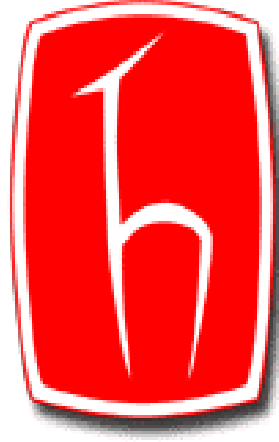


**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VANKOMİSİN KULLANIM  
ENDİKASYONLARININ ve OLASI İSTENMEYEN ETKİSİNİN ORTAYA  
ÇIKIŞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Onur UĞURLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2023**

**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA VANKOMİSİN KULLANIM  
ENDİKASYONLARININ ve OLASI İSTENMEYEN ETKİSİNİN ORTAYA  
ÇIKIŞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Onur UĞURLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Ateş KARA**

**TEZ DANIŞMANI**

**ANKARA**

**2023**



## TEŞEKKÜR

Tez sürecinde bana bilgi ve deneyimlerini sunan, bilimsel katkıları ile yol gösterici olan değerli tez hocam Prof. Dr. Ateş KARA'ya;

Bana tez sürecinde uygun ortamı sağlayıp tezimi bitirmemde büyük katkıları olan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı ekibinden Prof. Dr. Mehmet CEYHAN, Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ, Doç. Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ, Doç. Dr. Kübra AYKAÇ ve çocuk enfeksiyon bilim dalı uzmanlarına;

Yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda bilgi birikimleri ve akademik tecrübeleri ile yolumuza ışık tutan özellikle ana bilim dalı başkanımız H. Uğur ÖZÇELİK başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine ve asistanlarına;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hem işte hem de hayatımda bana destek olan arkadaşlarıma;

Yaşamımda her zaman desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşime;

Yalnızca uzmanlık eğitimi ve tez süreci boyunca değil aynı zamanda hayatımda her alanda bana destek olan canım eşim Yüksel UĞURLU'ya içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur UĞURLU

## ÖZET

**Uğurlu, O. Çocukluk Çağında Vankomisin Kullanım Endikasyonlarının ve Olası İstenmeyen Etkisinin Ortaya Çıkışına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Vankomisin 1960'lerden beri kullanımda olan metisilin dirençli *S. aureus* gibi dirençli Gram pozitif mikroorganizmalar için ilk seçenek antibiyotiklerden biridir. Son yıllarda mikroorganizmalarda artan beta laktam direnci sebebi ile vankomisin kullanımının önemi gün geçtikçe artmaktadır. Vankomisin ilk basamak tedavide kullanılmamasının bir sebebi de yan etkilerinden duyulan endişelerdir.

Çalışmamız Ocak 2019 – Aralık 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesine yatan ve enfeksiyon hastalığı tedavisi için vankomisin başlanan 1378 çocuk olgunun geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmadır. Olguların 592'si (%43) kız 786'sı (%57) erkek olup ortalama yaş 4,46 (1,22-10,10) yıl bulunmuştur. 171 (%12,4) olgunun vücut ağırlığı yaşa ve cinsiyete göre 95 persentil üzerindedir. Ortalama tedavi süresi 11 (7-15) gün olmuştur. En sık verilme endikasyonu 884 (%64,2) vakada ile ampirik tedavi olmuştur. 242 (%17,6) olguya nötropenik ateş, 152 (%11,0) olguya dirençli mikroorganizma ve 100 (%7,3) olguya kateter enfeksiyonları sebebi ile vankomisin başlanmıştır. En sık enfeksiyon tipi bakteriyemi şüphesi (358, %26) olmuş, bunu pnömoni (317, %23), menenjit (181,%13,1) ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (158, %11,5) izlemiştir. Veriliş endikasyon doğruluğu CDC'ye (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) göre %66,8 olarak bulunmuştur. Mikrobiyolojik etken 575 (%41,7) olguda gösterilmiştir, bunlardan 494 tanesi bakteri ve 381 tanesi Gram pozitif mikroorganizma olmuştur. 330 üremede metisilin direnci bakılmış olup *S. aureus* üremesi gösterilen 110 suşta metisilin direnci %43,7 bulunmuştur. Toplum kökenli MRSA sıklığı %31,7 iken sağlık hizmeti ilişkili MRSA %56,5 saptanmıştır. En fazla metisilin direnci *S. epidermidis*'te görülmüş olup 116 suştan %90,5'i metisilin dirençli saptanmıştır. Çalışmamızda enterokoklar dışında vankomisin dirençli organizma saptanmamış sadece bir *S. epidermidis* suşu vankomisine orta duyarlı bulunmuştur.

Vankomisin verilen 211 (%15,3) olguda yan etki görülmüştür. Yan etki görülme süresi ortanca 4 (1-13) gün olarak bulunmuştur. Çalışma süresince yıl geçtikçe ilaç yan etkisi daha fazla görülmüştür. Çalışma süresi zarfında daha önce vankomisin yan etkisi görülen 66 hastaya tekrar vankomisin verilmiş 53 (%80,3) hastada yan etki tekrar etmemiştir. Tedavi sırasında 45 hastada yan etki görülse de vankomisin devam edilmiş olup 34'ünde (%75,6) yan etki tekrar gözlenmemiştir. Yan etkilerin sıklığı ve dağılımı ise şu şekildedir: Hipersensitivite 70 (%5,2), periferik komplikasyonlar 68 (%5), nefrotoksisite 29 (%2,2), sitopeni 28 (%2,1), ateş 20 (%1,5), hepatotoksisite 11 (%0,8), tromboflebit 1 (%0,1) kez görülmüştür. Ototoksisite görüldüğü kanıtlanan hasta olmamıştır. Hipersensitivite görülen 70 olgu incelendiğinde 25'inde (%35,7) ürtiker, 21'inde (%30) eksfoliyatif dermatit, 10'unda (%14,3) anafilaksi, 5'inde (%7,1) DRESS (İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar), 4'ünde (%5,7) vaskülit, 2'sinde (%2,9) anjiyoödem, 2'sinde (%2,9) vasküler kollaps ve 1'inde (%1,4) ise Steven-Johnson Sendromu görülmüştür. Periferik iv (intravenöz) yan etkiler toplam 68 olguda görülmüştür. 63 "red man" sendromu (%92,7) en sık görülen periferik iv yan etkidir. Periferik iv veya hipersensitivite reaksiyonları görülenlerin 43 tanesinde tedavi süresi arttırılmış, 52 kez antihistaminik verilmiş, 19 kez steroid, 3 kez inotrop verilmiş ve 2 kere ise serum fizyolojik yüklemesi yapılmıştır. Periferik yan etkiler veya hipersensitivite reaksiyonları görülen 44 hastada tedaviye devam edilmiş olup bunlardan sadece 10 (%22,7) hastada yan etki devam etmiş ve ilaç kesilmiştir. Sıvı desteği verilenlerde hipersensitivite ve periferik yan etkiler daha az görülmüştür. Vücut ağırlığına göre verilen vankomisin dozu arttıkça görülen yan etkiler artmış olup en fazla periferik iv komplikasyonlarda artış görülmüştür. Furosemid ve dopamin verilenlerde hipersensitivite ve periferik yan etkiler daha az görülmüş bu hastalarda vücut ağırlığına göre verilen dozun daha düşük olduğu bulunmuştur. İlaç ateşi ve ilaca bağlı sitopeninin birlikte görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Klindamisin ile birlikte vankomisin alanlarda ateş, hepatotoksisite ve sitopeni belirgin derece artmıştır. Hipersensitivite ve periferik reaksiyonlar tedavinin genellikle başlangıcında görülmüşken sitopeni ve hepatotoksisite daha ileri günlerde görülmüştür. Başlangıç serum kreatininleri baz alındığında 1083 hastadan 154'ünde (%12,5) tedavi sonunda kreatinin değerlerinde

1,5 kattan fazla artış görülmüştür. Nefrotoksik ilaç ve antibiyotik kullanımı arttıkça kreatinin artışı olması ve nefrotoksisite görülmesi daha sık görülmüştür. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterlerine göre vankomisin ile piperasilin-tazobaktam, flukonazol, amfoterisin-B, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, asiklovir, gansiklovir ve klaritromisin alanlarda böbrek hasarı daha fazla görülmüştür. Ayrıca böbrek hasarı vankomisin ile birlikte parasetamol, dopamin, vazopressör (dopamin harici), furosemid ve G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) verilenlerde daha sık görülmüştür. Vankomisin ile piperasilin-tazobaktam, amikasin, trimetoprim-sulfametoksazol ve klaritromisin verilenlerde kreatinin artışına paralel olarak daha sık nefrotoksisite görülmüştür. Furosemid ile verilenlerde nefrotoksisite sıklığında artış görülmüştür. İdrar analizi olan hastaların idrar tetkikleri analizleri yapılmış nefrotoksik ilaç veya antibiyotik kullanımının idrarda protein ve hücre görülmesini etkilemediği görülmüştür. Vankomisin ile birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça AST ve GGT değerlerinde tedavi sonunda 5 katından fazla artış görülmesi daha sık bulunmuştur. Vankomisin ile meropenem, amikasin ve siprofloksasin alanlarda GGT; flukonazol alanlarda ise ALT, AST ve GGT artışı daha sık bulunmuştur. Özellikle son üç ay içerisinde sefazolin kullananlarda GGT artışı olması daha sık görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Vankomisin, çocuk, yan etki, hipersensitivite, red man sendromu, nefrotoksisite

## ABSTRACT

**Ugurlu, O. Evaluation of the Indications for Vancomycin Use and Factors Influencing the Emergence of Possible Adverse Effects in Childhood, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Pediatrics, 2023** Vancomycin has been a first-line antibiotic for resistant Gram-positive microorganisms, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), since the 1960s. In recent years, the increasing beta-lactam resistance in microorganisms has heightened the importance of vancomycin use. Concerns about its side effects contribute to the hesitancy in employing vancomycin as the first choice in treatment.

Our study retrospectively examined 1378 pediatric patients admitted to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital between January 2019 and December 2021, who received vancomycin for the treatment of infectious diseases. Of these cases, 592 (43%) were female, and 786 (57%) were male, with a median age of 4.46 (1.22-10.10) years. A total of 171 (12.4%) patients had weight above the 95th percentile for age and gender. The median duration of treatment was 11 (7-15) days, with 884 (64.2%) cases receiving empirical therapy being the most common indication. Vancomycin was initiated in 242 (17.6%) cases due to neutropenic fever, 152 (11.0%) cases with resistant microorganisms, and 100 (7.3%) cases with catheter-related infections. The most common type of infection was suspected bacteremia (358, 26%), followed by pneumonia (317, 23%), meningitis (181, 13.1%), and skin and soft tissue infections (158, 11.5%). The accuracy of indication according to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) was found to be 66.8%. Microbiological agents were identified in 575 (41.7%) cases, with 494 bacteria and 381 Gram-positive microorganisms. Among 330 isolates tested for methicillin resistance, 43.7% exhibited methicillin resistance in *S. aureus* strains, with a prevalence of 31.7% for community-acquired MRSA and 56.5% for healthcare-associated MRSA. The highest methicillin resistance was observed in *S. epidermidis*, with 90.5% resistance among 116 strains. In our study, no vancomycin-resistant organisms were found except for one *S. epidermidis* strain with intermediate susceptibility to vancomycin.



Adverse effects were observed in 211 (15.3%) cases, with a median duration of 4 (1-13) days. The incidence of drug-related side effects increased over the study duration. Among 66 patients who had previously experienced vancomycin side effects, re-administration resulted in no recurrence in 53 (80.3%) cases. In 45 patients experiencing side effects during treatment, vancomycin was continued, and side effects did not recur in 34 (75.6%) cases. The frequency and distribution of side effects were as follows: hypersensitivity in 70 (5.2%) cases, peripheral complications in 68 (5%) cases, nephrotoxicity in 29 (2.2%) cases, cytopenia in 28 (2.1%) cases, fever in 20 (1.5%) cases, hepatotoxicity in 11 (0.8%) cases, and thrombophlebitis in 1 (0.1%) case. There was no evidence of ototoxicity in any patient. Among the 70 cases with hypersensitivity, 35.7% had urticaria, 30% had exfoliative dermatitis, 14.3% had anaphylaxis, 7.1% had DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 5.7% had vasculitis, 2.9% had angioedema, 2.9% had vascular collapse, and 1.4% had Steven-Johnson Syndrome.

Peripheral intravenous (IV) side effects occurred in a total of 68 cases. "Red man" syndrome occurred in 63 cases (92.7%), being the most common peripheral IV side effect. Among those experiencing peripheral IV or hypersensitivity reactions, treatment duration was increased in 43 cases, antihistamines were administered 52 times, steroids were given 19 times, inotropes were administered 3 times, and saline loading was done 2 times. Among the 44 patients with peripheral side effects or hypersensitivity reactions, treatment was continued in 44 cases, and only 10 (22.7%) experienced ongoing side effects, leading to discontinuation of the drug. Fluid support resulted in fewer hypersensitivity and peripheral side effects. As the vancomycin dose per body weight increased, side effects increased, with the highest increase observed in peripheral IV complications. Hypersensitivity and peripheral reactions were less common in patients receiving furosemide and dopamine, where the dose per body weight was lower. The frequency of fever and drug-induced cytopenia was higher when observed together. The co-administration of vancomycin with clindamycin led to a significant increase in fever, hepatotoxicity, and cytopenia. Hypersensitivity and peripheral reactions were generally observed at the beginning of treatment, while

cytopenia and hepatotoxicity were observed later. Based on initial serum creatinine levels, of the 1083 patients, 154 (12.5%) had an increase in creatinine values by more than 1.5 times at the end of treatment. The use of nephrotoxic drugs and antibiotics was associated with more frequent creatinine increases and nephrotoxicity. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria, kidney damage was more common with vancomycin plus piperacillin-tazobactam, fluconazole, amphotericin B, ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, acyclovir, ganciclovir, and clarithromycin. Additionally, kidney damage was more common when vancomycin was used with paracetamol, dopamine, vasopressors (excluding dopamine), furosemide, and G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). Nephrotoxicity was more frequent when vancomycin was administered with piperacillin-tazobactam, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clarithromycin, correlating with an increase in creatinine levels. An increase in GGT was observed with meropenem, amikacin, and ciprofloxacin, while an increase in ALT, AST, and GGT was observed with fluconazole. Particularly, those who used cefazolin in the last three months had a more frequent increase in GGT.

**Keywords:** Vancomycin, child, adverse effects, hypersensitivity, red man syndrome, nephrotoxicity

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR .....	x
RESİM VE GRAFİKLER.....	xiv
TABLolar.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçesi: .....	4
2.2. Antibakteriyel Aktivite:.....	7
2.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik: .....	9
2.4. Dozaj ve Pozoloji: .....	11
2.5. Tedavi izlemi:.....	16
2.6. Vankomisin Direnci: .....	17
2.7. Yan Etkiler:.....	20
2.7.1. Hipersensitivite: .....	21
2.7.2. İnfüzyon İlişkili Durumlar (Periferik Komplikasyonlar): .....	22
2.7.3. Geçici Nötropeni: .....	24
2.7.4. İlaç Ateşi: .....	24
2.7.5. Trombositopeni:.....	25
2.7.6. Nefrotoksisite: .....	26
2.7.7. Hepatotoksisite: .....	30
2.7.8. Ototoksisite: .....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR .....	36
4.1. Hastaların Demografik Bilgileri.....	36
4.2. Vankomisin Endikasyonları, Etkinliği, Birlikte Kullanıldığı İlaçlar ve İzole Edilen Mikroorganizmaların Özellikleri .....	41

<b>4.3. Yan Etkiler</b> .....	<b>55</b>
<b>4.3.1. Genel Özellikler:</b> .....	<b>55</b>
<b>4.3.2. Yan Etkilerin Dağılımı ve İncelenmesi</b> .....	<b>59</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>72</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>98</b>
<b>ÖNERİLER</b> .....	<b>106</b>
<b>7. KAYNAKLAR:</b> .....	<b>108</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>117</b>

## KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AİN: Akut interstisyel nefrit

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

AST: Aspartat Aminotransferaz

AUC: Eğri altında kalan alan

*C. difficile: Clostridium difficile*

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü

cm: santimetre

Cmax: Maksimum konsantrasyon

Covid-19: Koronavirüs hastalığı 2019

COX: Siklooksijenaz

CVVHD: Sürekli veno venöz hemodiyafiltrasyon

CYP: sitokrom p450

DİK: Yaygın damar içi pıhtılaşma

dk: dakika

dl: desilitre

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DRESS: İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

*E. coli: Escherichia coli*

*E. faecalis: Enterococcus faecalis*

*E. faecium: Enterococcus faecium*

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

g: gram

G-CSF: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HLA: Human Leukocyte Antigen

IgE: İmmünglobulin E

IL: İnterlökin

IVIG: İntravenöz immünglobulin

iv: intravenöz

*K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae*

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

kg: kilogram

L: Litre

m<sup>2</sup>: metrekare

mcg: mikrogram

mg: miligram

MİK: Minimum inhibe edici konsantrasyon

mL: mililitre

MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*

*N. gonorrhoea*: *Neisseria gonorrhoeae*

NSAİ ilaçlar: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

OECD: Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü

*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

pH: Power of Hydrogen

RNA: Ribonükleik Asit

*S. agalactiae*: *Streptococcus agalactiae*

*S. aureus*: *Staphylococcus aureus*

*S. capitis*: *Staphylococcus capitis*

*S. constellatus*: *Streptococcus constellatus*

*S. epidermidis*: *Staphylococcus epidermidis*

*S. haemolyticus*: *Staphylococcus haemolyticus*

*S. hominis*: *Staphylococcus hominis*

*S. lugdunensis*: *Staphylococcus lugdunensis*

*S. mitis*: *Streptococcus mitis*

*S. oralis*: *Streptococcus oralis*

*S. parasanguinis*: *Streptococcus parasanguinis*

*S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*

*S. pyogenes*: *Streptococcus pyogenes*

*S. sanguinis: Streptococcus sanguinis*

*S. warneri: Staphylococcus warneri*

sa: saat

SF: Serum fizyolojik

SJS/TEN: Steven-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz

T: zaman

TNF: Tümör nekrozis faktör

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

vb: ve benzeri

VISA: Vancomycin-intermediate *S. aureus*

VRE: Vankomisine dirençli enterokok



## RESİM VE GRAFİKLER

**Şekil 2.1.** Vankomisin tarihçesi

**Şekil 2.2.** Gram pozitif bakteri duvarı

**Şekil 2.3.** Vankomisinin etki mekanizması

**Şekil 2.4.** Vankomisinin moleküler yapısı

**Şekil 2.5.** Antibiyotik konsantrasyonu/Antibiyotik verildikten sonra geçen zaman eğrisi

**Şekil 2.6.** Çocuk hemodiyaliz hastalarında vankomisin doz ayarlaması

**Grafik 4.1:** Vankomisin alanların çalışma boyunca kaç kere aldığı dağılımı

**Grafik 4.2:** Çalışma süresince daha önce vankomisin alanların dağılımı

**Grafik 4.3:** Daha önce vankomisin alanların yaş gruplarına göre dağılımları

**Grafik 4.4:** Vankomisin verilme endikasyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı

**Grafik 4.5:** Enfeksiyon türünün yaş gruplarına göre dağılımı

**Grafik 4.6:** Veriliş endikasyonuna göre izole edilen etkenlerin sayısı

**Grafik 4.7:** Vankomisin ile kullanılan kombinasyon sayıları

**Grafik 4.8:** Vankomisin dışında kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayıları toplamının nefrotoksisite görülen hastalardaki kullanım sayısı

## TABLULAR

**Tablo 2.1:** Vankomisinin etki ettiği ve etmediği mikroorganizmalar

**Tablo 2.2:** Vankomisin doz önerileri

**Tablo 2.3:** Erişkin hemodiyaliz hastalarında vankomisin idame dozları

**Tablo 2.4:** Çocuklarda özel durumlarda vankomisin dozajı

**Tablo 2.5:** Enterokokların vankomisin direnç paternleri

**Tablo 2.6:** KDIGO'ya göre akut böbrek hasarı şiddeti sınıflaması

**Tablo 2.7:** Vankomisin ile etkileşebilen bazı ilaçlar

**Tablo 4.1:** Olguların yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı

**Tablo 4.2:** Olguların yıllara ve cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 4.3:** Antibiyotik başlangıcının aylara göre dağılımı

**Tablo 4.4:** Enfeksiyon türleri

**Tablo 4.5:** Enfeksiyon türüne göre izole edilen mikroorganizmaların metisilin dirençleri

**Tablo 4.6:** Metisilin direnci bakılan mikroorganizmaların sayısı ve yüzdeleri

**Tablo 4.7:** Kökenine göre izole edilen mikroorganizmaların metisilin dirençleri

**Tablo 4.8:** Mikroorganizmaların vankomisin direnci

**Tablo 4.9:** Enfeksiyon türüne göre ortanca yatış ve tedavi süreleri ile ortalama tedavi süresi

**Tablo 4.10:** Vankomisin değiştirme sebepleri

**Tablo 4.11:** Yan etkilerin birlikte görülmeleri

**Tablo 4.12:** Hipersensitivite dağılımı

**Tablo 4.13:** Periferik yan etki görüldüğünde yapılanlar

**Tablo 4.14:** Vankomisin dışında kullanılan olası nefrotoksik ilaç ve antibiyotiklerin sayısının dağılımı

**Tablo 4.15:** Vankomisin ile birlikte sık kullanılan antibiyotiklerin tedavi sonundaki serum kreatinin, ALT, AST ve GGT artış durumuna ve nefrotoksisite görülmesine etkisi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vankomisin 1958'den bu yana kullanılan trisiklik glikopeptit bir antibiyotiktir. Uzun yıllardır klinik kullanımda olmasına rağmen özellikle dirençli Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde hayat kurtarıcı rolü vardır.

