çukur düzeyini etkileyen faktörler incelenmiş olup ilk 3 gün boyunca verilen ortalama teikoplanin başlangıç dozu, serum albümin düzeyi, vücut ağırlığı ve kreatinin klirensi parametrelerinden kreatinin klirensinin ($p=0.024$) plazma teikoplanin çukur düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediği; ancak, serum albümin düzeyinin ($p=0.478$) ve hastanın vücut ağırlığının ($p=0.854$) total plazma teikoplanin çukur düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varmışlar (112). Söz konusu tez çalışmasında teikoplanin çukur düzeyi ile çeşitli faktörler arasında ilişki kurabilmek için daha fazla katılımcının yer aldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların teikoplanin tedavisinin 4. günündeki serum kreatinin değerlerinden yola çıkarak Cockcroft-Gault formülüyle hastaların tahmini CrCl değerleri hesaplanmış ve hastalar tahmini CrCl değeri 30'un altında olanlar, 30-60 arasında olanlar ve 60 ve üzeri olanlar olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmış ve gruplar arası teikoplanin çukur düzeylerinin dağılımı incelenmiştir. Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda gruplar arası plazma teikoplanin çukur düzeyinin değişiklik göstermediği görülmüştür ($p=0.188$). Bunun nedeni hastaların teikoplanin idame tedavi dozlarının böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmış olmasıyla açıklanabilir. Hastalara uygulanan teikoplanin idame dozları böbrek fonksiyonlarına göre belirlenerek kan ilaç düzeylerinin gruplar arası homojen olması sağlanmıştır.

Çalışmamızda vücut kitle indeksi 30'un üstünde ve altında olanlar ($p=1.000$), cerrahi nedenle yatışı yapılanlar ile medikal nedenle yatışı yapılanlar ($p=1.000$), mekanik ventilasyon desteği alanlar ile almayanlar ($p=0.350$), parenteral nütrisyon uygulananlar ile uygulanmayanlar ($p=1.000$) arasında teikoplanin plazma çukur düzeylerinin dağılımı incelenmiş ve hiçbirinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Ueda ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı bir çalışmada ilk teikoplanin çukur düzeyinin en az 20 mg/L veya üzerinde olması üzerine bir dizi değişkenin etkisi incelenmiş ve bunlardan vücut kitle indeksinin 25 veya üzeri olması ($p=0.008$), son 28 gün içinde cerrahi operasyon geçirme durumu ($p=0.001$), ve parenteral nütrisyon uygulamasının ($p=0.022$) ilk teikoplanin çukur düzeyinin en az 20 mg/L veya üzerinde olmasıyla istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilişkilendirilmişken; ventilatör kullanımının ($p=0.316$) etkisinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gösterilmiştir (13).

Bu tez çalışmasında hastaların tedavi başlangıcına ve tedavi sonuna ait SOFA skorlarında teikoplanin tedavisiyle anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p=0.827$). SOFA hastaların organ yetmezlik derecesinin gösterilmesinde kullanılan bir skrolama sistemidir (126). Organ yetmezliği sepsis gibi ağır enfeksiyondan kaynaklanabilir (127). Bu tez çalışmasına dahil edilmiş hastalarda çoğunlukla eşzamanlı olarak polimikrobiyal enfeksiyon görülmüştür; dolayısıyla bu durum, tek başına teikoplanin tedavisinin hastaların organ yetmezlik derecelerinde ne derece düşüş yaptığının görülmesini gizlemiş olabilir.

Bu tez çalışmasında hastaların teikoplanin tedavi başlangıcı ve tedavi sonundaki ALT ($p=0.117$), AST ($p=0.156$), serum kreatinin ($p=0.931$) ve platelet ($p=0.478$) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Teikoplanin indüklü hepatotoksisite, nefrotoksisite veya trombositopeni gibi advers ilaç olaylarını incelemek için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu tez çalışmasında hastaların teikoplanin tedavi başlangıcı ve tedavi sonundaki CRP ($p=0.398$), PCT ($p=0.601$) ve lökosit ($p=0.204$) değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PCT ve lökositlerde anlamlı bir düşüşün olmaması yine hastalarda eşzamanlı polimikrobiyal enfeksiyon görülmesiyle açıklanabilir. CRP'nin yükselmesinin birçok nedeni olup bunlar akut ve kronik durumları kapsar ve etiyolojik olarak enfeksiyöz ya da non-enfeksiyöz (ör. travma, romatolojik hastalıklar) olabilir (128).

Bu tez çalışmasında hastaların teikoplanin tedavi başlangıcı ve tedavi sonundaki eritrosit ($p=0.025$), hemoglobin ($p=0.021$) ve hematokrit ($p=0.011$) değerleri arasında anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Yoğun bakımda hastalar birçok nedene bağlı olarak anemik hale gelebilmektedirler. Yapılan literatür araştırmasında teikoplanin ile bu parametreler arasında bir ilişki kurulamamıştır. Konu hakkında daha kesin çıkarımlar yapabilmek için çok daha geniş sayıda katılımcının yer aldığı ve özellikle bu konunun incelendiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nakamura ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımladığı 106 hastayı içeren bir çalışmada hastalar böbrek fonksiyonlarına göre 4 gruba ayrılmış (grup 1 ($n=50$): renal replasman tedavisi almayıp CrCl değeri 50 mL/dk/m^2 'den büyük olanlar, grup 2 ($n=20$): replasman tedavisi almayıp CrCl değeri 50 mL/dk/m^2 veya daha az olanlar, grup 3 ($n=19$): sürekli renal replasman tedavisi alanlar, grup 4 ($n=17$): aralıklı renal replasman tedavisi alanlar) ve grupların teikoplanin tedavisinin ilk günü ile dördüncü günü arasında lökosit ve CRP düzeylerindeki değişim, tedavinin ilk günü ile yedinci günü arasında ise SOFA skorunun değişimi incelenmiş ve sonuçlara göre lökosit ve CRP değerleri grup 1, grup 2 ve grup 3'te anlamlı bir düşüş sergilerken ($p<0.05$) grup 4'te anlamlı bir düşüş elde edilmediği ($p>0.05$), SOFA skorunda ise grupların tümünde anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$) (93).

Kato ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımladığı bir çalışmada teikoplanin tedavisinin 3. gününde kan çukur düzeyi izlemi yapılan toplam 42 hasta analiz edilmiş ve hastalar aldıkları teikoplanin dozlarına göre üç gruba ayrılmış (grup 1 ($n=5$): 2 gün boyunca yaklaşık 40 mg/kg teikoplanin uygulanan, grup 2 ($n=19$): 2 gün boyunca yaklaşık 35 mg/kg teikoplanin uygulanan, grup 3 ($n=18$): iki gün boyunca yaklaşık 30 mg/kg teikoplanin uygulanan) ve hastaların CRP düzeylerindeki değişim incelenmiştir (118). Grup 1 ve grup 2'de teikoplanin tedavisi başladıktan 4-7 gün sonrasında hastaların CRP düzeylerinin grup 3'teki hastalara göre anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir ($p<0.05$) (118). Yine aynı çalışmada hastaların serum kreatinin, ALT ve AST düzeylerindeki değişim de incelenmiş ve teikoplanin tedavi öncesi ve sonrası arasında grup içinde serum kreatinin düzeyinde anlamlı bir değişim görülmezken; grup 3'te AST ($p=0.03$) ve ALT ($p=0.05$) değerlerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (118).