Vankomisin MRSA (metisilin dirençli *S. aureus*), penisilin dirençli *S. pneumoniae* vb. organizmalar ve hastane kaynaklı Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılır. Beta laktam antibiyotiklere alerjisi olanlarda hala sık kullanılan bir antibiyotiktir. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar ve sepsisin yanı sıra pnömoni, ampiyem, endokardit, osteomyelit, yumuşak doku apseleri gibi ciddi enfeksiyonlarda da kullanılmaktadır. Stafilokok enfeksiyonlarında minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK)  $\leq 2$  mg/L ise vankomisine duyarlı kabul edilir.

Antibiyotikler diğer ilaçlara göre hipersensitivite reaksiyonlarına daha fazla neden olurlar. Vankomisin ile en sık maküler deri döküntüleri görülmektedir. Daha nadir olarak anafilaksi, ürtiker, ekfoliyatif dermatit veya vaskülit görülebilir. Vankomisin ile görülen diğer bir hipersensitivite reaksiyonu ise IgE (İmmünglobulin E) aracılı sistemik anafilaksidir. Tekrarlayan vankomisin verilmesinin sonucu olarak sensitize mast hücrelerinden histamin ve diğer sitokinler salınır. Bazofiller ve eozinofillerin aktifleşmesi ile oluşan inflamasyon kaskadı 48 saat boyunca sürebilir ve hayatı tehdit edecek bir duruma gelebilir. Anafilaksi durumunda ilk tercih adrenalindir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler akut anafilaksi durumunda kullanılmazlar, fakat histamine bağlı oluşabilecek ürtiker, hipotansiyon ve rekürren bronkospazm gibi geç komplikasyonları engellemek için kullanılabilirler. Kortikosteroid ve antihistaminikler bu sebeple premedikasyon ve desensitizasyonda kullanılabilirler.

Vankomisinin anaflaktoid reaksiyonuna tipik örnek vankomisinin hızlı verilmesine bağlı olarak oluşan; ağrı, flebit, eritem, ürtiker, flushing, hipotansiyon,

taşikardi ve vücudun üst yarısının kızarıklığı veya gövde kaslarının spazmı ile karakterize “red man” sendromu gösterilebilir. Bu durumun sebebi olarak vankomisin mast hücrelerine ve bazofillere direkt etkisi ile histamin deşarjı olduğu düşünülmektedir. Genellikle ilk dozdan sonra görülse de herhangi bir zamanda görülebilir. Akut durumlarda damar içi sıvı tedavisi, antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda vankomisin periferik intravenöz komplikasyonlarının diğer antibiyotiklere göre daha sık olduğu görülmüştür.

Vankomisin diğer glikopeptit antibiyotikler gibi potansiyel nefrotoksik bir ajandır. Bazı çalışmalar akut interstisyel nefritin vankomisin ilişkili nefrotoksisitenin ana sebebi olduğunu göstermektedir. İlaç kesildiği zaman böbrek hasarının düzelmesi beklenmektedir. Fakat ilaç kullanımı devam ederse böbrek hasarı kalıcı olabilir. Vankomisin yüksek dozda verilmesi nefrotoksisite riskini arttırmaktadır.

Bu çalışmada hastanemizde vankomisin kullanım endikasyonları, kullanım süresi, yan etki profili, yan etkilerin ne durumlarda daha sıklıkla görüldüğü, yan etki görülme süresi, istenmeyen etki görüldüğünde uygulanan yaklaşımlar, yan etki görüldüğünde tedavi değişimi ve sonuçları, istenmeyen etki görüldüğünde meydana gelen klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir. Çalışmamızda antibiyotiklerin eş zamanlı veya kombine kullanılması ile görülen istenmeyen etkiler, nefrotoksik ilaçlarla birlikte vankomisin kullanımının yan etki sıklığında artışa neden olup olmadığı, hastaların obezite, cinsiyet gibi özelliklerinin yan etki görülmesine etkisi geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Antibiyotikler bakteri enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlardır. Geçen yüzyılın başlarında klinik kullanıma girmişlerdir. 1940'lı yıllardan önce enfeksiyonlar cerrahi müdahale, antiseptikler, arsenik gibi maddelerle tedavi edilmeye çalışılırdı. Bakteriyel endokardit ölümcül bir hastalıktı ve pnömoni veya menenjit tanısı almak ölümlerle eşdeğeri. Antibiyotiklerin keşfi ile bakteriyel enfeksiyonların büyük çoğunluğu tedavi edilebilir hale geldi[1].

Antibiyotikler farklı şekilde sınıflandırılabilir. Yapısına göre; penisilinler (penisilin G, metisilin, ampisilin vb.), sefalosporinler (sefazolin, seftriakson, sefepim vb.), florokinolonlar (siprofloksasin vb.), aminoglikozidler (amikasin, gentamisin vb.), monobaktamlar (aztreonam), karbapenemler (meropenem, imipenem, ertapenem vb.), makrolidler (azitromisin, klaritromisin vb.), linkozamidler (klindamisin) ve diğerleri (vankomisin, rifampisin, linezolid, trimetoprim-sulfametoksazol vb.) olarak gruplandırılabilirler. Vankomisin trisiklik bir glikopeptit olup bu sınıflamada diğer grubuna girer.

Etki mekanizmasına göre ise; hücre duvarı sentezine etki edenler (penisilinler, sefalosporinler, vankomisin, beta-laktamaz inhibitörleri, karbapenemler, aztreonam vb.), protein sentezi inhibitörleri (30S'e bağlananlar aminoglikozidler ve tetrasiklinler; 50S'e bağlanan makrolidler, linkozamidler, linezolid), DNA sentez inhibitörleri (florokinolonlar, metronidazol), RNA sentez inhibitörleri (rifampisin), mikolik asit sentez inhibitörleri (izoniazid) ve folik asit sentez inhibitörleri (sulfonamidler, trimetoprim) olarak sınıflandırılabilirler.

Vankomisin 1958'den bu yana kullanılan bir antibiyotiktir. Uzun yıllardır klinik kullanımda olmasına rağmen özellikle dirençli Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde halen hayat kurtarıcı bir rolü vardır. MRSA (metisilin dirençli *S. aureus*), penisilin dirençli *S. pneumoniae* vb. organizmalar ve hastane kaynaklı Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılır. Penisilin ve sefalosporin alerjisi olanlarda hala sık kullanılan bir

antibiyotiktir. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar ve sepsis dışında pnömoni, ampiyem, endokardit, osteomyelit, yumuşak doku apseleri gibi ciddi enfeksiyonlarda da kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her iki senede bir Temel İlaçlar Listesi yayınlamaktadır. Bu listede herhangi bir sağlık sistemindeki en önemli ihtiyaçları karşılamak için en etkili ve en güvenli olduğu düşünülen ilaçlar vardır. Temmuz 2023'te bu ilaç listesinin erişkinler ve ergenler için 23. versiyonu, çocuklar için ise 9. versiyonu yayınlanmıştır[2, 3].

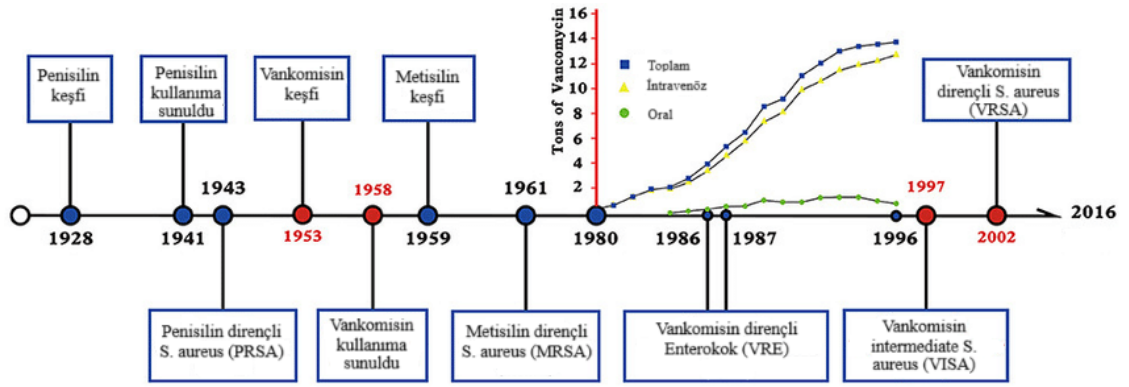
Vankomisin DSÖ'nün hem çocuklar için hem de erişkinler için Temel İlaçlar Listesi'nde yer almaktadır. Bu listeye göre vankomisin *C. difficile*'ye bağlı bağırsak enfeksiyonları, yüksek riskli nötropenik ateş, nekrotizan fasiit ve endoftalmi tedavisi için vankomisin listede yer almaktadır[3].

## **2.1. Tarihçesi:**

1952'de Amerikan Eli Lilly şirketinde organik kimyacı olarak çalışan Dr. E. C. Kornfield bir çamur örneğinden *Streptomyces orientalis* izole eder ve onun ürettiği maddeye de "05865 maddesi" adı verilir[4]. Bu madde birçok Gram pozitif mikroorganizmaya, *N. gonorrhoea* [5] ve hatta klostiridyum [6] gibi bazı anaeroblara da etkilidir. Başka laboratuvarlarda da test edildiğinde bu bakterilerin üremesine engel olduğu da görülmüştür[7]. Yapılan çalışmalar bu maddenin insanlarda kullanılabileceğini göstermiştir. Kahverengi olması ve saflaştırılmasının gerekmesi sebebi ile bu maddeye "Mississippi çamuru" denilmektedir. Pikrik asit ve iyon değiştirici reçineler ile saflaştırıldıktan sonra bu maddeye, İngilizcede yenilgiye uğratmak fiili olan "vanquish" kelimesinden türetilen "vankomisin" adı verilmiştir[8].

Gönüllülerle yapılan çalışmada ciddi stafilokokal enfeksiyonu olan 9 hastanın 8 tanesinde tedavi başarısı sağlamıştır[6]. Başka bir çalışmada da daha önce tedavi başarısı sağlanamayan 6 endokardit hastasından 5'inde tedavi başarısı sağlanmıştır[9].

Vankomisin 1958 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve Eli Lilly şirketi tarafından “Vancocin” adı ile piyasaya sürülmüştür[4, 10]. Fakat bu yıllarda penisilinden üretilen ve bir bakteri enzimi olan penisilinaza karşı dirençli ilk yarı sentetik penisilin olan metisilin ve hemen ardından da birinci kuşak bir sefalosporin olan sefalotin de onaylanmıştır. Bu sebeple vankomisin geliştirildiği yıllarda ciddi beta laktam alerjisi olan veya yeni antibiyotiklere karşı dirençli olan mikroorganizmalara yönelik kullanılmıştır[8]. Vankomisin tarihçesi Şekil 2.1’de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Vankomisin tarihçesi [11]

Vankomisin kullanımı, piyasaya çıktıktan hemen sonra daha az toksik ilaçların klinik kullanıma girmesi sebebi ile düşüşe geçmiştir. Fakat 1980’li yılların başlarında kullanımı tekrar artışa geçmiş ve sonraki 20 senede yüzlerce kat artış göstermiştir[12]. Bu artışın temelde iki sebebi vardır:

Birincisi kolonda sarı-beyaz plakların artması, abdominal ağrı, ishal, ateş ve lökositoz ile karakterize psödomembranöz enterokolittir. O dönemde akut streptokokal kolit adı verilen bu durumun tedavisinde vankomisin mükemmel sonuç vermekteydi[6]. Psödomembranöz enterokolite çoğunlukla *Clostridium difficile* sebep olsa da nadiren *Staphylococcus aureus* da sebep olabilmektedir[13]. Vankomisin her iki mikroorganizmaya da etki ettiği ve gastrointestinal sistemden emilmediği için psödomembranöz enterokolit tedavisinde ilk basamakta kullanılmaya



başlanmıştır[14]. Fakat oral vankomisin kullanımının yaygınlaşması vankomisin dirençli enterokok (VRE) gelişmesine sebep olmuştur[15].

İkinci sebep ise öncelikle metisilin dirençli *S. aureus*'un (MRSA) sonrasında da penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin ortaya çıkması ve klinik etken olarak gösterilme sıklığının artmasıdır[16].

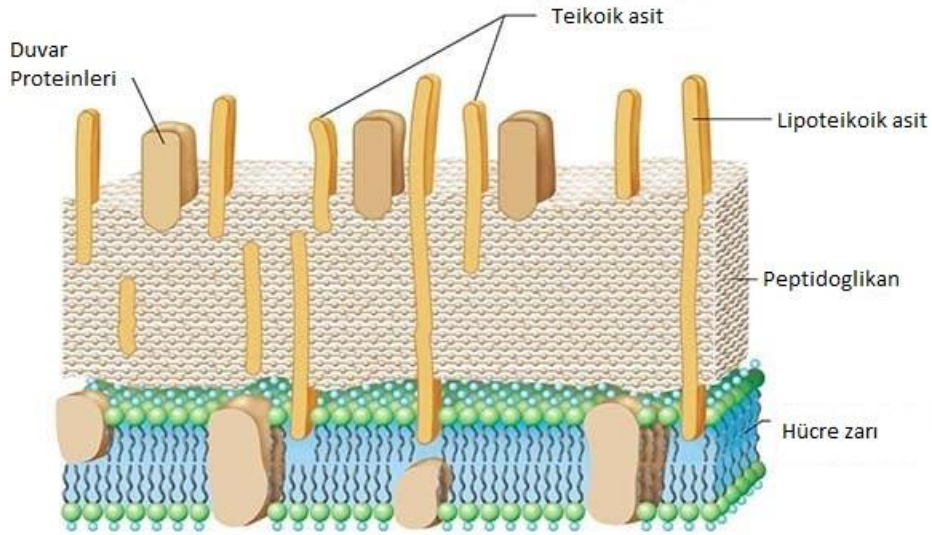
Penisilin bağlayıcı protein bakteri hücre duvarındaki D-alanyl-D-alanin molekülüne bağlanan ve hücre duvarı sentezi için gerekli bir enzimdir. Penisilinler ise bu proteinin analogudur ve penisilin bağlayıcı protein ile bağlanarak hücre duvarı sentezini engellerler[17]. Pnömonoklarda penisilin direnci penisilin bağlayıcı proteindeki değişimlerden kaynaklanmaktadır[17]. 1977 yılında ilk kez Güney Afrika'da çoklu ilaç dirençli *S. pneumoniae* ile epidemi yaşanmıştır[18]. 2000 yılında ise Güney Afrika, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki pek çok ülkede pnömonokların penisilin direncinin fazla olduğu rapor edilmiştir[19].

Penisilin dirençli *S. pneumoniae*'nin artması ile menenjit tedavisi de zor hale gelmiştir. Vankomisinin şant ilişkili menenjit tedavisinde kullanımı biliniyordu fakat kan-beyin bariyerini geçmesi konusunda endişeler mevcuttu[20]. Çalışmalarda penisilin dirençli *S. pneumoniae*'nin sefalosporin dirençli de olabilme ihtimalinden dolayı vankomisin ile üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonunun pnömonok düşünülen hastalarda ampirik tedavi için en uygun seçenek olacağı gösterilmiştir. Yüksek doz vankomisin kullanıldığı zaman daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür. Erişkinlerde steroid kullanımı vankomisin kan-beyin bariyerini geçmesini zorlaştırdığı görülse de çocuklarda böyle bir etkinin gözlenmediği bildirilmiştir[20].

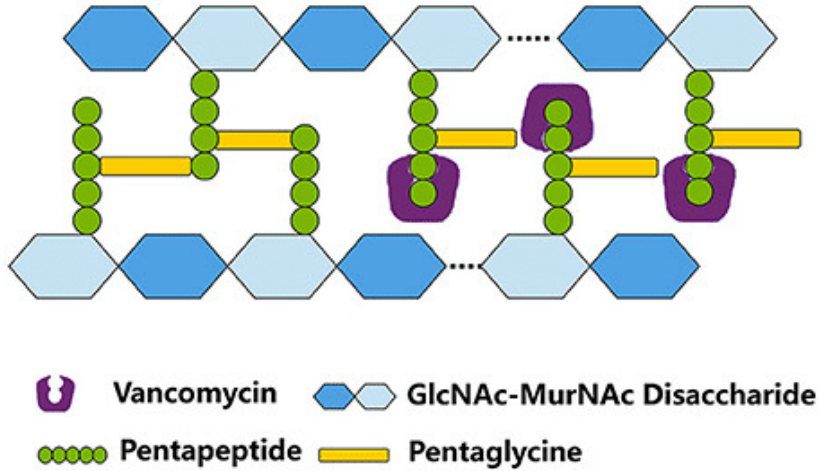
MRSA ilk olarak 1961'de Amerika Birleşik Devletleri'nde izole edilerek bildirilmiş[21] sonrasında da tüm dünyaya yayılmıştır. Metisilin direncinin ortaya çıkması ile beta laktam etkinliği azalması sonucu vankomisin için bundan sonra yeni bir kullanım dönemi açılmıştır.

## 2.2. Antibakteriyel Aktivite:

Vankomisin Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını peptidoglikan sentezini engelleyerek inhibe eder[22]. Peptidoglikan içeren hücre duvarı bakteriyi çevreleyen bir yapıdır. Gram pozitif bakterilerde bu yapı daha belirgindir. Hücre zarının üzerinde 40 kata kadar bir katman oluşturabilir. İçerisinde N-asetilglukozamin ve N-asetil muramik asit gibi amino şekerler vardır. Bu yapı birbirine bağlandığında yüksek derecede dirençlidir. Vankomisin hücre duvarı öncüllerinin C-terminalinden D-alanyl-D-alanin'e bağlanır ve glikopeptit polimer oluşumunu engeller[23]. Gram pozitif bakteri duvarı Şekil 2.2'de, vankomisin etki mekanizması Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Gram pozitif bakteri duvarı



Şekil 2.3. Vankomisin'in etki mekanizması[11]

Antibiyotiklerin bakterilerin üremesini durdurduğu en küçük konsantrasyona MİK (minimum inhibe edici konsantrasyon) adı verilir. Stafilokoklar için duyarlı kabul edilen minimum inhibe edici konsantrasyon  $\leq 2$  mg/L'dir[24]. Vankomisin *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus viridans* ve bazı *Bacillus*, *Actinomyces*, *Clostridium* ve *Corynebacterium* suşlarına etki eder. Kalın hücre duvarı tabakasından geçemediği için Gram negatif basillerin büyük bir kısmına, çevresinde kompleks bir tabaka bulunup birçok antibiyotiğe doğal dirençli olan mikobakterilere ve mantarlara vankomisin etki edemez[22, 23]. (Tablo 2.1)

**Tablo 2.1:** Vankomisinin etki ettiği ve etmediği mikroorganizmalar

<b>Vankomisinin etki ettiği organizmalar</b>	<b>Vankomisinin etki ettiği etmediği organizmalar</b>
Gram pozitif koklar (stafilokoklar, streptokoklar vb.)	Gram negatif bakteriler
<i>Bacillus</i>	Mikobakteriler
<i>Actinomyces</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Corynebacterium</i>	

Vankomisinin öldürme fonksiyonu yavaştır. Yavaş üreyen bakteriler, anaerobik ortamlar ve biyofilm oluşturan bakterilere karşı vankomisinin etkisi oldukça azalmıştır[25].