Bu çalışmanın birkaç kısıtlı yönü bulunmaktadır. Çalışmaya başlarken yapılan güç analiziyle planlanmış hasta sayısına ulaşamamıştır, dolayısıyla istatistiksel testlerin

sonuçları gerçekte var olan bir farkı ortaya koyacak güçte olmayabilir. Ayrıca bu çalışmada teikoplanin ile klinik ve mikrobiyolojik tedavi başarısı ve teikoplanin çukur düzeyi ile olan ilişkisi incelenmemiştir. Renal replasman tedavisi gibi ekstrakorporeal tedavilerin teikoplanin çukur düzeyini nasıl etkilediğini ortaya koyacak sayıda uygun hasta bulunmadığından bu konuda yeterli bir kanıt sunamamaktadır. Çalışmanın güçlü yönleri ise bildiğimiz kadarıyla Türkiye’de teikoplanin ile ilgili yapılmış ilk TDM çalışması olması ve plazma çukur düzeyinin tayininde LC/MS-MS gibi hassas bir metodun kullanılmasıyla sonuçların yeterince hassas olarak tayin edilmiş olmasıdır. Ayrıca ülkemizde yapılacak daha sonraki TDM çalışmalarına da rehberlik edebilecek nitelikte olduğu düşüncesindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesindeki duraklama dönemi de göz önüne alındığında var olan antimikrobiyallerin akılcı kullanımı bu ilaçlardan uzun vadede elde edeceğimiz faydayı artıracaktır.
- TDM bireyselleştirilmiş dozlama imkânı sağlayarak hastada terapötik etkiden emin olmamız konusunda bize yardımcı olabilir.
- Özellikle yoğun bakımdaki gibi kritik hasta popülasyonlarında antimikrobiyal ilaçlar yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu gibi popülasyonlarda TDM'nin kullanımı yaygınlaştırılarak antimikrobiyal ilaçlara olan direnç gelişimi ve ilaçtan elde edilecek yarar optimize edilmiş olur.
- Teikoplanin karakteristiği itibarıyla yoğun bakım popülasyonunda konvansiyonel dozlamayla hastaların büyük bir kısmında hedef düzeye erişilemediği literatürde pek çok kez gösterilmiştir. Ancak söz konusu tez çalışmasında 6 mg/kg'dan düşük doz teikoplanin uygulanmış olsa da hastaların önemli bir çoğunluğunda hedef düzeye ulaşılmıştır ve bunun nedeninin hastaların böbrek fonksiyonları olduğu düşünülmektedir.
- Teikoplanin-indüklü advers etkilerin de kan düzeyiyle ilişkilendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Yoğun bakım ortamında teikoplaninin hedef düzeye erişmede etkisi olması beklenen risk faktörlerinin daha büyük hasta popülasyonu ile yapılacak daha sonraki çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.
- Renal replasman tedavisi gibi ekstrakorporeal tedavilerin uygulandığı durumlarda teikoplaninin nasıl bir konsantrasyon-zaman profili çizdiği de yine araştırılmaya değer diğer alanlardan birisidir.

KAYNAKLAR

1. Nii-Trebi NI. Emerging and Neglected Infectious Diseases: Insights, Advances, and Challenges. *BioMed Research International*. 2017;2017:5245021.
2. Taheri Y, Joković N, Vitorović J, Grundmann O, Maroyi A, Calina D. The Burden of the Serious and Difficult-to-Treat Infections and a New Antibiotic Available: Cefiderocol. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11.
3. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century. *JAMA*. 1999;281(1):61-6.
4. Control of infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(29):621-9.
5. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ, et al. Trends in Infectious Diseases Mortality in the United States. *JAMA*. 1996;275(3):189-93.
6. Frank CG, Bengoechea JA. Functional genomics to identify therapeutic prophylactic targets. *Environmental Microbiology Reports*. 2010;2(2):219-27.
7. Alp E, Damani N. Healthcare-associated infections in Intensive Care Units: epidemiology and infection control in low-to-middle income countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2015;9(10):1040-5.
8. Scheffler RJ, Colmer S, Tynan H, Demain AL, Gullo VP. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2013;97(3):969-78.
9. Prescott JF. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Veterinary Microbiology*. 2014;171(3):273-8.
10. Davies J. Where Have all the Antibiotics Gone? *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2006;17(5):287-90.
11. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015;21(5):319-29.
12. Abdul-Aziz M, Lipman J, Mouton J, Hope W, Roberts J. Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;36(01):136-53.
13. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al. Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20 mug/mL using a regimen of 12 mg/kg for five doses within the initial 3 days. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):50.
14. Byrne CJ, Egan S, Fennell JP, O'Byrne P, Enright H, Deasy E, et al. Teicoplanin use in adult patients with haematological malignancy: Exploring relationships between dose, trough concentrations, efficacy and nephrotoxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46(4):406-12.
15. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Treasure Island (FL). 2023 January [cited 06/13/2023]. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing, [cited 06/13/2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441857/>.
16. Boev C, Kiss E. Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(1):51-65.
17. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):141-73.