*S. aureus*; deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarının en önemli, sağlık hizmeti ilişkili bakteriyeminin de en sık sebebidir. Sağlıklı insanların dörtte birinde bir veya birden çok *S. aureus* kolonize olarak bulunmaktadır. Bu nedenle *S. aureus*'a bağlı enfeksiyonlar genelde endojen yollarla olmaktadır. MRSA enfeksiyonları sağlık hizmeti ilişkili olabileceği gibi son zamanlarda toplum kaynaklı da olabilmektedir[26]. Toplum kaynaklı olan suşlar hastanelerden izole edilenlerden genotip ve fenotip olarak

farklıdır, daha çok metisilin duyarlı *S. aureus* suşlarına benzemektedirler, fakat farklı virülans faktörlerine sahip olabilirler[27].

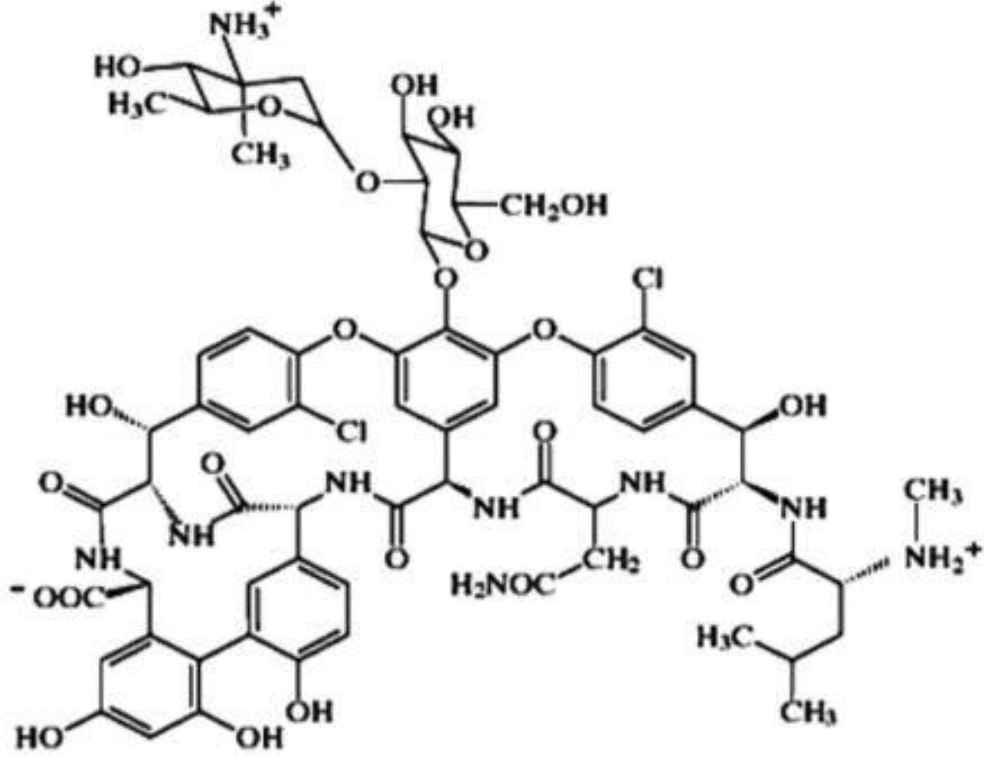
*S. aureus*'ta metisilin direnci; ülke, bölge ve hastaneye göre çok değişkenlik göstermektedir. Düzenli olarak hastane enfeksiyonlarının sürveyansının önemi ampirik tedavinin seçilmesi açısından önemlidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada Türkiye'deki MRSA yüzdesi 2001'de %73.8 bulunmuşken yıllar içinde antibiyotik kullanımının akılcı olmasının ve sağlık politikalarının da etkisi ile 2013'te %36.2'ye kadar gerilemiştir[28]. Vankomisin akılcı kullanımı konusunda yapılan yurtdışı bir çalışmada ise toplam vankomisin kullanımı %40 azalmasına rağmen MRSA bakteriyemisinin görülmediği ve 30 günlük mortalite oranları ve organ disfonksiyonunun artmadığı görülmüştür[29].

Vankomisinin günümüzde kullanım alanları daha önceki yıllara göre çok değişmemiştir. Genellikle penisilin ve sefalosporin alerjisi olan bireylerde ve ciddi Gram pozitif mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılmaktadır[25]. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar, sepsis, pnömoni, endokardit gibi direkt yaşamı tehdit eden enfeksiyonların yanı sıra osteomyelit ve yumuşak doku abselerinde kullanıldığı için özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanımı oldukça yaygındır[22, 23].

### **2.3. Farmakokinetik/Farmakodinamik:**

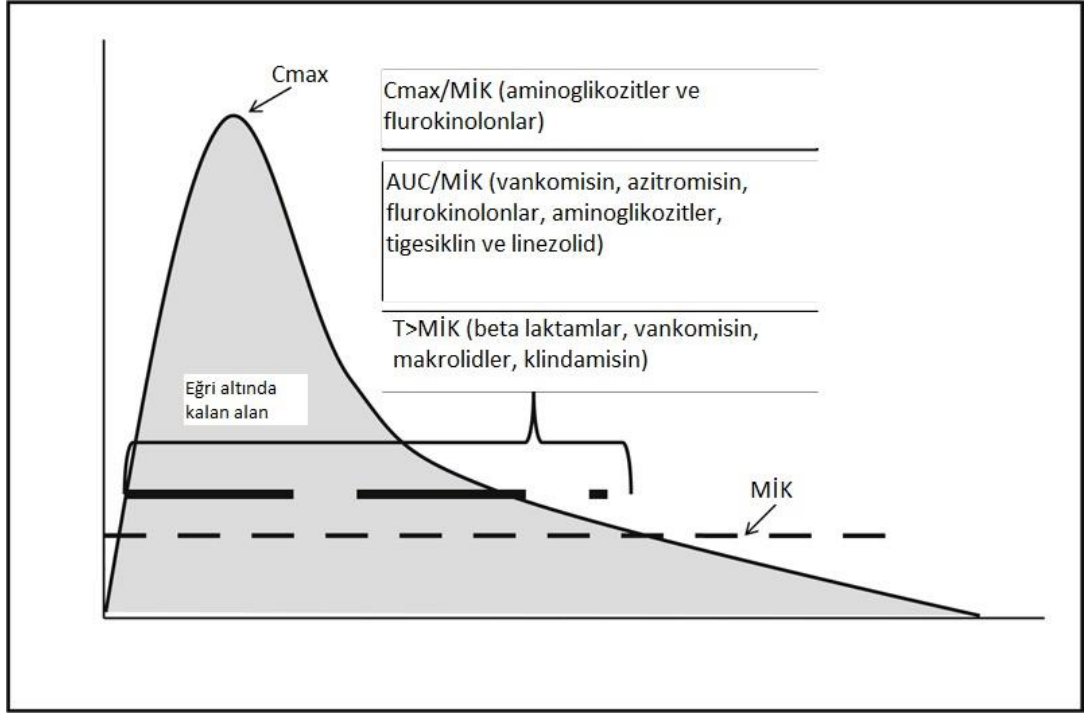
Bakterisidal etkili trisiklik glikopeptit bir antibiyotik olan vankomisin 1450 Dalton moleküler ağırlıktadır[25]. Vankomisinin gastrointestinal sistemde emilimi olmadığı için iv (intravenöz) olarak uygulanır[23]. Erişkinlerde 1000 mg vankomisin 1-2 saatlik infüzyon sonrası kanda 15-30 mg/L konsantrasyona ulaşmasını sağlar[22]. Dağılımının vücutta yeniden dağılıma uğraması ve yaşa göre kan dağılımının değişmesi sebebi ile plazma konsantrasyonuna ulaşmakta zorluklara sebep olmaktadır[23]. Plazmada genellikle %50-55'i albümine bağlı olarak taşınır[30]. Vankomisin böbrek yolu ile değişmeden atılımı gerçekleşerek sadece %5'i metabolize edilir. Verilen dozun %90'ı glomerüler filtrasyon ile atılır[22]. Plazma yarı ömrü 4-11

saat arasındadır, normal bir böbrek fonksiyonu olan bir hastada yarı ömrü ortalama altı saattir. Vankomisin moleküler yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Vankomisinin moleküler yapısı[31]

Antibiyotik gruplarının farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri birbirinden farklıdır. Şekil 2.5'te antibiyotik konsantrasyon ve zaman eğrisi gösterilmiştir.  $T$  (zaman)  $>$   $MİK$  olanlar zaman bağımlı antibiyotiklerdir ve konsantrasyon ne kadar  $MİK$  üzerinde kalırsa o kadar etkilidir. İdeal serum konsantrasyonu patojen  $MİK$  değerinin 2-4 katı civarındadır.  $T > MİK$  olan antibiyotiklerde antibiyotik dozu ve frekansı artırılarak antibiyotiğin etkinliği artırılabilir. Bunlara en iyi örnek beta laktam antibiyotiklerdir.  $C_{max}$  (maksimum konsantrasyon)/ $MİK$  ise konsantrasyon bağımlı antibiyotikler için etkinliği göstermektedir. Bunlara en iyi örnek aminoglikozidlerdir.  $AUC$  (eğri altında kalan alan) /  $MİK$  ise serum konsantrasyonu ve zaman eğrisi altında kalan toplam alanın patojen  $MİK$  değerine bölünmesi ile bulunur ve bu değer pek çok antibiyotik için etkinliği göstermektedir. Bu türden antibiyotiklere ise en iyi örnek vankomisindir[32].



**Şekil 2.5.** Antibiyotik konsantrasyonu/Antibiyotik verildikten sonra geçen zaman eğrisi[32]

*S. aureus* enfeksiyonlarında vankomisin serum konsantrasyonları ile tedavi başarısı ve başarısızlığı arasında ilişki kurulmuştur. Bunu en iyi öngören parametre 24 saatlik konsantrasyon/zaman eğrisi altında kalan alanın stafilkokun minimal inhibitör konsantrasyonuna bölünmesidir[22]. İn vitro, hayvan ve sınırlı insan çalışmalarında başarılı bir tedavi için AUC/MİK oranının 400 üzerinde olması gerektiği gösterilmiştir[25]. Fakat pratikte bu parametreyi hesaplamak ve MİK değeri 2 mg/L olan suşlar için bu konsantrasyonlara ulaşmak oldukça zordur.

#### 2.4. Dozaj ve Pozoloji:

Vankomisin dilüsyona hazır toz şeklinde klinik kullanıma sunulur. Kılavuzlar dilüsyonun 2.5 ile 5 mg/mL olarak hazırlanmasını önerir[23]. Erişkinler için genelde kullanılan doz 30 mg/kg/gün 2 veya 3 bölünmüş doz şeklinde uygulanmasıdır. Ancak daha yüksek dozlara da çıkılabilir[23]. Özellikle çocuklarda yaşa göre doz değişebilir ve çocuklar için bir fikir birliğine varılamamıştır[23].

Yenidoğanlarda (özellikler prematürelde) süt çocuklarına göre böbreklerin eliminasyon mekanizması yeteri kadar gelişmemiştir ve bu sebeple vücut ağırlığına göre ilacın dağılım hacmi daha fazla olmaktadır. Aynı zamanda okul çağı yaş grubunda glomerüler filtrasyon hızının erişkinlere göre daha fazla olması ve ergenlik sonrası anca erişkin düzeyine gerilemesi ilacın doz düzenlemesini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple yenidoğan döneminden ergenlik dönemine kadar farklı vankomisin doz önerileri verilmektedir[25]. (Tablo 2.2)

**Tablo 2.2:** Vankomisin doz önerileri[23, 30].

Yaş	Yükleme	Devam dozları
0-7 gün (yenidoğan)	15 mg/kg	10 mg/kg, 12 saatte bir
8-30 gün (yenidoğan)	15 mg/kg	10 mg/kg, 8 saatte bir
30 gün – 11 yaş	-	10-15 mg/kg, 6 saatte bir
12 yaş ve üzeri	-	60-70 mg/kg/gün, 6-8 saatte bir
3 ay ve üzeri ciddi MRSA enfeksiyonu	-	60-80 mg/kg/gün, 6 saatte bir

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*

Kan dolaşımındaki vankomisinin %90'ı böbrek yolu ile elimine edilir[22]. Böbrek yetmezliği olanlarda yarı ömrü 3-7 güne kadar uzayabilir[23]. Bu sebeple böbrek yetmezliği olan hastalarda vankomisin verilirken doz ayarlaması yapılmalıdır. Kılavuzlarda eGFR (tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı) değeri >50 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda doz düzenlemesi yapılması önerilmemektedir. eGFR değeri 10-50 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda ise yakın kan düzeyi takibi ile ilaç izlemi yapılması önerilmektedir[25].

Diyalizde doz ayarlamasında klinik olarak zorluklar yaşanmaktadır. Daha önceki yıllarda diyaliz hastalarında membranın geçirgenliğine göre ilacın yarı ömrü değişkenlik göstermektedir[33]. 1990'lı yıllardan önceki diyalizörlerde büyük moleküller diyaliz edilemiyordu. Bu sebeple eskiden vankomisin diyaliz edilebilir olarak düşünülmüyordu. Diyaliz membran teknolojisi geliştikçe vankomisin yüksek

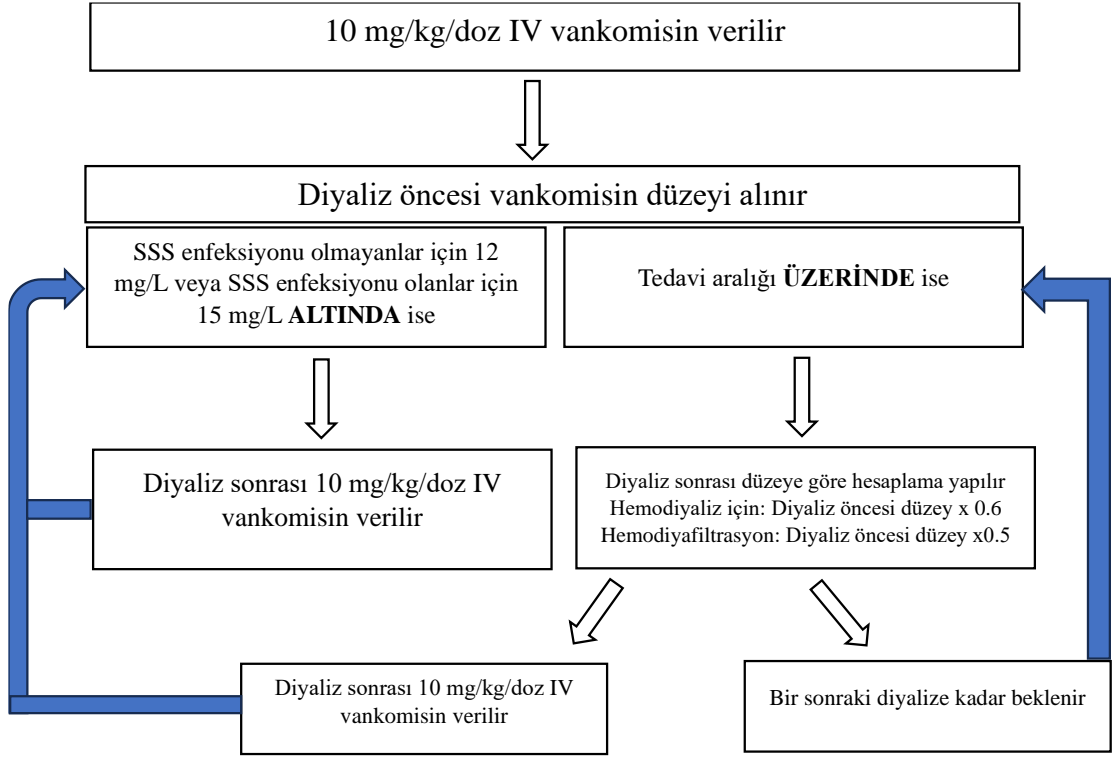
geçirgen diyaliz membranlarından filtre edilmeye başlandı[25]. Vankomisin diyaliz membranı ile atılabilir hale gelmesi ile diyalize giren hastalara vankomisin klinik olarak kullanılabilir olmaya başladı. Diyalize giren erişkin hastalar için önerilen dozlar Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

**Tablo 2.3:** Erişkin hemodiyaliz hastalarında vankomisin idame dozları[25]

<b>Diyaliz membranı</b>	<b>Diyaliz sonu</b>	<b>Diyalizler arası</b>
Az geçirgen	25 mg/kg yükleme, 7.5 mg/kg idame	30 mg/kg yükleme, 7.5-10 mg/kg idame
Çok geçirgen	25 mg/kg yükleme, 10 mg/kg idame	35 mg/kg yükleme, 10-15 mg/kg idame

Yetişkinlerin aksine böbrek yetmezliği ya da diyaliz ihtiyacı olan çocuklarda bilgilerimiz hala çok net değildir. Çocuk diyaliz hastalarında yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada hemodiyalize giren çocuk hastalarda öncelikle 10 mg/kg/doz verilmesi sonrasında da diyaliz öncesi bakılan vankomisin düzeyine göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir[33]. Eğer bakılan bu değer terapötik aralığın altındaysa (santral sinir sistemi enfeksiyonu için 15 mg/L veya diğer enfeksiyonlar için 12 mg/L) diyaliz sonrası 10 mg/kg/doz tekrar verilmesi önerilmektedir. Eğer diyaliz öncesi bakılan vankomisin düzeyi tedavi aralığının üzerinde ise hemodiyaliz modalitesine göre hesaplanan diyaliz sonrası vankomisin düzey tahmini önem kazanmaktadır. (Hemodiyaliz ise diyaliz öncesi düzey x 0.6, hemodiyafiltrasyon ise diyaliz öncesi düzey x 0.5) Eğer bu düzey terapötik aralığın altında ise (santral sinir sistemi enfeksiyonu için 15 mg/L veya diğer enfeksiyonlar için 12 mg/L) diyaliz sonrası 10 mg/kg/doz tekrar verilmesi önerilmektedir. Fakat tahmini değer tedavi aralığının üzerinde ise etkili bir vankomisin atılımı olmayacağı için bir sonraki diyalize kadar ek bir doz verilmesi önerilmemektedir[33]. (Şekil 2.6)





**Şekil 2.6.** Çocuk hemodiyaliz hastalarında vankomisin doz ayarlaması[33]

Çocuk hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, patojen MİK değeri <1 mg/L ise 10 mg/kg dozunda verilmesi çoğu hastada istenen AUC değerine ulaşmayı sağlamıştır. Fakat MİK değeri >1 mg/L olan hastalarda 20 mg/kg dozunun üzerine çıkılması gerekmekte ve bu da hemodiyalize giren çocuk hastalarda aşırı doza sebep olabilmektedir. Bu yüzden vankomisin verilen hemodiyaliz hastalarında düzey takibi yapılmalı ve MİK değeri yüksek patojenlerle enfekte hastalarda mümkünse başka bir alternatif ilaç düşünülmesi önerilmektedir[33].

Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHD) uygulanan çocuk hastalarda ise 40-50 mg/kg/gün dozun 8-12 saatte bir verilmesinin çok sayıda hastada istenen serum konsantrasyonuna ulaştığını gösteren bir çalışma vardır[34]. Başka bir çalışmada da Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO) tedavisi altında olan hastalar verilmesi gereken dozların CVVHD'dekine benzer olduğu gösterilmiştir[35]. (Tablo 2.4)

**Tablo 2.4:** Çocuklarda özel durumlarda vankomisin dozajı

Durum	Yükleme	İdame
CVVHD hastaları	-	40-50 mg/kg/gün, 8-12 saatte bir
ECMO'daki hastalar	-	40-50 mg/kg/gün, 8-12 saatte bir

CVVHD: Sürekli veno venöz hemodiyaliz, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)

İlaç yüklemesi ilacın tedavi edici serum konsantrasyonuna erken ulaşması için yapılan; idame dozundan fazla, tek seferde yüksek doz ilaç verilmesi demektir[36]. Çocuk hastalarda bir başka glikopeptit ilaç olan teikoplanin için ilaç yüklemesi yapılması önerilirken[37] vankomisin için ilaç yüklemesi, infüzyon dilüsyonu, hızı ve tipi (devamlı infüzyon veya aralıklı infüzyon) özellikle yenidoğanlar için hala tartışma konusudur[38-40]. Durumu kritik derecede kötü olan erişkinlerde vankomisin 25-30 mg/kg yükleme dozu önerilmektedir[25]. Fakat 2 - 18 yaş arası 59 çocukla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erişkinlerin aksine çocuklarda 30 mg/kg yükleme yapılmasının istenen serum konsantrasyonuna ulaşmasında etkili olmadığı görülmüştür[41].

Vankomisin yükleme dozları erişkinlerde tahmini ilaç dağılım hacmi hesaplanması ile yapılır. Farmakokinetik çalışmalarda vankomisin dağılım hacminin vücut ağırlığı arttıkça arttığı gösterilmiştir[25]. Fakat bu artış orantılı bir şekilde olmadığı için obez bireylerde tahmini ilaç dağılımının kullanılması güvenilir değildir. Çalışmalarda[42] obezlerde 20 mg/kg/doz ilaç yüklemesi yapılmasının AUC/MİK hedefine daha kısa sürede ulaşmasını sağladığı gösterildiği için sadece obez çocuklarda 20 mg/kg/doz yükleme önerilmektedir[25]. Kılavuzda diğer çocuklarda yükleme yapılması hakkında öneride bulunulmamış ve yükleme dozu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Vankomisinin aralıklı mı devamlı mı infüzyon şeklinde verilmesi konusunda çeşitli araştırmalar vardır. Metaanalizlerde mortalite oranı her ikisinde de aynı bulunmuştur fakat böbrek hasarının devamlı infüzyon verilenlerde aralıklı infüzyon verilenlere göre daha az sıklıkta olduğu gösterilmiştir[43]. Fakat sonuç olarak vankomisinin nefrotoksisitesi kümülatif doz ile de ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Devamlı infüzyon serum vadi düzeyine daha hızlı ulaşılmasını sağlasa da klinik olarak uygulanması zor olduğu için ve belirgin bir fark gösterilmediği için kılavuzlarda öncelikle aralıklı infüzyon önerilmekte fakat hedef AUC/MİK değerine ulaşılamadıysa devamlı infüzyonun denenebileceği önerilmektedir[25]. Heparin ve başka ilaçlar ile etkileşebileceği için devamlı infüzyon ile verilecek olursa ayrı bir iv yoldan verilmesi önerilmektedir[8, 25].

## **2.5. Tedavi izlemi:**

Kılavuzlar çocuklarda yaş, vücut ağırlığı ve böbrek glomerüler filtrasyon hızının değişkenlik gösterebilmesinden dolayı AUC yardımı ile tedavi takibini önermektedir[25]. Vankomisin vadi kan düzeyinin 15-20 mg/L olarak tutulması için takip edilmesi önceki kılavuzlarda her hastaya önerilmekteydi[44]. Fakat çalışmalarda [45, 46] serum ilaç düzeyinin 15 mg/L'nin üzerinde olmasının nefrotoksisite riskini arttığı bulunduğu için ciddi MRSA enfeksiyonlarında bu öneri artık yeni kılavuzlardan çıkarılmıştır. Ciddi MRSA enfeksiyonları ve santral sinir sistemi enfeksiyonları için vadi düzeyinin 10-15 mg/L, diğer enfeksiyonlar için ise 5-12 mg/L arasında tutulması gerektiği önerilmektedir[47]. Yeni kılavuzlarda her MRSA enfeksiyonunda tedavi takibi yapılması önerilirken invaziv olmayan enfeksiyonlar için vadi kan düzeyi ya da AUC ile vankomisin takibi için yeterli çalışma olmadığı söylenmektedir[25].

Sık serum düzeyi bakılarak istenen AUC/MİK düzeyi takibi yapılması ile vankomisine bağlı akut böbrek hasarını riski azaltılmaktadır[25]. Kan düzeyi ile tedavi izleminin ciddi MRSA enfeksiyonlarında 24-48 saat sonra başlaması önerilmektedir. Enfeksiyonun ciddiyetine göre tedavi izleminin ne zaman yapılacağı kılavuzlarda klinisyene bırakılmaktadır. Ayrıca vankomisin ile birlikte nefrotoksik başka ilaç alan hastalarda, stabil olmayan böbrek fonksiyonu olan hastalarda ve uzun süreli

vankomisin tedavisi alacak hastalarda (3-5 günden fazla) ilaç düzeyi takibi önerilmektedir[25].

Akut böbrek hasarı riskini en aza indirmek için vankomisin AUC değerinin 800 mg.sa/L ve kan vadi düzeyinin 15 mg/L düzeyinin altında olması gerekmektedir[25]. Bu düzeye ulaşabilmek için 80 mg/kg/gün genellikle yeterlidir. 100 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda ise doz ile terapötik aralık paralellik göstermez. Normal böbrek fonksiyonuna sahip çocuklarda maksimum ampirik günlük doz 3600 mg'dır. Fakat kılavuzda bir yaş sınırı belirtilmemiştir. Çoğu hastada tedavi için bu doza çıkılmasına gerek yoktur. Kılavuzlarda yeterli AUC/MİK değerine ulaşıldığında doz düzenlemesi yapılması önerilmektedir. Toplam 2000-3000 mg/gün vankomisin alan çocuklarda ilaç vadi düzeyi takibinin daha erken yapılması önerilmektedir[25].

Obezite beden kitle endeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin veya yaşa ve cinsiyete göre 95 persentilin üzerinde olmasına denilir[25]. Obez çocuklarda vankomisin dozu ayarlanması hakkında literatürde çalışmalar mevcuttur. Vankomisin molekülü hidrofilik olduğundan dolayı yağ dokusuna dağılımı azdır[25]. Çalışmalarda obez çocuklara vücut ağırlığına göre ampirik vankomisin tedavisi verildiğinde obez olmayan çocuklara göre serumlarında daha yüksek ilaç konsantrasyonu saptanmıştır[48, 49]. Obez çocuklarda yapılan çalışmalar 40-80 mg/kg/gün maksimum 1-2 g vankomisin verilmesinin tedavi için yeterli olduğunu göstermiştir[25]. Başka bir metaanalizde de kilolu veya obez çocuklarda doz değiştirilmesi önerilmemektedir[49]. Obez çocuklarda total vücut yüzey alanı ile doz hesaplamak için bir çalışma olsa bile[50] çocuklarda vücut yüzey alanına göre doz ayarlanması klinikte rutin olarak kullanılması önerilmemektedir[51]. Kılavuzlar obez çocuklarda tedavi izlemi için ve akut böbrek hasarı gibi yan etkilerin önlenmesi için ilaç vadi düzeyi takibini önermektedir[25].

## **2.6. Vankomisin Direnci:**

Enterokoklar genellikle sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem, yumuşak doku ve kateter enfeksiyonlarına sebep olan; sık kullanılan sefalosporin, aminoglikozid,

klindamisin gibi antibiyotiklere doğal dirençli Gram pozitif mikroorganizmalardır[52]. 1980'lerden sonra vankomisin kullanımının artışı ile ilk kez 1986'da Avrupa'da sonrasında 1987'de Amerika'da vankomisine dirençli enterokoklar bildirilmiştir[53].

Enterokoklarda VanA'dan VanN'ye kadar birçok direnç paterni gösterilmiştir[54]. VanA hem vankomisine hem de teikoplanin'e dirençli iken VanB sadece vankomisine karşı dirençlidir. VanC ise *Enterococcus casseliflavus/Enterococcus flavescens* ve *Enterococcus gallinarum*'da bulunur ve vankomisine düşük direnci gösterir. Bu fenotiplere sebep olan pek çok gen gösterilmiş olup temelde direnç iki şekilde olur. Vankomisin dirençli organizmalarda peptidoglikan yapı ya D-alanyl-D-laktat (VanA, VanB, VanD ve VanM) ya da D-alanyl-D-serin (VanC, VanE, VanG, VanL ve VanN) olarak değiştirilmiştir[54]. (Tablo 2.5) Enterokoklar diğer bakterilere genetik materyallerini plazmidler ve transpozonlar aracılığı ile aktarabilir. İn vitro olarak stafilokoklara direncin aktarılabilirdiği gösterilse de in vivo olarak sadece vaka sunumları seviyesinde kalmıştır[55, 56].

**Tablo 2.5:** Enterokokların vankomisin direnç paternleri

Direnç paterni	Peptidoglikan yapıdaki değişiklik
VanA	D-alanyl-D-laktat
VanB	D-alanyl-D-laktat
VanC	D-alanyl-D-serin
VanD	D-alanyl-D-laktat
VanE	D-alanyl-D-serin
VanG	D-alanyl-D-serin
VanL	D-alanyl-D-serin
VanM	D-alanyl-D-laktat
VanN	D-alanyl-D-serin

Stafilokoklarda vankomisine azalmış etkinlik ise ilk olarak 1997'de Japonya'da[57] sonrasında da ABD'de tespit edilmiştir. Bu suşların MİK değerleri 4-8 mg/L arasında olduğu görülmüş ve bu yüzden Vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) ismi verilmiştir. Bu suşlarda fazla miktarda peptidoglikan yapıya katılmayan D-alanyl-D-alanin sentezlenmekte ve vankomisin molekülleri bu sayede yakalanmaktadır[58]. VISA ile enfekte olan hastalarda tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir[59]. Fakat bu organizmalar çok nadir oldukları için o dönemde klinik yansımaları olmamış, klinik uygulamalarda değişikliğe neden olmamıştır.

Vankomisine heterorezistan olan MRSA suşları ise (hVISA) daha yaygın olarak görülmektedir ve hatta Japonya'daki MRSA izolatlarının %26'sını oluşturmaktadır[60]. Bu suşların vankomisin MİK değerleri toplamda 4 mg/L'den az olmasına rağmen bazı alt popülasyonlarının vankomisin direnci fazladır. Bu mikroorganizmalar VISA'nın öncülleri olabileceği için önemlidir[59]. Bazı çalışmalarda vankomisin hVISA suşlarına etkisiz kaldığı gösterilmektedir[8]. Vankomisine duyarlılığı azalmış *S. aureus*'la enfekte olan hastalarda yapılan çalışmalarda 6 aylık mortalitenin %80'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir[61].

Türkiye'den yapılan çalışmalar ise hVISA yüzdesinin MRSA izolatlarında sıklığının %17 civarında olduğunu göstermektedir[62]. Kistik fibrozis gibi kronik hastaların refere edildiği merkezlerde bu sıklık %43'e kadar çıkmaktadır[63].

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) sağlık hizmetleri ve tıbbi test topluluklarında kullanılan klinik ve laboratuvar testleri ile ilgili standartları ve kılavuzları oluşturan kurumdur. Son yıllarda *S. aureus*'ta vankomisin direnci artışı görüldüğü için CLSI vankomisin için duyarlılık MİK değerini  $\leq 4$  mg/L'den  $\leq 2$  mg/L'ye; direnç için ise  $\geq 32$  mg/L'den  $\geq 16$  mg/L'ye düşürmüştür. Böylece daha hassas şekilde dirençli suşların fark edilmesi amaçlanmıştır[24]. Yüksek MİK değerine sahip bakteriler ile enfekte olan hastaların daha kötü klinik sonuçlarının olması kaçınılmazdır. 2017'de yapılan bir meta analizde ise 2007 yılına kadar artış gösteren vankomisin MİK değerlerinin sonrasında düşmeye başladığını

göstermektedir[24]. Buna sebep olarak MRSA enfeksiyonlarına yaklaşımda akılcı antibiyotik kullanımı çalışmaları gösterilmiştir.

## **2.7. Yan Etkiler:**

Vankomisin ile yapılan ilk çalışmalarda sık yan etki görülmemiştir. Venöz irritasyon, titreme ve döküntüler rapor edilmiş fakat infüzyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Vankomisinin üretim sürecinde karboksilik asit grupları içeren polimerik yapılar oluşmakta ve bu da safsızlığı oluşturmaktadır. Bunun reçineler ile saflaştırılması gerekmektedir[64]. Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi artışıyla genellikle kulak çınlaması ile kendini gösteren ototoksisite gözlenmiş ve bu o dönemde ilacın saflaştırılmasında karşılaşılan problemlere bağlanmıştır[8]. Saflaştırmada sürecindeki ilerleme ile infüzyon ilişkili titreme ve deri döküntülerinde belirgin azalma sağlanmıştır. 1974-1981 arasında yapılan bir retrospektif analizde[65] hastalarda ateş ve döküntünün nadiren görüldüğü, ototoksisitenin görülmediği, nefrotoksisitenin ise nadir ve geçici olduğu gösterilmiştir[65].

Yıllar geçtikçe vankomisin ile daha çok çalışma yapılmış ve yan etkileri daha iyi ortaya konulmuştur. Bu kadar etkili bir ilacın yıllar sonra bile ilk basamak kullanılmamasında akılcı ilaç uygulamaları en önemli etken iken bir diğer önemli faktör de yan etkileri ile ilişkili tedirginliktir[23]. İnfüzyon ilişkili periferik komplikasyonlar, hipersensitivite reaksiyonları, nefrotoksisite, ateş, hipotansiyon ve taşikardi, flebit, ototoksisite, titremeler ve döküntü başlıca yan etkileridir.

Türkiye’de kullanılan vankomisin preparatlarından biri olan “Vankopol” ürünü için kısa ürün bilgilerinde belirtilen istenmeyen yan etkileri de hipersensitivite reaksiyonları, “red man” sendromu gibi infüzyon ilişkili reaksiyonlar, nefrotoksisite ve ototoksisite olarak belirtilmiştir.

Çalışmalar uygunsuz doz ve uzun tedavi süresinin ilacın toksisitesini arttırdığını ve yan etkilere neden olduğunu göstermektedir[23, 66]. Vankomisin ile yan etki sıklığı metaanalizlerde % 13,4-47,0 arasında değişmektedir[67].

### 2.7.1. Hipersensitivite:

Hipersensitivite reaksiyonları immün veya immün olmayan mekanizmalarla gerçekleşebilir. Vankomisin ile ürtiker, ekfoliyatif dermatit, maküler döküntüler, eozinofili, vaskülit, geçici anafilaksi ve nadiren vasküler kollaps bildirilmiştir[23].

Hipersensitivite en sık deride bulgu verir. En çok maküler döküntüler görülmektedir. Bu döküntüler genellikle kaşıntılı veya kaşıntısız gövdeden ve üst ekstremiteden başlayıp yayılan karakter göstermektedir. Deri lezyonları çok büyük alanı kaplıyorsa veya birden çok organ tutulumu varsa ciddi hipersensitivite adı verilir. İlaç kesildiğinde 7-10 gün içinde döküntüler kaybolmaktadır. Ürtiker ise genellikle ilaca maruz kaldıktan 7-14 gün sonra oluşur. Bazen derin dermis ve subkutan dokuları da kapsayabilir ve anafilakside de görülebilir[23].

Vankomisin immün sistem aracılı reaksiyonlara sebep olabilir. Hızlı IgE (İmmünglobulin E) aracılı tip-1 hipersensitivite reaksiyonlarına, akut interstisyel nefrit (AİN) gibi organ spesifik tip-2 reaksiyonlara ve makülopapüler döküntü, DRESS (ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar) sendromu, Steven-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz (SJS/TEN) gibi geç tip hücre aracılı tip-4 reaksiyonlara sebep olabilir[66].

Anafilaksi IgE aracılı bir tip-1 hipersensitivite reaksiyonudur. Anafilaksi olabilmesi için hastaların öncelikle vankomisin ile duyarlanması ve vankomisin-spesifik IgE üretebilmesi gerekmektedir[68]. Tekrarlayan vankomisin infüzyonları ile duyarlanmış mast hücreesindeki IgE reseptörleri etkileşir ve histamin, lökotrien C4 ve prostaglandin D2 gibi vazoaktif maddelerin salınmasına sebep olur[69]. TNF (Tümör nekrozis faktör)-alfa ve IL (İnterlökin) 4,5,6,8 ve 13 gibi sitokinler de bu reaksiyonu arttırır. IgE ilişkili reaksiyonlarda ilk olarak lokal ödem, düz kas kasılması, vazodilatasyon ve postkapiller geçirgenlik artışı görülür. Geç dönemde ise bazofil, eozinofil ve diğer hücreler aktiveleştirilir ve bu durum 48 saate kadar sürebilir[70]. Ciddi vakalarda hipotansiyon, bronkospazm ve larinks ödemi ile sonuçlanır[23]. Anafilaksi tedavisinde ilk basamakta adrenalin kullanılır. Adrenalin histamin



salınımını inhibe eder ve etkilerini geri çevirir[71]. Anaflaksi durumunda antihistaminikler etkisizdir, çünkü antihistaminikler histamin salınımını değil üretimini inhibe ederler. Zaten dolaşımında olan histaminin etkisini antagonize edemezler fakat kullanılmaları da tamamen yanlış değildir. Ürtiker, hipotansiyon veya tekrarlayan bronkospazm gibi geç reaksiyonların oluşmasını engellerler[71]. Kortikosteroidler de aynı antihistaminikler gibi erken reaksiyonda kullanılmazlar, geç reaksiyona etki ederler[71].

DRESS sendromunun en sık sebebi antibiyotiklerdir ve bazı çalışmalarda vankomisin antibiyotikler arasında en fazla DRESS sendromuna sebep olan ilaç olarak gösterilmiştir[72]. DRESS sendromuna yatkınlıkta immün sistem (özellikle HLA-A\*32:01)[73], CYP (sitokrom p450) enzim polimorfizmleri, yaş ve böbrek fonksiyonları rol oynar. DRESS sendromunun asıl tedavisi sebep olan ilacın bulunup kesilmesidir. Genellikle tedavide kortikosteroidler, siklosporin, TNF inhibitörleri ve mepolizumab gibi immünsupresyon kullanılır. Aktif tedaviye rağmen mortalite sıklığı %10 civarında bildirilmiştir[74].

Vankomisin ilişkili hipersensitivite reaksiyonu açısından riskli hastaları bulmak için bir yöntem henüz yoktur. Deri testleri, intrakutanöz vankomisin enjeksiyonunun direkt mast hücre degranülasyonuna sebep olmasından dolayı yanlış pozitif sonuçlar vermektedir[75].

### **2.7.2. İnfüzyon İlişkili Durumlar (Periferik Komplikasyonlar):**

Vankomisin intravenöz olarak en fazla dakikada 10 mg olacak şekilde, en az 60 dakikada verilmelidir[23]. Hızlı infüzyon ağrı, ilacın düşük pH değeri olması sebebi ile flebit[76], eritem, ürtiker, kızarıklık, hipotansiyon, taşikardi ve red man sendromuna sebep olabilir[23, 71]. Genellikle hastalarda ilk dozdan sonra görülür[71]. Vankomisin uygulanırken güvenli bir intravenöz yol kullanılmalıdır. Ekstravazasyon olduğu zaman ağrı, hassasiyet ve nekroz görülebilir[22].

“Red man” sendromu (red neck sendromu) vücudun üst kısmının aşırı kızarması veya ağrılı gövde kası spazmıdır. Vankomisin alan hastaların %4-47’sinde görülür[77]. Genelde 20 dakika içinde kaybolur fakat bazen daha uzun sürebilir. Vankomisin mastositlere direkt toksik etki ile histamin salınımı olmasından dolayı geliştiği düşünülür[22, 23]. Bazen ani kan basıncı düşüklüğü, nefes darlığı, anjioödem, ürtiker ve kaşıntı görülebilir. Antihistaminik, kortikosteroid veya intravenöz (iv) sıvı tedavisi gerekebilir. Vankomisin alan hastalarda diğer antibiyotikleri alan hastalara göre daha fazla periferik iv yan etkiler olduğu gösterilmiştir[23].

İnfüzyon ile ilişkili yan etki görüldüğünde yapılabilecek bazı stratejiler vardır. Birincisi infüzyon hızını azaltmak veya aynı doz ilacı daha fazla frekansta vermektir[71]. İkincisi ise histamin salınımını azaltmak için H1 reseptör antagonistleri kullanmaktır[78]. İntravenöz veya oral difenhidramin, oral hidroksizin periferik yan etkileri önlemede etkili bulunmuştur[79]. Bu stratejiler uygulansa bile bazı hastalarda mast hücreleri ve/veya bazofiller vankomisine çok duyarlı olduğu için degranülasyon görülebilir. Böyle hastalarda vankomisin devam edilmesi gerekiyorsa desensitizasyon uygulanmalıdır[71].

Hem hipersensitivite hem de infüzyon ilişkili durumlar mast hücreleri aracılığı ile oluşsa da anaflaksi IgE ilişkili iken anafilaktoid reaksiyon IgE ilişkili değildir[71]. Anafilaktoid reaksiyonlar doz bağımlıdır, yüksek dozlar kısa sürede verilirse bu reaksiyon artar. Çalışmalarda sağlıklı insanlara bir saat içinde verilen 1000 mg vankomisin %80-90’ında anafilaktoid reaksiyona sebep olmuştur[79]. Fakat enfeksiyonu olan hastalarda durum biraz farklıdır. Çalışmalarda bakterinin varlığı ve malignansinin histamin yanıtını değiştirdiği bu hastalarda daha az anafilaktoid reaksiyon geliştiği görülmektedir[71]. Bu iki olayda da triptaz düzeyinin artması olayda mast hücrelerin rol aldığını gösterir fakat triptaz düzeyi anaflaksi ve anafilaktoid reaksiyon ayrımı yapmaz[71].

Bazen anafilaktik reaksiyonlar ile ağır anafilaktoid reaksiyonları birbirinden ayırmak mümkün olmaz. Böyle bir durumda ilaca devam edilmesi gerekiyorsa hipersensitivite reaksiyonlarının ciddiyetinden ötürü desensitizasyon önerilir[71].

### **2.7.3. Geçici Nötropeni:**

Vankomisin ilişkili nötropeni genellikle 10 gün ve daha uzun süren tedavilerde doz bağımsız olarak görülür. Tedavi kesildiğinde beyaz küre ve mutlak nötrofil sayıları 2-5 gün içerisinde normale gelmektedir[80]. İlaç ilişkili nötropeni; nötrofillerin immün aracılı yıkımı veya ilacın kemik iliğine direkt toksisitesi ile ilişkili olabilir. Vankomisin ilişkili nötropenin hangi yolla olduğu bilinmemekle birlikte kemik iliği aspirasyonlarında normal miyeloid serilerin saptanması ve ilaç kesildikten sonra nötrofil değerlerinin hızla normale gelmesi sebebi ile immün aracılı olabileceği düşünülmektedir[80]. Vankomisin alan hastaların %2-12'sinde vankomisin ilişkili nötropeni görülmektedir[81].

### **2.7.4. İlaç Ateşi:**

İlaç ateşi; ilaç verildiğinde vücut sıcaklığının artması ve ilaç kesilmesi ile bu etkinin sona ermesi durumudur[82]. Vankomisine bağlı ilaç ateşi vankomisin ilişkili nötropeniye benzerlik gösterir. Yedi günden uzun süreli tedavide görülür ve ilaç kesildikten 48-72 saat sonra kaybolur. Doz bağımsız olduğu kabul edilir ve nadiren eozinofili eşlik eder[80]. İlaç ateşini klinik olarak bakteriyemiden ayırmak zordur. Çoğu hastada tipik bir ateş paterni yoktur, ateş düşürücülerin verilmesi ateş paternini etkileyebilir.

İlaç ateşi farmakolojik etkinin uzaması, santral veya periferik termoregülasyonun etkilenmesi, ilacın verilmesi yöntemleri ve immün aracılı hipersensitivite reaksiyonları sebebi ile oluşabilir. En sık immün aracılı mekanizma görülür. İlaç-antikor kompleksi oluşması ile lenfositler aktiveleşir ve ateşe sebep olan sitokinler salgınır. İlaç ilişkili ateşte alerjik reaksiyonlarda görülen eozinofili, ürtiker ve anafilaksi görülmez[80].

Aynı mekanizma ile oluşmasından dolayı nötropeni ve ilaç ilişkili ateş bazı hastalarda birlikte görülebilir[80]. Beta laktam antibiyotikler immün aracılı yollar ile hem nötropeni hem de ilaç ateşine sebep olabilmektedirler[83]. Birlikte sık

kullanıldığından dolayı bazı hastalarda hem vankomisin ilişkili hem de beta laktam ilişkili ateş ve nötropeni görülebilir, ayırım yapmak zor olabilir[84].

#### **2.7.5. Trombositopeni:**

İlaç ilişkili trombositopeni 300'den fazla ilaca bağlı olabilir[85]. Kanama riskinden dolayı erken tanınması ve tedavinin düzenlenmesi gereklidir. Primer immün trombositopeniler, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK), heparin ilişkili trombositopeni ve birlikte kullanılan diğer trombositopeni yapabilecek ilaçlar olduğu için klinisyenler için ilaç ilişkili trombositopeniyi tanımak oldukça zordur. Sebebi bilinmeyen trombositopenide her zaman ayırıcı tanıda ilaç ilişkili trombositopeni düşünülmesi gerekir[86].

Trombositopeni immün veya immün olmayan yollarla olabilir. İmmün olmayan mekanizmaya antineoplastik ilaçların antiviral ilaçların ve tiazid diüretiklerin kemik iliğini baskılayıcı etkileri gösterilebilir. İmmün aracılı mekanizma idiyosenkratik bir hipersensitivite reaksiyonudur. Genellikle haptan oluşumu (penisilin, sefalosporin), quinin tipi (sülfonamidler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar), fiban tipi (glikoprotein IIb/IIa inhibitörleri), ilaç spesifik antikor oluşumu (abciximab), otoantikor oluşumu (prokainamid) ve immün kompleks oluşumu (heparin) ile görülürler[85].

Vankomisin ile trombositopeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle doz bağımsız olarak görülür. Vankomisin bağımlı trombosit-reaktif antikorlar vakaların yarısında görülmektedir. Genellikle haptan oluşumu görülür. Vankomisin trombositlerin glikopeptitlerine bağlanır ve bu da antikorların trombositleri etkisizleştirilmesi ile sonuçlanır. Nadiren de olsa vankomisine doğal olarak oluşan antikorların trombosit membran proteinlerine bağlanıp hücre lizisine sebep olabildiği gösterilmiştir[87].

Vankomisin ile trombositopeni genellikle ilaç başlangıcından ortalama 8 gün sonra görülür. İlaç daha sonra tekrar verilirse bu süre daha da kısalabilir. Kanama

hastaların yarısında bildirilmiştir. Kanama ciddiyeti trombosit sayısı ile orantılı değildir. Reaktif antikorların gösterilmesi tanıda yardımcı olsa da bu testin yaygın olmaması, duyarlılığının bilinmemesi, antikor tayininin uzun sürmesi gibi pek çok sınırlılığı vardır. Bu yüzden tanı genellikle klinik olarak konulur[87].

Vankomisine bağlı trombositopeninin tedavisi ilacın kesilmesidir. Trombosit sayılarının normale dönmesi süresi ortalama 7,2 gündür, fakat böbrek yetmezliği olanlarda daha uzun sürebilir. Trombosit transfüzyonu sadece ağır trombositopeni (20.000/mL altı) veya hayatı tehdit edecek kanama durumlarında düşünülmelidir. Kortikosteroidler, intravenöz immünglobulin (IVIG), rituksimab, plazma değişimi diğer tedavi seçenekleridir[87].

#### **2.7.6. Nefrotoksisite:**

Akut böbrek hasarı böbrek fonksiyonlarında ani azalma durumudur. Primer böbrek hastalıkları, iskemi, toksik hasar veya böbrek dışı patolojilere bağlı gelişebilir. Akut böbrek hasarı tanısında çocuklar için en sık KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri kullanılmaktadır[88].

KDIGO kriterlerine göre serum kreatinin değerinde 48 saat içinde 0,3 mg/dl artış olması, 7 gün içerisinde serum kreatinin değerinin bazal değere göre 1,5 kat artış olması, 6 saat boyunca idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saat altında olması durumunda akut böbrek hasarı tanısı konulur[88]. (Tablo 2.6)

Schwartz formülüne göre  $[\text{boy (cm)} \times \text{k (yaşa ve cinsiyete göre sabit değer)}] / \text{serum kreatinin}$ ) tahmini glomerüler filtrasyon hesaplanıp azalma varsa böbrek hasarı tahmin edilmeye çalışılır[89].

**Tablo 2.6:** KDIGO'ya göre akut böbrek hasarı şiddeti sınıflaması[88]

<b>Evre</b>	<b>Serum kreatinin</b>	<b>İdrar çıkışı</b>
1	Bazale göre 1,5-1,9 kat VEYA 0,3 mg/dl artış	6-12 saat boyunca 0,5 ml/kg/sa altında olması
2	Bazale göre 2,0-2,9 kat artış	12 saatten fazla 0,5 ml/kg/sa altında olması
3	Bazale göre 3,0 kat VEYA Serum kreatinin 4,0 mg/dl üzeri VEYA Renal replasman tedavisi başlanması VEYA 18 yaş altı hastalarda tahmini hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının 35 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> altına düşmesi	24 saatten fazla 0,3 ml/kg/sa altında olması VEYA 12 saatten fazla anüri görülmesi

Vankomisin çoğunlukla böbrekten glomerüler filtrasyon ile az miktarda da tübüler sekresyon ile elimine edilir. Vankomisine bağlı nefrotoksisite tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda vankomisine bağlı nefrotoksisite sıklığının %7-17 arasında olduğu bildirilmektedir[90].

Vankomisine bağlı nefrotoksisite patofizyolojisinde akut tübüler nekroz, akut tübülointerstisyel nefrit ve intratübüler kristal obstrüksiyonu rol oynadığı düşünülmektedir[91]. Ağır vankomisin toksisitesi olan hastalardan alınan böbrek biyopsilerinde histolojik olarak tübülointerstisyel nefrit ve bazen granülomlar gösterilmiştir[22].

Hayvan çalışmaları proksimal renal tübüllerde vankomisin birikiminin nefrotoksisiteye sebep olduğu gösterilmektedir[22]. Bazı hayvan çalışmaları da

oksidatif stresin vankomisine bağlı toksisitede rol aldığını göstermektedir[22, 90]. Ayrıca komplement sistemin ve inflamasyonun da vankomisin ilişkili böbrek hasarında katkısı olabileceği düşünölmektedir[90].

Fare deneylerinde vankomisin antioksidan enzimlerin ve glutatyon peroksidazın azaldığını göstermektedir. Ayrıca farelerde vankomisine bağlı nefrotoksisitede E vitamini, C vitamini, N-asetilsistein, kafeik asit fenilesteraz ve eritropoeitinin koruyucu ve antioksidan özelliği gösterilmiştir. Fakat henüz antioksidan tedavinin insanlarda etkisi hakkında bir çalışma yoktur[22].

Vankomisine bağlı akut interstisyel nefrit (AİN) tip 2 hipersensitivite reaksiyonudur ve doz bağımlı değildir. Vankomisin tedavisi alan hastalardaki kreatinin yükseklikleri ilacın nefrotoksik etkisine bağlandığı için genelde akut interstisyel nefrit tanısı az konulmaktadır. Klinik olarak AİN döküntü, periferik eozinofili veya eozinofilüri ile karakterizedir. AİN tanısı böbrek biyopsisi ile konulduğu ve böbrek biyopsisi nadir olarak alındığı için biyopsi ile kesin tanılı hastalar literatürde nadirdir. Genellikle AİN kendini sınırlar ve böbrek fonksiyonları normale gelir[66].

Vankomisin vadi düzeyi >15 mg/L olması nefrotoksisite için belirleyici faktör olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Vankomisin düzeyi 15-20 mg/L olan hastalarda toksisitenin %27 arttığı gösterilmiştir[22]. Vankomisin böbrekten elimine edildiği için nefrotoksisitede serum vankomisin düzeyi yükselmektedir. Bu yüzden serum vadi düzeyi 20 mg/L değerinin üzerinde yüksek doza bağlı nefrotoksisite olduğunu veya nefrotoksisiteye bağlı serum düzeyi yükseldiğini ayırt etmek zordur. Ayrıca vankomisin nefrotoksisitesi için çalışmalarda genelde seçim eğilimi mevcuttur. Ciddi hastalığı olan ve zaten nefrotoksisite riskinde olan hastalara yüksek vankomisin dozlarında verilmektedir[22].

Yapılan metaanalizlerde vankomisin nefrotoksisitesi için bazı risk faktörleri gösterilmiştir. Bunlardan bazıları modifiye edilebilir iken bazıları edilemez. Modifiye edilebilir risk faktörleri intravasküler volüm azlığı ve birlikte olan akut hastalığın

derecesi iken modifiye edilemeyen faktörler ileri yaş, kadın cinsiyet, ilaca karşı alerjik reaksiyon, farmakogenetik faktörler (böbrekteki ilaç transporterları, cyp450 enzimi gen polimorfizmleri) ve birlikte olan kronik böbrek yetmezliği, immüsupresyon durumu gibi sistemik komorbiditelerdir[91]. Ayrıca yüksek dozun uzun süre verilmesi, birlikte nefrotoksik ilaçlar ve antibiyotikler verilmesi, yoğun bakımda yatıp vazopressör almak ve obezite çalışmalarında risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Obezite ile vücut ağırlığına göre verilen doz yükseldiği için nefrotoksisiteyi artırmaktadır[22].

Pek çok çalışmada birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçların sayısı belirtilmemiştir. Pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada vadi düzeyi >15 mg/L olan, yoğun bakıma yatıp furosemid tedavisi alanlarda vankomisin nefrotoksitesinin daha fazla olduğu görülmüştür. Furosemid kendi başına nefrotoksik olmasa da dehidratasyona sebep olduğu için vankomisinin nefrotoksik etkisini artırıyor olabilir. Erişkinde yapılan bir çalışmada “loop diüretiklerinin” kullanılmasının nefrotoksisiteyi arttırdığı gösterilmesi bunu destekler niteliktedir[22].

Sadece nefrotoksik ilaçların değil antibiyotiklerin de birlikte kullanılması vankomisin nefrotoksitesini arttırabilir. Hastanemizde yapılan bir çalışmada vankomisin ile birlikte piperasilin-tazobaktam kullanılmasının erişkinlerde vankomisinin tek kullanılmasına göre akut böbrek hasarı riskini 3,5 kat arttırdığı görülmüştür[92].

Biyopsi tanılı AİN olan hastalarda 1 mg/kg dozdan prednizolon verilmesi iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir[91]. Fakat genellikle vankomisine bağlı nefrotoksisite idiyosenkratik olduğu için asıl tedavisi ilacı kesmektir. Çalışmalarda nefrotoksitesinin %50'sinin vankomisin tedavisi alırken %21'inin ise tedavinin kesildiği 72 saat içinde düzeldiği görülmüştür[22].

Vankomisinin nefrotoksitesine dair pek çok araştırma olmasına rağmen mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu yüzden klinisyenlerin vankomisin nefrotoksitesini için risk faktörleri olan hastaları önceden belirlemesi ve daha dikkatli bir şekilde tedavi izlemi yapması gerekmektedir.



### **2.7.7. Hepatotoksisite:**

Vankomisin ilişkili hepatotoksisite çok nadirdir literatürde çocuklarla sadece iki tane vaka sunumu vardır. Bir tanesi asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği ile seyretmişken diğeri fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanmıştır[93]. Vankomisinin karaciğer toksisitesini anlamak için yapılan bir meta analizde ise ılımlı bir serum aminotransferaz yüksekliği olduğu görülmüştür[94]. Bu sebeple vankomisin verilen hastalarda görülen hepatotoksisite birlikte kullanılan diğer hepatotoksik ilaçlara bağlıdır.

### **2.7.8. Ototoksisite:**

Literatürde vankomisine bağlı işitme kaybı bildirilmiştir. Buna VIII. kranial sinire ilacın direkt toksisitesi sebep olmaktadır. Bazı vakalarda işitme kaybı kalıcı olmuştur. Fakat literatürdeki hastalar genellikle böbrek yetmezliği olan ve zaten bir miktar işitme kaybı olup üstüne başka ototoksik ilaçlar alan hastalardır[23].

Vankomisin serum konsantrasyonları ile ototoksisite arasında ilişki kurulan vakalar olsa da bu ilişki hayvan modellerinde gösterilmemiştir. Artık çoğu uzman ilacın ototoksik olmadığını düşünmektedir[22].

Vankomisin ile birlikte kullanıldığında etkileşebilen bazı ilaçlar ise Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.7:** Vankomisin ile etkileşebilen bazı ilaçlar[95]

İlaç ismi	Etkileşim	İlaç ismi	Etkileşim
Asiklovir	Nefrotoksik	Furosemid	Nefrotoksik, Ototoksik
Amikasin	Nefrotoksik, Ototoksik	Gentamisin	Nefrotoksik, Ototoksik
Amfoterisin B	Nefrotoksik, Ototoksik	İbuprofen	Nefrotoksik
Sefazolin	Nefrotoksik	IVIG	Nefrotoksik
Sefepim	Nefrotoksik	IV kontrast	Nefrotoksik
Sefiksım	Nefrotoksik	Metotreksat	Metotreksat düzeyini artırma
Sefoperazon	Nefrotoksik	Mikofenolat mofetil	Oral yararlanımı azaltma
Sefotaksim	Nefrotoksik	Naproksen	Nefrotoksik
Seftazidim	Nefrotoksik	Pamidronat	Nefrotoksik
Sefuroksım	Nefrotoksik	Piperasilin	Nefrotoksik
Siprofloksasin	Nefrotoksik	Remdesivir	Nefrotoksik
Sisplatin	Nefrotoksik, Ototoksik	Palivizumab	Nefrotoksik
Klindamisin	Nefrotoksik	Sirolimus	Nefrotoksik
Siklofosfamid	Nefrotoksik	Sulfometaksazol	Nefrotoksik
Diklofenak	Nefrotoksik	Trimetoprim	Nefrotoksik
Dopamin	Vankomisin düzeyini düşürme	Takrolimus	Nefrotoksik
Dobutamin	Vankomisin düzeyini düşürme	Tenofovir	Nefrotoksik
Flurbiprofen	Nefrotoksik	Zidovudin	Nefrotoksik
Flusitozin	Nefrotoksik	Zoledronik asit	Nefrotoksik

IVIG: İntravenöz İmmünglobulin, IV: İntravenöz

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ocak 2019 – Aralık 2021 tarihleri arasında enfeksiyon ve diğer nedenlerle yatan hastalar üzerinde yapılmıştır. Vankomisin tedavisi başlanıp tedavisi bu aralıkta kesilen veya tamamlanan 1000 farklı çocuk hastanın 1378 vankomisin kullanım bilgisi incelenerek yapılmış geriye dönük bir çalışmadır.