18. Novosad SA, Fike L, Dudeck MA, Allen-Bridson K, Edwards JR, Edens C, et al. Pathogens causing central-line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals-United States, 2011-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(3):313-9.
19. Flores-Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019;25(3):228-40.
20. Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surg Clin North Am.* 2014;94(6):1245-64.
21. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(11):853-8.
22. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-208.
23. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for *Clostridium difficile* infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health.* 2017;7(1):010417.
24. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227139.
25. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
26. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111.
27. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51; quiz 59.
28. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(4):421-9.
29. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S99-106.
30. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227-42.
31. Khaertynov KS, Boichuk S, Khaiboullina S, Anokhin V, Andreeva A, Lombardi V, et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. *Journal of immunology research.* 2017;2017.
32. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58(8):1072-83.
33. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Critical Care Clinics.* 2011;27(1):19-34.

34. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29(2):385-91.
35. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(4):472-8.
36. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;77:3-11.
37. van der Poll T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(3):165-74.
38. Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma*. 1994;36(4):477-81.
39. Nuytinck HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris JA. Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg*. 1988;123(12):1519-24.
40. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Cross SE, Lipman J. A novel way to investigate the effects of plasma exchange on antibiotic levels: use of microdialysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(3):240-4.
41. Conil JM, Georges B, Lavit M, Laguerre J, Samii K, Houin G, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(1):27-35.
42. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1528-34.
43. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(1):121-8.
44. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471-7.
45. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med*. 2002;28(12):1804-9.
46. Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2005;31(3):454-62.
47. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*. 2019;19(1):7-13.
48. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012;141(5):1327-36.
49. Uetrecht JP, Trager W. Drug metabolism: chemical and enzymatic aspects: Crc Press; 2007.
50. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450--mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-45.
51. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006;22(2):255-71, vi.
52. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):25-56.
53. Ambrose PG, Bhavnani SM, Grosse EJE, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-

- associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clinical infectious diseases*. 2010;51(Supplement_1):S103-S10.
54. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2(4):289-300.
 55. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(3):623-9.
 56. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clinical pharmacokinetics*. 2001;40:169-87.
 57. Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers: studies with fluoroquinolones in patients. *American journal of health-system pharmacy*. 1999;56(suppl_3):S21-S4.
 58. Burgess D, Frei C, Lewis I J, Fiebelkorn K, Jorgensen J. The contribution of pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling with Monte Carlo simulation to the development of susceptibility breakpoints for *Neisseria meningitidis*. *Clinical microbiology and infection*. 2007;13(1):33-9.
 59. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43:925-42.
 60. Brink A, Richards G, Cummins R, Lambson J, group GUTSIs. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(5):455-8.
 61. Greenberg RN, Benes CA. Time-kill studies with oxacillin, vancomycin, and teicoplanin versus *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161(5):1036-7.
 62. Safdar N, Andes D, Craig W. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):63-8.
 63. Meagher A, Passarell J, Cirincione B, Van Wart S, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(6):1939-45.
 64. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, Watanabe E, Yokoyama Y, Ikawa K, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;44(3):242-7.
 65. Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin—back to basic PK/PD. *Current opinion in pharmacology*. 2011;11(5):464-9.
 66. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MAT, Halai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *The Journal of Antibiotics*. 2014;67(9):631-44.
 67. Gillam E, Copp J, Ackerley D. *Methods in Molecular Biology. Directed Evolution Library Creation: Methods and Protocols*. 2014;1179.
 68. Venugopal AA, Johnson S. Current state of *Clostridium difficile* treatment options. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(suppl_2):S71-S6.
 69. Groesen Ev, Innocenti P, Martin NI. Recent Advances in the Development of Semisynthetic Glycopeptide Antibiotics: 2014–2022. *Acs Infectious Diseases*. 2022.
 70. Sørum H, Sunde M. Resistance to Antibiotics in the Normal Flora of Animals. *Veterinary Research*. 2001.
 71. Philip J, Schenck J, Hargie M. Ristocetins A and B, two new antibiotics; isolation and properties. *Antibiotics Annual*. 1956:699-705.