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (GO 22/566, Değerlendirme tarihi: 07.06.2022) (Ek-1) Veri toplama formu Ek-2'de gösterilmiştir.

#### Araştırmaya dahil etme kriterleri

1. 1 ay – 18 yaş arasında olmak
2. Vankomisin almak
  - a. İlk tedavi süresi tamamlandıktan sonra farklı bir endikasyon ya da aynı endikasyon ile arada en az yedi gün ara ile vankomisine başlanmış olması

#### Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Vankomisin ilk dozu başladığında 1 aydan küçük ve 18 yaştan büyük olanlar
2. Tanı konulması veya tedavi başlanması sonrasında takiplerini başka bir sağlık kuruluşunda devam etmek isteyen hastalar
3. Enfeksiyon tedavisi dışında vankomisin lokal etkisi için kullanılan hastalar
4. Herhangi bir nedenle vankomisin tedavisini oral yolla alanlar

Hastaların cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı değerleri, klinik ve demografik özellikleri, tıbbi geçmişi, antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu (bakteriyemi şüphesi, pnömoni vb.); izole edilen mikroorganizma türü (cins ve suşu) ve antimikrobiyal duyarlılığı; vankomisin dozu, vankomisin infüzyon süreci, kullanım süresi ve yan etkileri, yan etki görülene kadar geçen süre, vankomisin ile kullanılan diğer antibiyotikleri, diğer kullandığı ilaçları; yan etki görülmesi durumunda yapılanları ve görülen laboratuvar değişiklikleri hastaların Hacettepe Üniversitesi Elektronik Hasta Kayıt Sisteminden çıkarılmıştır. Hastalarla veya yakınları ile yüz yüze görüşülmemiştir.

Hastaların antibiyotik başlandığındaki antropometrik ölçümleri (boy ve kilo) ile yaş ve cinsiyetlerine göre Türk çocukları için hesaplanmış değerler kullanılmış ve 95 percentil üzerinde olanlar obez olarak kabul edilmiştir[96].

Veriliş endikasyonları, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) 1995 temelli kılavuzlarına göre belirlenmiştir[97]. Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda etken gösterilmeden ilk basamak tedavi başlanması doğru olmayan endikasyon olarak değerlendirilmiştir. Toplum kökenli enfeksiyonlarda tedavi başlanmadan önce etkenin metisilin dirençli gösterilmesi doğru endikasyon kabul edilmiştir. Pnömoni, deri ve cilt enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları gibi örnek alınmasının veya örnek alınsa bile üremenin görülmesinin zor olduğu enfeksiyonlarda hastanın anamnezi dikkatlice irdelenmiş ve vankomisinin ikinci basamak antibiyotik olarak kullanılması doğru endikasyon kabul edilmiştir. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda ise hastanın daha önceki üremeleri ve aldıkları antibiyotikler değerlendirilmiş, buna göre daha önce dirençli üremesi olanlarda ve daha önce aldığı antibiyotik ile klinik yanıt alınamayanlarda enfeksiyon etkeni Gram pozitif bir mikroorganizma düşünüldü ise ilk basamakta vankomisin başlanması doğru endikasyon kabul edilmiştir. Menenjit gibi antibiyotik tedavisinin hızlı başlanması gereken durumda hastanın klinik izleminden ipucu olabilecek ateş, ense sertliği, geçirilmiş beyin operasyonu, travma vb. durumların varlığı araştırılmış ve bu durumların varlığı doğru endikasyon kabul edilmiştir. Nötropenik ateşte ise kateter

ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve sepsis belirtileri, hipotansiyon ve inotrop ihtiyacı araştırılmış varlığı durumunda ilk basamakta vankomisin başlanması doğru endikasyon kabul edilmiştir. Bakteriyemi şüphesinde ise hastada herhangi bir kateter varsa ya da daha önce metisilin dirençli üremesi varsa ya da hasta hipotansif, inotrop ihtiyacı varsa ilk basamak vankomisin başlanması doğru endikasyon kabul edilmiştir.

Hastalara verilen sıvı desteği sistem notlarından kontrol edilmiştir. Hastalara verilen günlük idamenin üzerindeki intravenöz sıvılar sıvı desteği olarak kabul edilmiştir.

Hastalık etkeni olan mikroorganizmalar kandan, kateterden, idrardan, balgamdan, boğazdan ve nazofarenksten alınan kültürde üreme olmasıyla veya polimeraz zincir reaksiyonunda mikroorganizmanın genomu gösterilmesi ile tespit edilmiştir. Etken kültürde gösterildiyse minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) değeri  $\leq 2$  mg/L olması vankomisine duyarlı,  $\geq 16$  mg/L olması da vankomisine dirençli kabul edilmiştir. Ara değerler orta duyarlılık olarak kabul edilmiştir.

Böbrek yetmezliği ve obezitesi olmayan olgularda vücut ağırlığına göre doz uygunluğu 38-80 mg/kg/gün aralığında olması normal olarak kabul edilmiştir. Günlük 30-38 mg/kg/gün doz alanlara düşük, 30 mg/kg/gün altında alanlara çok düşük dozda, 80 mg/kg/gün üzeri ise yüksek doz olarak kabul edilmiştir.

Hastalar akut böbrek hasarı durumu analizi yapılırken KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri ile değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi başlangıcı, 3., 7., 10., 14., 21. ve tedavi sonundaki serum kreatinin değerleri varsa incelenmiş ve serum kreatinin değişim durumuna bakılmıştır.

Olguların tedavi başlangıç ve bitiş kreatinin değerleri, yaş ve cinsiyet verileri ile Schwartz formülü uygulanmış ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değerleri hesaplanmıştır. Bu eGFR değerleri böbrek yetmezliği sınıflaması yapılmıştır. Buna göre eGFR değerleri 0-29 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> olanlar Evre 5, 30-44 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olanlar Evre 4, 45-59 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olanlar Evre 3, 60-89

mL/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olanlar Evre 2 ve 90 mL/dk/1,73m<sup>2</sup> üzerinde olanlar ise Evre 1 veya normal olarak kabul edilmiştir.

Karaciğer hasarı izlemi için karaciğer transaminazları (ALT ve AST) ve GGT değerlendirilmiştir. Sonuç değeri sistemde varsa tedavi başlangıcı, 3., 7., 10., 14., 21. ve tedavi sonunda not edilmiş, hastaların enzim değerleri incelenmiş ve değişimlerine bakılmıştır.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında *IBM SPSS Statistics (Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp)* Hacettepe Üniversitesi lisanslı programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri (*PP Plot*)) ve analitik yöntemlerle ( $n > 70$  olduğu için *Kolmogorov Smirnov* testi ile) incelenmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca (25. persentil – 75. persentil) verilerek yapılmıştır.

Verilerin normal dağıldığı görülürse bağımsız gruplar t testi (*Independent samples t-test*), eğer normal dağılım sağlanamıyorsa bu testin nonparametrik karşılığı olan *Mann-Whitney U* testi ile yapılmıştır. İki den çok normal dağılmayan grup olması halinde öncelikle *Kruskal-Wallis* testi uygulanmış, eğer istatistiksel olarak anlamlılık varsa *Tamhane'nin T2* testi ile post-hoc analiz yapılmıştır.

Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar *Pearson ki-kare* veya *Fisher'in exact* testi kullanılarak yapılmıştır. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hastaların Demografik Bilgileri

Ocak 2019 ile Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemizde 16503 farklı çocuk hasta yatışı olmuştur. Vankomisin tedavisi başlanan ve bu tarihler arasında biten 1000 farklı hasta toplamda 1378 kere vankomisin almıştır. 1000 farklı hastanın dağılımı 435 (%43,5) kız ve 565 (%56,5) erkek şeklindedir. 1378 olgunun 592'si (%43) kız 786'sı (%57) ise erkektir.

Vankomisin alanların ilaç başlandığında yaş ortancası 4,46 (1,22 – 10,10) yıl, erkeklerin yaş ortancası 3,90 (1,09 – 9,75) yıl kızların yaş ortancası 4,94 (1,53 – 10,23) yıl olarak sonuçlanmıştır. Yaş ortalaması ise tüm grupta 5,93 ( $\pm$ 5,16) yıl olup, erkeklerde 5,73 ( $\pm$ 5,19) yıl ve kızlarda 6,20 ( $\pm$ 5,11) yıl olarak sonuçlanmıştır.

Yatış süresi ortanca değeri 25 (13 – 53) gün olup en uzun süre yatan hasta 892 gün yatmıştır. Tedavi süresi ortancası 11 (7 – 15) ortalaması 12,62 ( $\pm$ 8,82) gün olup en uzun süre tedavi alan hasta 86 gün vankomisin tedavisi almıştır.

1378 olgunun yıllara göre dağılımı şu şekildedir: 18 (%1,3) olguya 2018'de, 492 (%35,7) olguya 2019'da, 413 (%30) olguya 2020'de ve 455 (%33) olguya 2021'de vankomisin başlanmıştır. Tablo 4.1'de yıllara ve yaş gruplarına göre Tablo 4.2'de yıllara ve cinsiyete göre olguların dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Olguların yıllara ve yaş gruplarına göre dağılımı (Tabloda 2018'de başlanan vankomisinler 2019 yılına dahil edilmiştir)

	1 ay – 1 yaş (%)	1 – 3 yaş (%)	3 – 6 yaş (%)	6 – 12 yaş (%)	12 – 18 yaş (%)	Toplam
<b>2019</b>	112 (%22,0)	99 (%19,4)	81 (%15,9)	140 (%27,5)	78 (%15,3)	510
<b>2020</b>	93 (%22,5)	72 (%17,4)	62 (%15,0)	104 (%25,2)	82 (%19,9)	413
<b>2021</b>	100 (%22,0)	96 (%21,1)	81 (%17,8)	91 (%20)	87 (%19,1)	455

**Tablo 4.2:** Olguların yıllara ve cinsiyete göre dağılımı (Tabloda 2018’de başlanan vankomisinler 2019 yılına dahil edilmiştir)

	<b>Kız (%)</b>	<b>Erkek (%)</b>
<b>2019</b>	234 (%45,9)	276 (%54,1)
<b>2020</b>	157 (%38,0)	256 (%62,0)
<b>2021</b>	201 (%44,2)	254 (%55,8)

Başlangıç aylarına göre dağılım ise şu şekildedir. Ekim 146 (%10,6) ile en fazla olmuş bunu 134 (%9,7) ile ağustos, şubat ve mart izlemektedir. En az 76 (%5,5) ile mayıs ayında vankomisin verilmiştir. (Tablo 4.3) Veriliş ayları arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmamıştır.

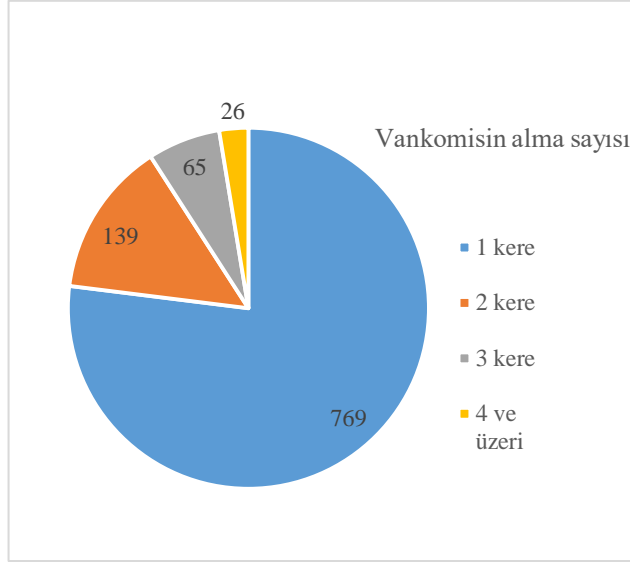
**Tablo 4.3:** Antibiyotik başlangıcının aylara göre dağılımı

<b>Ay</b>	<b>Olgu sayısı (%)</b>
Ekim	146 (%10,6)
Şubat	134 (%9,7)
Mart	134 (%9,7)
Ağustos	134 (%9,7)
Temmuz	126 (%9,1)
Haziran	111 (%8,1)
Eylül	106 (%7,7)
Nisan	106 (%7,7)
Aralık	102 (%7,4)
Ocak	102 (%7,4)
Kasım	101 (%7,3)
Mayıs	76 (%5,5)



Çalışmanın yapıldığı süre aralığında 769 olguya bir kere, 139 olguya iki kere, 65 olguya üç kere, 14 olguya dört kere, 8 olguya beş kere, 3 olguya altı kere, 1 olguya yedi kere ve 1 olguya de on beş kere vankomisin verilmiştir. (Grafik 4.1)

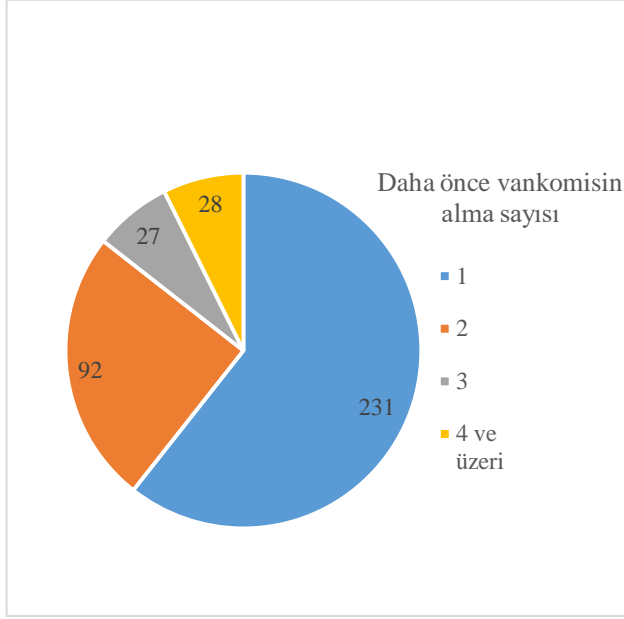
**Grafik 4.1:** Vankomisin alanların çalışma boyunca kaç kere aldığı dağılımı



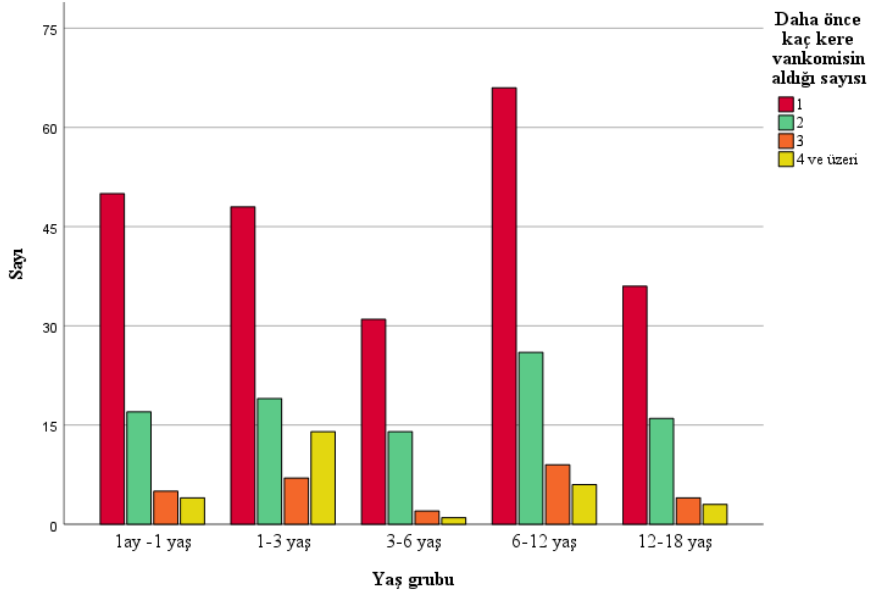
Vankomisin başlanmadan önce son üç ayda antibiyotik kullanan 1094 (%79,4) olgu vardır. Bunlardan en sık verilen antibiyotikler; ampisilin-sulbaktam 472 (%43,1), meropenem 258 (%33,2), amikasin 361 (%33), piperasilin-tazobaktam 258 (%23,6), seftriakson 232 (%21,2), amoksisilin-klavunat 214 (%19,6), siprofloksasin 202 (%18,5), teikoplanin 184 (%16,8), flukonazol 173 (%15,8), klaritromisin 167 (%15,3) olmuştur. Daha önce vankomisin verilen 303 (%27,7) olgu vardır.

Daha önce vankomisin alanların dağılımına bakılacak olunursa çalışma süresinde vankomisin alanların 997'si (%72,6) daha önce vankomisin almamıştır. Daha önce bir kere alan 231 (%16,8), iki kere alan 92 (%6,7), üç kere alan 27 (%2) ve dört ile üzeri kez alan 28 (%2) olgu vardır. (Grafik 4.2) Grafik 4.3'te daha önce vankomisin alan olguların yaş gruplarına göre dağılımları gösterilmiştir.

**Grafik 4.2:** Çalışma süresince daha önce vankomisin alanların dağılımı



**Grafik 4.3:** Daha önce vankomisin alanların yaş gruplarına göre dağılımları



Toplamda 171 (%12,4) olguda hastaların beden kitle endeksi değeri yaşına ve cinsiyetine göre 95 persentil üzerinde bulunmuştur. Yaş arttıkça obezite durumu azalmıştır. ( $p<0,01$ ) En fazla obezite 1-3 yaş ve 3-6 yaş grubunda görülmüş olup 6-12 ve 12-18 yaş grubunda obezite daha az görülmüştür.

İmmün olarak sağlıklı 770 (%55,9) olgu var iken 579 (%42) olguda primer veya sekonder immün yetmezlik olduğu görülmüştür. 29 (%2,1) olguda ise immün yetmezlik şüphesi vardır. Vankomisin alanların 81'inde (%5,9) başlangıçta böbrek yetmezliği mevcuttur.

Ayaktan gelip yatan 296 (%21,5) olgu varken 1082 (%78,5) olguya hâlihazırda hastanede yatarken vankomisin tedavisine başlanmıştır. Vankomisin verilen olguların 940'ında (%68,2) enfeksiyon sağlık hizmeti ilişkili, 438'inde (%31,8) toplum kökenli olarak bulunmuştur.

Vankomisin alanların 649'i (%47,3) fazladan sıvı desteği almamıştır. 301'i (%21,8) tedavi süresinin %33'ü altında, 137'si (%9,9) tedavi süresinin %33-66'sı arasında, 64'ü (%4,6) tedavi süresinin %66-100'ü arasında ve 227'si (%16,5) ise tedavi süresinin tamamında sıvı desteği almıştır.

Hastalara verilen vankomisin ortalama dozu 40,8 (40-60) mg/kg/gün ortalama dozu 46,99 ( $\pm$ 14,26) mg/kg/gün bulunmuş olup minimum 4,4 mg/kg/gün maksimum 160 mg/kg/gün olarak verilmiştir. Hastalar böbrek yetmezliğine göre gruplanırsa böbrek yetmezliği olmayanlarda ortalama doz 41,27 (40-60) mg/kg/gün ortalama doz 48,01 ( $\pm$ 13,23) mg/kg/gün, böbrek yetmezliği olanlarda ortalama doz 25,97 (12,50 – 42,83) mg/kg/gün ortalama doz 30,56 ( $\pm$ 19,39) mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Böbrek yetmezliği olanlarda minimum 4,4 mg/kg/gün ve maksimum 80 mg/kg/gün doz verilmişken doz frekansı ise ortalama 2 (1-4) olarak bulunmuştur.

1132 olguda verilen vankomisinin 995'inde (%87,9) doğru dozda antibiyotik verilmiştir. Olguların 33'ü (%2,9) çok düşük, 88'i (%7,8) düşük ve 16'sı (%1,4) yüksek dozda vankomisin almıştır. Vücut ağırlığına göre doz uygunluğu; son üç ay içinde antibiyotik kullanma durumu, cinsiyet, yan etki, enfeksiyon kökeni ve yatış durumu ile etkilenmemiştir.