72. Jenkins C, Meyer D, Dreyfus M, Larreu MJ. Willebrand factor and ristocetin I. Mechanism of ristocetin-induced platelet aggregation. *British Journal of Haematology*. 1974;28(4):561-78.
73. Howard MA, Firkin B. Ristocetin-a new tool in the investigation of platelet aggregation. *Thrombosis and haemostasis*. 1971;26(05):362-9.
74. Jawetz E. Polymyxins, colistin, bacitracin, ristocetin and vancomycin. *Pediatric Clinics of North America*. 1968;15(1):85-94.
75. Vimberg V. Teicoplanin—A New Use for an Old Drug in the COVID-19 Era? *Pharmaceuticals*. 2021;14(12):1227.
76. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. 2839 p.
77. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10(2):143-52.
78. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(10):4069-79.
79. Choi J-s, Yoon SH, Park HJ, Lee S-Y, Kim Y-J. Optimal Use and Need for Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin in Children: A Systematic Review. *J Korean Med Sci*. 2023;38(7).
80. Spencer RC, Goering R. A critical review of the in-vitro activity of teicoplanin. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1995;5(3):169-77.
81. Parenti F, Schito GC, Courvalin P. Teicoplanin Chemistry and Microbiology. *Journal of Chemotherapy*. 2000;12(sup5):5-14.
82. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1 [Internet]. 2023. Available from: <http://www.eucast.org>.
83. CLSI M100-ED32:2022 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition.
84. Carver PL, Nightingale CH, Quintiliani R, Sweeney K, Stevens RC, Maderazo E. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose teicoplanin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989;33(1):82-6.
85. Zhao W, Zhang D, Storme T, Baruchel A, Declèves X, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(5):1197-207.
86. Wilson A, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *International journal of antimicrobial agents*. 1994;4:1-30.
87. Wilson APR. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clinical pharmacokinetics*. 2000;39:167-83.
88. Choi J-s, Yoon SH, Park HJ, Lee S-Y, Kim Y-J. Optimal Use and Need for Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin in Children: A Systematic Review. *Journal of Korean Medical Science*. 2023;38(7).
89. Outman W, Nightingale C, Sweeney K, Quintiliani R. Teicoplanin pharmacokinetics in healthy volunteers after administration of intravenous loading and maintenance doses. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990;34(11):2114-7.
90. Ramos-Martín V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al. Population Pharmacokinetics of Teicoplanin in Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(11):6920-7.

91. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51(4):971-5.
92. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Wada Y, Komatsu M, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014;20(1):43-7.
93. Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015;21(6):449-55.
94. Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(4):869-79.
95. Davey PG, Williams AH. Teicoplanin monotherapy of serious infections caused by gram-positive bacteria: a re-evaluation of patients with endocarditis or *Staphylococcus aureus* bacteraemia from a European open trial. *J Antimicrob Chemother*. 1991;27 Suppl B:43-50.
96. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):423-30.
97. Ramos-Martín V, Paulus S, Siner S, Scott E, Padmore K, Newland P, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6920-7.
98. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110.
99. Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, Moral R. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44(3):407-9.
100. Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega JJ. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(6):494-8.
101. Traina GL, Bonati M. Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1984;12(2):119-28.
102. Hanai Y, Takahashi Y, Niwa T, Mayumi T, Hamada Y, Kimura T, et al. Optimal trough concentration of teicoplanin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(3):622-32.
103. Byrne CJ, Parton T, McWhinney B, Fennell JP, O'Byrne P, Deasy E, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound teicoplanin concentrations and dosing simulations in patients with haematological malignancy. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(4):995-1003.
104. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Yamada K, et al. Enhanced loading dose of teicoplanin for three days is required to achieve a target trough concentration of 20 µg/mL in patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration with a low flow rate. *J Infect Chemother*. 2022;28(2):232-7.
105. Lim SK, Lee SA, Kim CW, Kang E, Choi YH, Park I. High variability of teicoplanin concentration in patients with continuous venovenous hemodiafiltration. *Hemodial Int*. 2019;23(1):69-76.

106. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5804-12.
107. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, Kameue T, Ishitani T, Hirano T, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in critically ill patients undergoing continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):2094-5.
108. Pea F, Brollo L, Lugano M, Dal Pos L, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring-guided high teicoplanin dosage regimen required to treat a hypoalbuminemic renal transplant patient undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Ther Drug Monit*. 2001;23(5):587-8.
109. Wolter K, Claus M, Wagner K, Fritschka E. Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol*. 1994;42(6):389-97.
110. Bellmann R, Falkensammer G, Seger C, Weiler S, Kountchev J, Joannidis M. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill patients on continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(4):243-9.
111. Arslan AK, Yaşar Ş, Çolak C, Yoloğlu S. WSSPAS: an interactive web application for sample size and power analysis with R using shiny. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik*. 2018;10(3):224-46.
112. Hu S, Wang T, You H, Wei S, Song H, Zhang T, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin in Haematological Malignancy Patients with Febrile Neutropenia and Optimizing Dosage Regimens. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(5):594-601.
113. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*. 2013;37(7):452-74.
114. Wang JT, Liao HI, Wu Lin FL, Chang SC. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012;110(5):416-20.
115. Matsumoto K, Kanazawa N, Watanabe E, Yokoyama Y, Fukamizu T, Shimodozono Y, et al. Development of initial loading procedure for teicoplanin in critically ill patients with severe infections. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(6):1024-6.
116. Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):775-9.
117. Ahn B-J, Yim D-S, Lee D-G, Kwon J-C, Kim S-H, Choi S-M. Teicoplanin dosing strategy for treatment of *Staphylococcus aureus* in Korean patients with neutropenic fever. *Yonsei medical journal*. 2011;52(4):616-23.
118. Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 mug/mL serum trough concentration. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(5):308-13.
119. Li H, Gao L, Zhou L, Wang Y, Li Q, Wang J, et al. Optimal teicoplanin loading regimen to rapidly achieve target trough plasma concentration in critically ill patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020;126(3):277-88.
120. Byrne CJ, Roberts JA, McWhinney B, Fennell JP, O'Byrne P, Deasy E, et al. Variability in Trough Total and Unbound Teicoplanin Concentrations and Achievement

- of Therapeutic Drug Monitoring Targets in Adult Patients with Hematological Malignancy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(6):e02466-16.
121. Elajez R, Abdallah I, Bakdach D, Shaat E, Osman E, Baraka M, et al. Thrombocytopenia Associated With Teicoplanin Use: A Retrospective Observational Study. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(11):1231-6.
122. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect*. 2014;68(1):43-9.
123. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;43(5):423-30.
124. Nakano T, Nakamura Y, Takata T, Irie K, Sano K, Imakyure O, et al. Change of teicoplanin loading dose requirement for incremental increases of systemic inflammatory response syndrome score in the setting of sepsis. *Int J Clin Phar*. 2016;38(4):908-14.
125. Sato Y, Tokimatsu I, Suzuki Y, Itoh H, Hiramatsu K, Kadota J. Significance of High Trough Concentration of Teicoplanin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Chemotherapy*. 2014;60(4):274-8.
126. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*. 2019;23(1):374.
127. Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Critical care clinics*. 2018;34(1):63-80.
128. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C reactive protein. 2017.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL İZNİ



EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Öğr. Gör. Dr. Zeynep Ülkü GÜN tarafından yürütülen “**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Teikoplaninin Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi**” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacak olup, hiçbir hak kaybına uğramadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlsa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahsa verilmeyecektir.** Sizlerden biyolojik materyaller (kan, idrar, doku vs.) alındığı takdirde materyallerin neler olduğunu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) verilecektir. Hazırlamış olduğumuz Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

18 yaşının altındaki katılımcı/gönüllülerin, velayet veya vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

1. Araştırmanın açık adı: **Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Teikoplaninin Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi**
2. Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı? **Evet**
3. Araştırmanın amacı nedir? **Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisinde yatmakta olan ve teikoplanin tedavisi alan hastalarda çeşitli faktörlere (hastanın böbrek fonksiyonu, hipoalbuminemi, SOFA skoru) bağlı olarak teikoplaninin kan çukur düzeyindeki değişimleri ortaya koymak**
4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir? **4 gün**

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (DEVAMI)

5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir? **30**
6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir? **İntravenöz teikoplanin tedavisi**
7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı? **Hayır**
8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız: **Teikoplanin tedavisinin 4. gününde ilaç uygulamasından 30 dakika önce kan ilaç düzeyini incelemek üzere hastadan bir tüp kan alınacaktır.**
9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız: **Kan ilaç düzeyi LC/MS-MS yöntemi ile tayin edilecektir.**
10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız: **Yok**
11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi? **Evet**
12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız: **Yok**
13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar..... tarafından karşılanacaktır. **Yoktur**
14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler tarafından karşılanacaktır **Yoktur**
15. Gönüllülerin sorumlulukları nelerdir, yazılı olarak listeyelerek gönüllüye imzalatmış mı? **Bir tüp kan vermek. Evet**

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma katıldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (DEVAMI)**ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI**

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve çocuğuma anlayacağı şekilde açıkladım. Çocuğumun araştırmadan istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum. Çocuğumun Anne/ Baba veya yasal vasi (kanuni temsilci) olarak araştırmaya gönüllü olarak katılmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

VELİ/ VASİ (Varsa)		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU (DEVAMI)

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
<i>ADI-SOYADI ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		



EK-3. HASTA KAYIT FORMU

Hastanın			
Adı Soyadı:	Yaşı (yıl):	Cinsiyeti: Erkek ☐ Kadın ☐	Komorbiditeleri:
Tahmini boyu (cm):	Tahmini kilosu (kg):	Dosya No:	
Yatış Tarihi:	Tanısı:		
TEIC aldığı tarih:	Yatışının kaçınıcı gününde TEIC başladı?		
Başvuru: ☐ Medikal ☐ Cerrahi	Geliş Şekli: ☐ Acilden ☐ Nakil ☐ Devir		
Çıkış Tarihi:	Çıkış Şekli ☐ Taburcu ☐ Exitus ☐ Nakil		

Skorlamalar TEIC Tedavi Günü	APACHE-II	GCS			SOFA
		E	M	V	
Yatış Günü					
1. Gün	-				-
2. Gün					
3. Gün					
4. Gün					
5. Gün					
Tedavi sonu					

TEIC başlanma nedeni				
Ampirik ☐	Definitif ☐ - Odak:			
	Varsa Kültür:			
	Barkod:	İstem Tarihi:	Sonuç:	TEIC Duyarlılığı: Duyarlı ☐ Dirençli ☐ Geçerli değil ☐
	Varsa Kültür:			
	Barkod:	İstem Tarihi:	Sonuç:	TEIC Duyarlılığı: Duyarlı ☐ Dirençli ☐ Geçerli değil ☐

EK-3. HASTA KAYIT FORMU (DEVAMI)

İşlem	Uygulama Tarihi ve Saati – Numune No	Uygulama Durumu
TEIC tedavisinin 4. gününde 5. dozdan hemen önce çukur düzey ölçümü için 1 tüp kan alımı		☐
Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Alındı Mı?		☐

Tetkik	Parametre	Referans Aralığı	İlk TEIC dozu alınmadan son 24 saat içindeki değer (1)	TEIC tedavisinin 4. günündeki değer (2)	TEIC tedavisinin sonundaki değer (3)
Biyokimya	SCr	0,72-1,25 mg/dL			
Barkod1: İstem Tarihi1:	ALT	0-55 IU/L			
	AST	5-34 IU/L			
	Albümin	3,5-5 g/dL			
Barkod2: İstem Tarihi2:	Na	136-145 mmol/L			
Barkod3: İstem Tarihi3:	K	3,5-5,1 mmol/L			
Hemogram	WBC	4,3-10,3 x 10 ³ /µL			
Barkod1: İstem Tarihi1:	NE#	2,1-6,1 x 10 ³ /µL			
Barkod2: İstem Tarihi2:	RBC	4,38-5,77 x 10 ⁶ /µL			
	HGB	13,6-17,2 g/dL			
Barkod3: İstem Tarihi3:	HCT	39,5-50,3 %			
	MCV	80,7-95,5 fL			
	PLT	156-373 x 10 ³ /µL			
Hormon					
Barkod1: İstem Tarihi1:					
Barkod2: İstem Tarihi2:	PCT	0-0,5 ng/mL			
Barkod3: İstem Tarihi3:					

EK-3. HASTA KAYIT FORMU (DEVAMI)

Seroloji					
Barkod1: İstem Tarihi1:					
Barkod2: İstem Tarihi2:	CRP	0-0,351 mg/dL			
Barkod3: İstem Tarihi3:					

TEIC Doz Takip Çizelgesi							
Doz	Müstahzar	Doz	Uygulama Süresi	Uygulama Tarihi ve Saati	Uygulanma Durumu	TEIC Tedavisinin Kaçınıcı Günü	YBÜ Yatışının Kaçınıcı Günü
1. Doz					☐	1. Gün	
2. Doz					☐	1. Gün	
3. Doz					☐	2. Gün	
4. Doz					☐	3. Gün	
5. Doz					☐	4. Gün	
6. Doz					☐	5. Gün	
7. Doz					☐	6. Gün	
8. Doz					☐	7. Gün	
9. Doz					☐	8. Gün	
10. Doz					☐	9. Gün	
11. Doz					☐	10. Gün	

Klinik Takip Çizelgesi												
TEIC Tedavi Günü	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		Nabız (atım/dakika)		Vücut Sıcaklığı (°C)		O ₂ Saturasyonu (%)		Günlük Sıvı Dengesi (mL)	Mekanik Ventilasyon Durumu
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max		
0. Gün												☐
1. Gün												☐
2. Gün												☐
3. Gün												☐

EK-3. HASTA KAYIT FORMU (DEVAMI)

İlaç İstemi Takip Çizelgesi							
TEIC Tedavi Günü İlaç	1. günü	2. günü	3. günü	4. günü	5. günü	6. günü	7. günü

İlaç İstemi Takip Çizelgesi							
TEIC Tedavi Günü İlaç	8. günü	9. günü	10. günü	11. günü	12. günü	13. günü	14. günü

EK-4. ÖZGEÇMİŞ