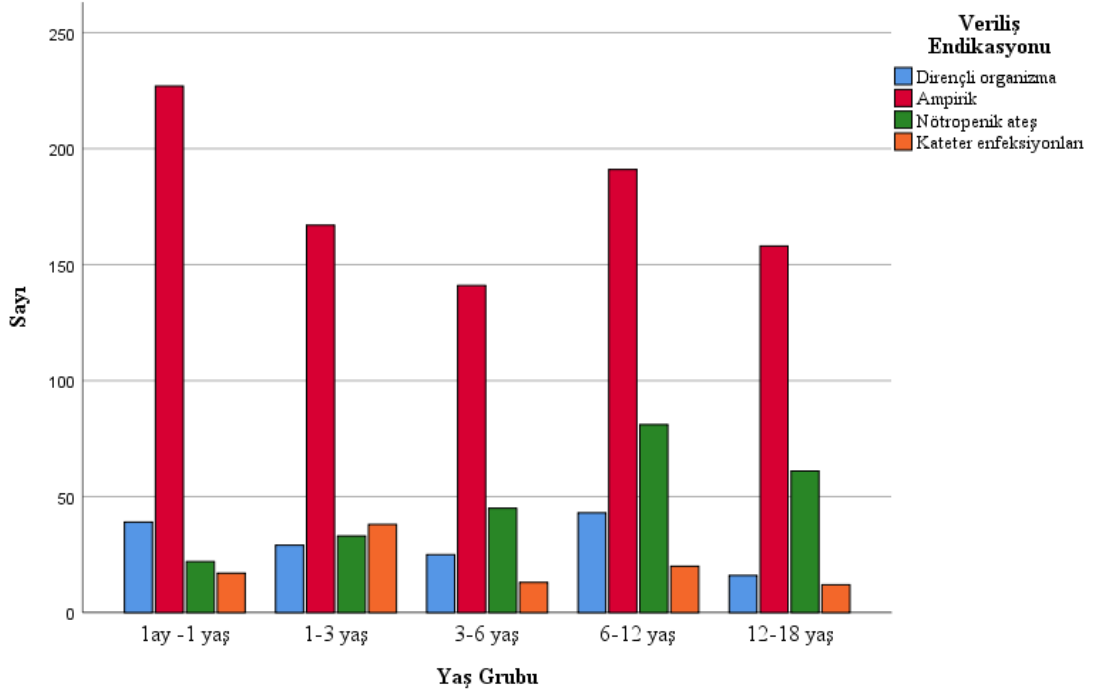
Yaş gruplarına göre vücut ağırlığına göre verilen dozun uygunluğu da değişmiştir. 12-18 yaş grubunda olanlar günlük vücut ağırlığına göre daha az doz

almışlardır. ( $p<0,01$ ) 1 – 3 yaş grubu da 6 – 12 yaş grubuna göre daha yüksek günlük vücut ağırlığına doz almışlardır. ( $p=0,011$ )

#### 4.2.Vankomisin Endikasyonları, Etkinliği, Birlikte Kullanıldığı İlaçlar ve İzole Edilen Mikroorganizmaların Özellikleri

En sık verilme endikasyonu 884 (%64,2) ile ampirik olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla 242 (%17,6) ile nötropenik ateş, 152 (%11,0) dirençli mikroorganizma ve 100 (%7,3) kateter enfeksiyonları izlemiştir. Vankomisin verilme endikasyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 4.4'te gösterilmiştir.

**Grafik 4.4:** Vankomisin verilme endikasyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı



Veriliş endikasyonları Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (CDC) göre bakılmış ve %66,8 (921) olguda vankomisin uygun endikasyonda verildiği görülmüştür.

Veriliş sebebi olarak en sık bakteriyemi şüphesi görülmüş ve 358 (%26) olguda vankomisin verilmesine sebep olmuştur. Pnömoni 317 (%23), menenjit 181 (%13,1),

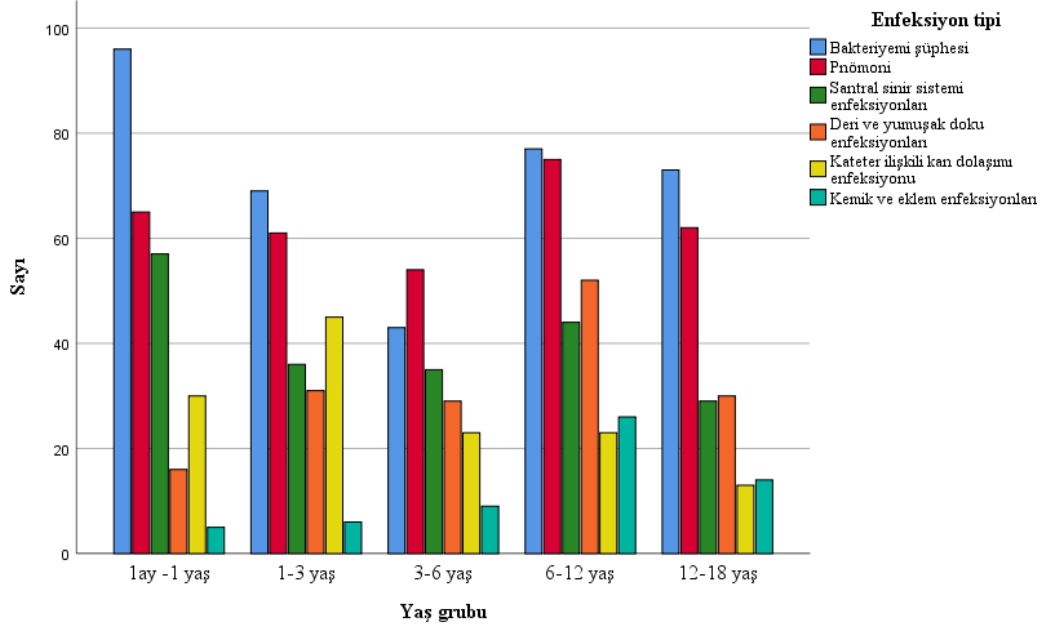
deri ve yumuşak doku 158 (%11,5) enfeksiyonda enfeksiyon türü olarak saptanmıştır. (Tablo 4.4) Tüm santral sinir sistemi enfeksiyonları birleştirildiğinde ise 201 (%14,6) olguda vankomisin verilmesi nedeni olmuştur.

**Tablo 4.4:** Enfeksiyon türleri

<b>Enfeksiyon türü</b>	<b>Vankomisin verilme sayısı (%)</b>
Bakteriyemi şüphesi	358 (%26,0)
Pnömoni	317 (%23,0)
Menenjit	181 (%13,1)
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	158 (%11,5)
Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	134 (%9,7)
Kemik ve eklem enfeksiyonları	60 (%4,4)
Ventilatör ilişkili pnömoni	54 (%3,9)
İntraabdominal enfeksiyonlar	28 (%2,0)
Mukozit	26 (%1,9)
Endokardit	13 (%0,9)
Mastoidit	12 (%0,9)
İdrar yolu enfeksiyonu	10 (%0,7)
Ensefalit	9 (%0,7)
İnvaziv kateter	7 (%0,5)
Ventrikülit	5 (%0,4)
Beyin apsesi	4 (%0,3)
Ampiyem	2 (%0,1)

Grafik 4.5'te ise enfeksiyon türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir.

**Grafik 4.5:** Enfeksiyon türünün yaş gruplarına göre dağılımı (En sık görülen 6 tanesi tabloya konulmuştur.)



Mikrobiyolojik etken ise 575 (%41,7) olguda gösterilmiştir. 494 (%85,9) bakteri, 71 (%12,3) virüs, 7 (%1,3) mantar ve 3 (%0,5) parazit izole edilmiştir. Bakterilerden 381'i Gram pozitif, 130'u Gram negatif olup 23 olguda hem Gram pozitif hem de Gram negatif hastalık etkeni gösterilmiştir. 6 olguda aside dirençli basil saptanmıştır.

*S. epidermidis* 124 (%21,6), *S. aureus* 110 (%19,1), *S. hominis* 52 (%9), *E. faecium* 27 (%4,7), *E. faecalis* 14 (%2,4) olguda mikrobiyolojik etken olarak gösterilmiştir. Çalışma aralığı Covid-19 pandemisini kapsadığı için 21 (%3,7) olguda SARS-Cov2 hastalık etkeni olarak gösterilmiştir.

Çalışmada gösterilen etkenlerin toplam 177 (%30,7) tanesi vankomisin başlama anında gösterilmiş iken 399'u (%69,3) vankomisin başlandıktan sonra gösterilmiştir.

Metisilin direnci bakılan toplam 330 mikroorganizmanın 215'i (%65,2) metisiline dirençli bulunmuştur. Enfeksiyon türlerine göre metisilin dirençleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Enfeksiyon türüne göre izole edilen mikroorganizmaların metisilin dirençleri (En sık görülen enfeksiyon türlerinden 6 tanesi tabloya dahil edilmiştir.)

	<b>Metisilin dirençli sayısı (%)</b>	<b>Toplam</b>
<b>Bakteriyemi şüphesi</b>	33 (%75,0)	44
<b>Pnömoni</b>	20 (%51,3)	39
<b>Santral sinir sistemi enfeksiyonları</b>	26 (%59,1)	44
<b>Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları</b>	21 (%40,4)	52
<b>Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu</b>	87 (%83,7)	104
<b>Kemik ve eklem enfeksiyonları</b>	12 (%54,5)	22

Etken *S. aureus* gösterilen ve metisilin direnci bakılan 110 tanenin 52'si (%43,7) metisilin dirençli saptanmıştır. *S. epidermidis* gösterilen ve metisilin direnci bakılan 116 tanenin 105'i (%90,5) metisilin dirençli gösterilmiştir. *S. haemolyticus* etken gösterilen ve metisilin direnci bakılan 15 tanenin 13'ü (%86,7) metisilin dirençli bulunmuştur. *S. hominis* gösterilen ve metisilin direnci bakılan 50 tanenin 41'i (%82,0) metisilin dirençlidir. Tablo 4.6'da mikroorganizmaların metisilin dirençleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.6:** Metisilin direnci bakılan mikroorganizmaların sayısı ve yüzdeleri

<b>Etken</b>	<b>Metisilin direnci bakılan</b>	<b>Metisilin dirençli sayısı (%)</b>
<i>S. aureus</i>	110	52 (%43,7)
<b>Koagülaz negatif stafilocoklar</b>		
<i>S. epidermidis</i>	116	105 (%90,5)
<i>S. haemolyticus</i>	15	13 (%86,7)
<i>S. hominis</i>	50	41 (%82,0)
<i>S. capitis</i>	4	0 (%0)
<i>S. lugdunensis</i>	1	0 (%0)
<i>S. warneri</i>	4	1 (%25,0)
<b>Streptokoklar</b>		
<i>S. oralis</i>	5	3 (%60,0)
<i>S. sanguinis</i>	2	1 (%50,0)
<i>S. parasanguinis</i>	2	1 (%50,0)
<i>S. mitis</i>	5	2 (%40,0)
<i>S. pyogenes</i>	4	0 (%0)
<i>S. agalactiae</i>	2	0 (%0)
<i>S. anginosus</i>	4	0 (%0)
<i>S. constellatus</i>	2	0 (%0)

Gösterilen mikroorganizmalar toplum veya sağlık hizmetine ilişkili olarak gruplandırıldığı zaman *S. aureus* gösterilen olgulardan 41'i (%37,2) toplum, 69'u (%63,8) sağlık hizmeti ilişkili olarak gösterilmiştir. Toplum kökenli MRSA (Metisilin dirençli *S. aureus*) 13 olguda (%31,7) gösterilmiş iken sağlık hizmeti ilişkili MRSA 39 olguda (%56,5) gösterilmiştir. Toplum kökenli *S. epidermidis* 9 olguda gösterilmişken bunlardan 7'sinde (%77,8) metisilin direnci saptanmıştır. Sağlık hizmeti ilişkili 107 *S. epidermidis* üremesinin ise 98'inde (%91,6) metisilin direnci gösterilmiştir.(Tablo 4.7)



**Tablo 4.7:** Kökenine göre izole edilen mikroorganizmaların metisilin dirençleri

Etken	Toplum kökenli		Sağlık hizmeti ilişkili	
	Metisilin direnci		Metisilin direnci	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>S. aureus</i> (n, %)	28, %68,3	13, %31,7	30, %43,5	39, %56,5
<b>Koagülaz negatif stafilokoklar</b>				
<i>S. epidermidis</i> (n, %)	2, %22,2	7, %77,8	9, %8,4	98, %91,6
<i>S. haemolyticus</i> (n, %)	1, %33,3	2, %66,7	1, %8,3	11, %91,7
<i>S. hominis</i> (n, %)	4, %66,7	2, %33,3	5, %11,4	39, %88,6
<b>Enterokoklar</b>				
<i>E. faecium</i> (n, %)	2, %100	0, %0	1, %7,7	12, %92,3
<i>E. faecalis</i> (n, %)	3, %75	1, %25	0, %0	0, %0

Vankomisin direnci bakılan 91 mikroorganizmanın biri (%1,1) vankomisine orta duyarlı, üçü (%3,3) ise vankomisine dirençli gelmiştir. Orta duyarlı olan mikroorganizma *S. epidermidis* olup dirençli olanların hepsi *E. faecium*'dur. (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8:** Mikroorganizmaların vankomisin direnci

Etken	Vankomisin direnci bakılan	Vankomisin orta dirençli (%)	Vankomisin dirençli (%)
<b>Enterokoklar</b>			
<i>E. faecium</i>	3	0 (%0)	3 (%100)
<i>E. faecalis</i>	2	0 (%0)	0 (%0)
<b>Stafilokoklar</b>			
<i>S. epidermidis</i>	62	1 (%1,6)	0 (%0)
<i>S. aureus</i>	12	0 (%0)	0 (%0)

Çalışma süre aralığı Covid-19 pandemisini içermektedir. Türkiye’de ilk vaka görülen 9 Mart 2020 tarihinden önce yatanlar ve sonra yatanlar olarak hasta grubu ikiye ayrılacak olursa pandemi döneminde izole edilen mikroorganizmalarda pandemi öncesi dönemine göre değişiklik saptanmamıştır. İzole edilen etkenlerin metisilin dirençleri açısından incelendiğinde pandemi döneminde öncesine göre bir fark görülmemiştir.

Ampirik olarak başlanan 884 olgudan 307’sinde (%34,7) etken gösterilmiştir. Bunlardan 239’unda etken bakteri olmuştur. 239 olgudan 209’unda (%87,4) etken vankomisin başlandıktan sonra (138 tanesi Gram pozitif), 30’unda (%12,6) ise etken vankomisin başlanmadan önce (19 Gram pozitif) gösterilmiştir. Ampirik olarak tedavi başlanıp etkeni sonradan gösterilen olguların metisilin dirençleri incelendiğinde ise 117 olgunun 49’unda (%41,9) etken metisilin dirençli bulunmuştur.

Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alan 242 olgunun 68’inde (%28,1) etken gösterilmiştir. Etken bakteri gösterilen 60 olgudan 11’inde (%18,3) etken tedavi başlanmadan önce (7 Gram pozitif), 49’unda (%81,7) ise tedavi başlandıktan sonra (36 Gram pozitif) gösterilmiştir. Bunlardan 12’sinde *S. aureus* üremesi mevcuttur ve 4’ü metisiline dirençlidir. Metisilin direnci bakılan 40 suşun 26’sı (%65) metisilin dirençli, vankomisin direnci bakılan 10 suşun bir tanesinde vankomisin direnci saptanmıştır. (VRE) Hastalık etkeni tedavi başlandıktan sonra gösterilen 33 suşun 20’si (%60,6) metisilin dirençlidir.

Dirençli organizma endikasyonu ile vankomisin başlanan 152 olgunun 108’inde (%71,1) hastalık etkeni gösterilmiştir. Bunlardan 103’ünde etken bakteri olarak gösterilmiştir. Etkenlerden 78’i (%75,7) tedavi başlanmadan önce (77 Gram pozitif), 25’i (%24,3) tedavi başlandıktan sonra (22 Gram pozitif) gösterilmiştir.

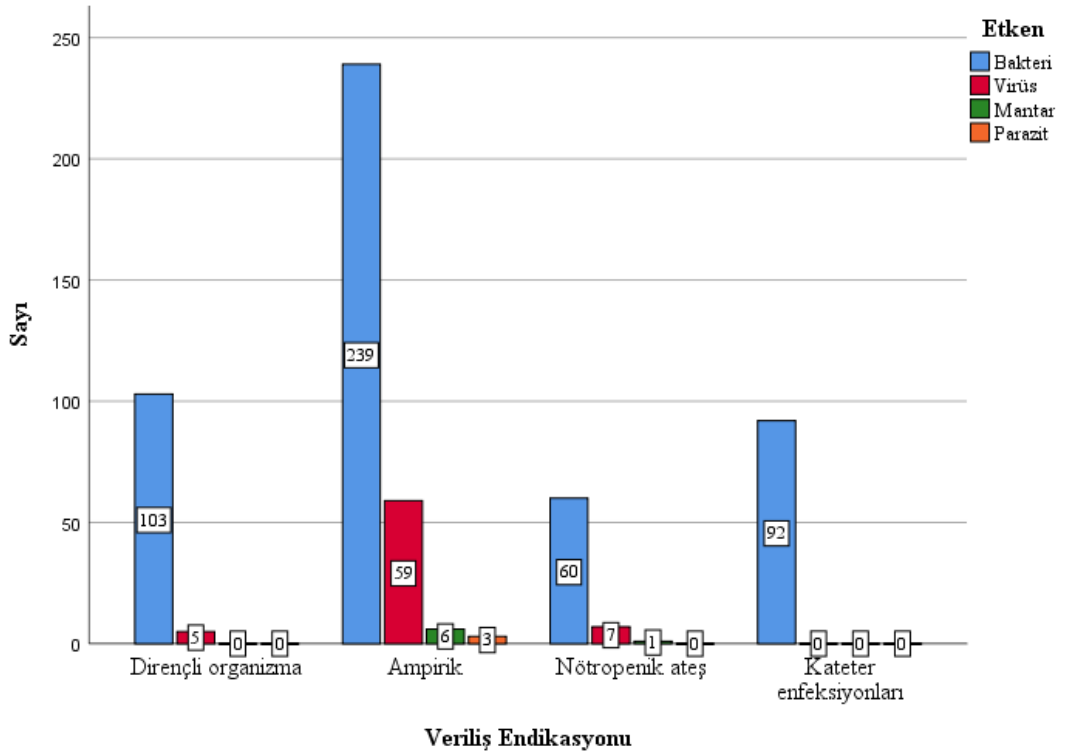
Kateter enfeksiyonu endikasyonu ile vankomisin başlanan 100 olgunun 92’sinde (%92,0) etken gösterilmiştir ve hepsi bakteridir. Bunlardan 65’i (%70,7) vankomisin başlandıktan sonra (56 Gram pozitif), 27’si vankomisin başlanmadan önce (26 Gram pozitif) gösterilmiştir. Kateter enfeksiyonu ile vankomisin başlanan ve

etkeni başlandıktan sonra gösterilen 47 olgunun 39'unda (%84,3) etken metisilin dirençli saptanmıştır.

Çalışmamızda penisilin alerjisi endikasyonu ile hiçbir hastaya vankomisin verilmediği görülmüştür.

Grafik 4.6'da veriliş endikasyonlarına göre izole edilen etken sayısı gösterilmektedir.

**Grafik 4.6:** Veriliş endikasyonuna göre izole edilen etkenlerin sayısı



Veriliş endikasyonuna göre yatış ve tedavi süresinde değişiklikler görülmüştür. Ampirik olarak vankomisin başlananlarda etken gösterilmişse yatış süresi daha uzun olmuştur. (p=0,023) Ampirik olarak tedavi başlananlarda yatış süresi etken gösterilmemişse ortanca 23 (11-51) gün iken, etken gösterilmiş ise 29 (15-52) gün olduğu görülmüştür.

Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlarda etken gösterilmişse tedavi süresi ( $p<0,01$ ) ve yatış süresi ( $p=0,013$ ) daha uzun olmuştur. Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin başlananlarda tedavi süresi etken gösterilememişse ortanca 8 (6-11) gün, ortalama 9 ( $\pm 6$ ) gün olmuşken; etken gösterilmişse ortanca 11 (8-16) gün, ortalama 12 ( $\pm 6$ ) gün olmuştur. Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlar etken gösterilememişse ortanca 19 (10-41) gün yatmışken etken gösterilmişse ortanca 25 (15-53) gün yatmışlardır.

Yaş grupları arasında tedavi süresi değişmezken yatış süresinde değişiklik olduğu görülmüştür. ( $p<0,01$ ) 1 – 3 yaş aralığında olanlar diğer tüm yaş gruplarına göre 1 ay – 1 yaş aralığında olanlar da 3 yaşından büyük tüm aralıklara göre daha uzun süre yatmışlardır. Yani üç yaşa kadar olan hastalar üç yaştan büyük hastalardan daha uzun süre yatmışlardır.

Yatış süresi ve tedavi süresi arttıkça fazladan sıvı desteği alma durumu da artmıştır. ( $p<0,01$ ) Herhangi bir derece sıvı desteği alanlar almayanlara göre daha uzun süre yatmış ve daha uzun süre vankomisin tedavisi almışlardır. Yatış süresi sıvı desteği almayanlarda ortanca 22 (12-50) gün iken alanlarda 29 (14-57) gün olmuş, tedavi süresi sıvı desteği almayanlarda ortanca 10 (7-15) gün ortalama 12 ( $\pm 8$ ) gün iken alanlarda ortanca 11 (8-16) gün ortalama 13 ( $\pm 9$ ) gün olmuştur. Sıvı desteğinin miktarı yatış süresini ve tedavi süresini etkilememiştir.

Yatış süresi ( $p<0,01$ ) ve tedavi süresi ( $p<0,01$ ) uzun olan olgularda mikrobiyolojik etken gösterilebilmiştir. Etken gösterilmeyenlerde ortanca yatış süresi 23 (11-49) gün iken gösterilenlerde 31 (16-61) gün bulunmuştur. Etken gösterilmeyenlerde tedavi süresi ortanca 10 (7-15) gün ortalama 12 ( $\pm 8$ ) gün bulunmuş olup gösterilenlerde ortanca 12 (8-17) gün ortalama 14 ( $\pm 9$ ) gün olarak saptanmıştır. Etkenin tedavi başlanmadan önce veya tedavi başladıktan sonra gösterilmesi yatış süresini ya da tedavi süresini etkilememiştir.

Etkenin metisilin direnci olması tedavi süresini etkilememiştir. Fakat yatış süresi metisilin dirençli mikroorganizma etkeni gösterildiğinde daha uzun olmuştur.

( $p<0,01$ ) Metisilin duyarlı mikroorganizma izole edilenlerin ortanca 26 (15-43) gün yatışı olmuşken metisilin dirençlilerin ortanca 38 (20-78) gün yatışı olmuştur. Metisilin duyarlı olanlar ortanca 12 (8-18) ortalama 15 ( $\pm 10$ ) gün tedavi almışken metisilin dirençli olanlar ortanca 14 (10-17) gün ortalama 15 ( $\pm 9$ ) gün tedavi almışlardır. ( $p=0,28$ )

Enfeksiyon kökeni sağlık hizmeti ilişkili olanlarda yatış süresi ( $p=0,01$ ) ve tedavi süresi ( $p<0,01$ ) daha uzun bulunmuştur. Toplum kökenli olanlarda ortanca yatış süresi 15 (10-27) gün bulunmuş olup hastane kökenli olanlarda 34 (17 – 71) gün olarak saptanmıştır. Toplum kökenli olanlarda tedavi süresi ortanca 10 (7-15) gün ortalama 12 ( $\pm 10$ ) gün saptanmışken sağlık hizmeti ilişkili olanlarda ortanca 11 (7-16) gün ortalama 13 ( $\pm 8$ ) gündür.

Son üç ay içerisinde antibiyotik kullanımı olanların yatış süresi kullanmayanlara göre daha uzun olarak bulunmuştur. ( $p<0,01$ ) Daha önce antibiyotik alanların ortanca 29 (15-60) gün yatışı olmuşken daha önce almayanların ortanca 10 (16-32) gün yatışı olmuştur. Son üç ayda antibiyotik kullanımı durumu ise tedavi süresini etkilememiştir. ( $p>0,05$ ) Son üç ayda herhangi bir antibiyotik alanlar ortanca 11 (7-16) gün ortalama 13 ( $\pm 9$ ) gün vankomisin tedavisi almış, almayanlar ise ortanca 10 (7-15) gün ortalama 13 ( $\pm 10$ ) gün vankomisin almıştır.

Endikasyona göre yatış süresinde değişiklikler saptanmıştır. ( $p<0,01$ ) Kateter enfeksiyonları sebebiyle vankomisin alanlar dirençli mikroorganizmaya ( $p<0,01$ ), ampirik ( $p<0,01$ ) ve nötropenik ateşe ( $p<0,01$ ) verilmesine göre daha uzun süre yatmışlardır. Kateter enfeksiyonları sebebi ile vankomisin alan yatan hastaların ortanca yatış günü 52 (27-132) gün iken, dirençli mikroorganizması olanlar ortanca 25 (16-50) gün, ampirik verilenler ortanca 25 (13-51) gün ve nötropenik ateşler ortanca 21 (10-41) gün yatmışlardır.

Endikasyona göre tedavi süresinde de fark saptanmıştır. ( $p<0,01$ ) Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlar dirençli mikroorganizmaya ( $p<0,01$ ), ampirik verilmesine ( $p<0,01$ ) ve kateter enfeksiyonlarına verilmesine göre ( $p<0,01$ ) daha kısa

süre tedavi almışlardır. Nötropenik ateş ortanca 9 (6-13) gün ortalama 10 ( $\pm 6$ ) gün tedavi alırken dirençli mikroorganizmalar ortanca 25 (16-50) gün ortalama 14 ( $\pm 8$ ) gün, ampirik başlananlar ortanca 11 (7-16) gün ortalama 13 ( $\pm 10$ ) gün, kateter enfeksiyonları ise ortanca 12 (8-16) gün ortalama 13 ( $\pm 7$ ) gün tedavi almıştır.

Enfeksiyon türüne göre yatış süresinde istatistiksel açıdan farklılıklar saptanmıştır. ( $p < 0,01$ ) Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sebebi ile vankomisin alanlar deri-yumuşak doku ( $p < 0,01$ ), kemik-eklem enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ), pnömoni ( $p < 0,01$ ), endokardit ( $p < 0,01$ ), santral sinir sistemi enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ), invaziv kateter enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ) ve mastoidit ( $p < 0,01$ ) sebebi ile alanlardan daha uzun süre hastanede yatmışlar. Pnömoni nedeniyle vankomisin alanlar bakteriyemi şüphesi sebebi ile vankomisin alanlardan daha kısa süre yatmışlardır ( $p < 0,01$ ). Bakteriyemi şüphesi ile vankomisin alanlar santral sinir sistemi enfeksiyonu ( $p = 0,045$ ), deri-yumuşak doku enfeksiyonu ( $p = 0,018$ ) ve idrar yolu enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ) sebebi ile alanlardan daha uzun süre yatmışlardır. Mastoidit sebebi ile vankomisin alanlar ise pnömoni ( $p < 0,01$ ), deri-yumuşak doku ( $p < 0,01$ ), santral sinir sistemi enfeksiyonları ( $p < 0,01$ ), bakteriyemi ( $p < 0,01$ ) ve ventilatör ilişkili pnömoni ( $p < 0,01$ ) sebebi ile vankomisin alanlardan daha kısa süreli yatmışlardır. Ventilatör ilişkili pnömoni ile sebebi ile vankomisin alanlar idrar yolu enfeksiyonu sebebi ile vankomisin alanlardan daha uzun süre yatmışlardır. ( $p = 0,024$ )

Enfeksiyon türüne göre tedavi süresinde değişiklik saptanmıştır. ( $P < 0,01$ ) Kemik ve eklem enfeksiyonları olanlar; pnömoni ( $p < 0,01$ ), deri-yumuşak doku enfeksiyonu ( $p = 0,011$ ), idrar yolu enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ), santral sinir sistemi enfeksiyonu ( $p = 0,017$ ), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ), ventilatör ilişkili pnömoni ( $p = 0,017$ ), bakteriyemi şüphesi ( $p < 0,01$ ) ve mukozit ( $p < 0,01$ ) sebebi ile vankomisin alanlardan daha uzun süre tedavi almışlardır. Bakteriyemi şüphesi sebebi ile vankomisin alanlar santral sinir sistemi enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ( $p = 0,048$ ), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ( $p < 0,01$ ) sebebi ile alanlardan daha kısa süre tedavi almışlardır. (Tablo 4.9)

**Tablo 4.9:** Enfeksiyon türüne göre ortalama yatış ve tedavi süreleri ile ortalama tedavi süresi

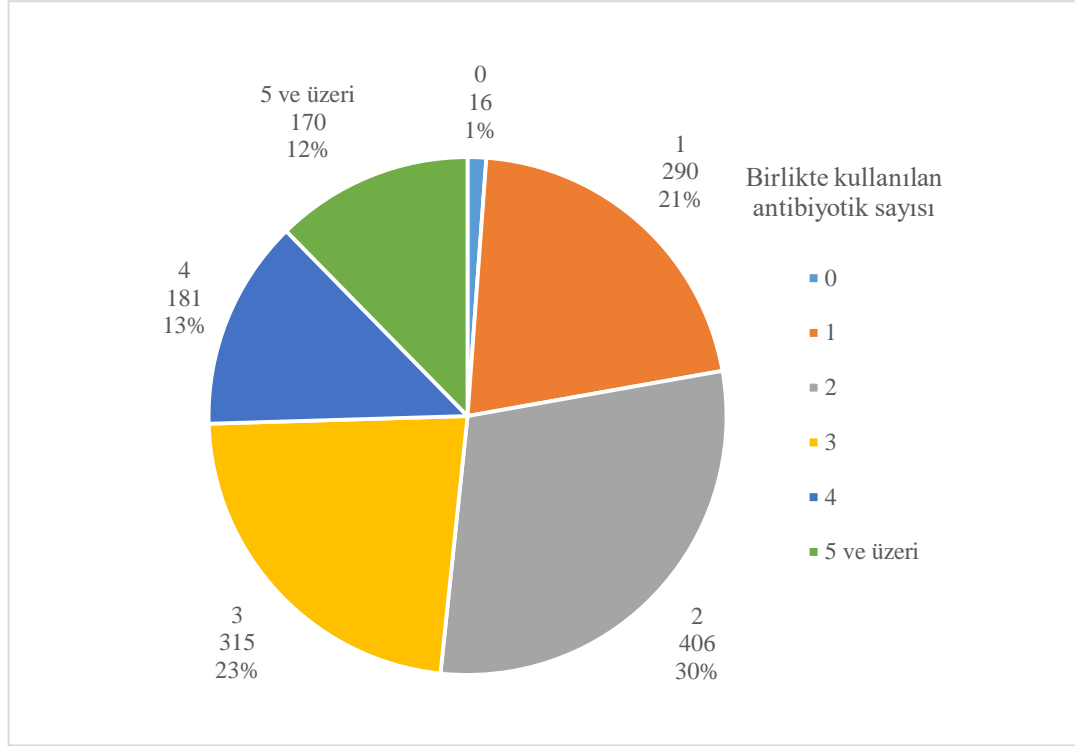
	<b>Pnömoni</b>	<b>Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları</b>	<b>Kemik ve eklem enfeksiyonları</b>	<b>İdrar yolu enfeksiyonu</b>	<b>Endokardit</b>	<b>Santral sinir sistemi enfeksiyonları</b>	<b>Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu</b>	<b>Ventilatör ilişkili pnömoni</b>	<b>Bakteriyemi şüphesi</b>	<b>İnvaziv kateter</b>	<b>İntraabdominal enfeksiyonlar</b>	<b>Mukozit</b>	<b>Mastoidit</b>
<b>Ortanca yatış süresi (gün)</b>	18 (11-42)	20 (10-35)	39 (24-51)	22 (15-40)	32 (16-42)	21 (13-38)	49 (23-132)	44 (22-84)	31 (14-73)	33 (20-37)	32 (17-55)	24 (10-43)	11 (8-17)
<b>Ortanca tedavi süresi (gün)</b>	10 (7-15)	11 (7-16)	19 (12-25)	8 (2-10)	20 (11-23)	11 (8-16)	13 (10-17)	11 (7-15)	9 (6-12)	17 (13-25)	11 (7-18)	9 (7-15)	10 (7-18)
<b>Ortalama tedavi süresi (gün)</b>	12 (±7)	13 (±11)	21 (±14)	8 (±6)	19 (±10)	14 (±11)	13 (±6)	13 (±10)	10 (±7)	19 (±7)	14 (±9)	11 (±6)	13 (±7)

Vankomisin ile birlikte en çok kullanılan sekiz antibiyotik ise şu şekilde sıralanmıştır: Meropenem 628 (%45,6), amikasin 604 (%43,8), sulbaktam-ampisilin 353 (%25,3), siprofloksasin 293 (%21,3), piperasilin-tazobaktam 256 (%18,6), flukonazol 230 (%16,7), klaritromisin 154 (%11,2) seftriakson 151 (%11) olguda vankomisin ile birlikte verilmiştir.

Hastaların aynı vankomisin döneminde antibiyotik alırken vankomisin dışındaki antibiyotiklerden değişikliği olan olmuşa bu durum kombinasyon artışı olarak kabul edilmiştir. Vankomisin ile kullanılan antibiyotik kombinasyon sayısı şu şekilde olmuştur: Sadece vankomisin 16 olguda, ikili kombinasyon ile 290 olguda,

üçlü kombinasyon ile 406 olguda, dördü kombinasyon ile 315 olguda, beşli kombinasyon ile 181 olguda altılı veya daha fazla kombinasyon ile 170 olguda verilmiştir. (Grafik 4.7)

**Grafik 4.7:** Vankomisin ile kullanılan kombinasyon sayıları



Birlikte kullanılan olası nefrotoksik ilaçların sıralaması şu şekildedir: Parasetamol 1033 olguda (%76,7), furosemid 445 (%33), ibuprofen 271 (%20,1), dopamin dışındaki vazopressörler 140 (%10,4), ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri 117 (%8,7), dopamin 128 (%9,5), intravenöz kontrast madde 67 (%5), takrolimus 25 (%1,9), NSAİ (steroid olmayan antiinflamatuvar) ilaçlar (ibuprofen hariç) 10 (%0,7), sirolimus 3 (%0,2), metotreksat 3 (%0,2) ve ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokerleri) 1 (%0,1) olguda kullanılmıştır.

Vankomisin başlanan 387 olguda vankomisin tedavisi değiştirilmiştir. En fazla değişim sebebi yan etki olarak görülmüş ve 173 olguda ilaç yan etkisi sebebi ile



vankomisin değiştirilmiştir. 36 olguda duyarlı mikroorganizma görülmesi sebebi ile ilaç değişikliğine gidilmiştir. (Tablo 4.10)

**Tablo 4.10:** Vankomisin değiştirme sebepleri (n=387)

Vankomisin değiştirme sebepleri	Olgu sayısı (%)
Yan etki	173 (%44,7)
Hasta eksitus olması	62 (%16,0)
Duyarlı mikroorganizma	36 (%9,3)
Bilinmiyor	34 (%8,8)
Tedavi reddi	23 (%5,9)
Tedavi yanıtı sızlığı	21 (%5,4)
İlaç temin sıkıntısı	17 (%4,4)
Başka bir sebepten böbrek yetmezliği	10 (%2,6)
Dirençli mikroorganizma	4 (%1,0)
İntravenöz yol problemi	4 (%1,0)
Başka merkeze sevk	2 (%0,5)
Başka bir sebepten karaciğer enzim yüksekliği	1 (%0,3)

Etken tedavi başlanmadan önce Gram pozitif gösterilmeyen 17 olguya vankomisin başlanırken etken tedavi başlandıktan sonra Gram pozitif çıkmayan 96 olgunun 29’unun tedavisi değiştirilmiştir. Gram pozitif olup vankomisin tedavisi değiştirilenlerin hepsi mikroorganizma metisilin duyarlı olduğu için, altı olguda virüs ve bir olguda da mantar gösterildiği için tedavi değiştirilmiştir.

Vankomisin aldığı süre boyunca ve tedavi bir sebeple değiştirilen 387 hastadan 30 gün içerisinde eksitus olan 91 hasta vardır. Bu hastalardan 43’ünde etken gösterilmiş olup 10 hastada etken tedavi başlanmadan önce 33 hastada da tedavi başlandıktan sonra gösterilmiştir. Bu 43 etkenin 36’sı bakteri iken yedi tanesi virüstür.

Gösterilen bakterilerden 15'i Gram pozitif, 19'i Gram negatif olup iki hastada hem Gram pozitif hem de Gram negatif etken gösterilmiştir.

Tedavi değiştirildikten sonra 30 gün içerisinde eksitus olan hastalardan etken gösterilenlerin on birinde *K. pneumoniae*, dokuzunda *S. epidermidis*, beşinde *P. aeruginosa*, dördünde *E. coli*, üçünde *E. faecium*, ikisinde *S. hominis* ve birinde *S. haemolyticus* etken olmuştur. *S. aureus* üremesi gösterilenlerde mortalite görülmemiştir. Mortalite görülen *S. epidermidis* üreyen hastalardan sekizi hastane kökenli iken sadece biri toplum kökenlidir. Mortalite görülen *S. epidermidis*'lerin hepsi metisilin dirençlidir.

Tedavi sırasında eksitus olan ve mikroorganizma gösterilen 28 hasta vardır. Bunlardan 23'ünde bakteri, beşinde virüs etkeni gösterilmiştir. Bakteri gösterilenlerden 10'unda Gram negatif, 11'inde Gram pozitif, ikisinde ise hem Gram negatif hem de Gram pozitif etken gösterilmiştir. Bu etkenlerden yedisinde *S. epidermidis*, altısında *K. pneumoniae*, üçünde *P. aeruginosa*, ikisinde *E. coli*, birinde *S. haemolyticus* ve birinde de *E. faecium* etken olarak gösterilmiştir. *S. aureus* üremesi gösterilen hiçbir olguda tedavi sırasında ölüm görülmemiştir.

### **4.3.Yan Etkiler**

#### **4.3.1. Genel Özellikler:**

Vankomisin verilen 211 (%15,3) olguda yan etki görülmüştür. 31 (%2,2) olguda yan etki durumu bilinmemektedir. Yan etki ortanca 4. (1.-13.) günde görülmüştür. Yan etkilerin analizleri yapılırken örneklemden yan etki durumu bilinmeyen hastalar çıkarılmıştır.

Yan etki görülenlerde tedavi süresi görülmeyenlere göre daha kısa saptanmıştır. ( $p<0,01$ ) Yan etki görülmeyenlerde ortanca tedavi süresi 11 (8-16) gün, yan etki görülenlerde tedavi süresi 7 (2-15) gün bulunmuştur. Yan etki görülmesi yatış süresini etkilememiştir. ( $p=0,34$ )

Yan etki durumunu son üç ay içinde antibiyotik kullanıp kullanmadığı, antibiyotik başlangıç ayı, antibiyotik başlangıç mevsimi, obezite durumu, immün durum, cinsiyet, etkenin gösterilmesi, etkenin Gram pozitif olup olmaması, vankomisin verilme endikasyonu, enfeksiyon tipi ve destek sıvı tedavisi alıp almaması istatistiksel açıdan etkilememiştir. Daha önce vankomisin alanlarında yan etki görülme durumunda artış görülmemiştir. Son üç ay içerisinde vankomisin almak da hiçbir yan etkiyi etkilememiştir.

Yan etki görülme durumunu ilacın durdurulma saatinin gündüz veya gece saati olması etkilememiştir. Sitopeni yan etkisi görülenlerde genelde gündüz saatlerinde (08:00 – 16:00) tedavi durdurulmuştur.

Yan etki görüldüğünde ise görülür görülmez 166 olguda vankomisin tedavisi kesilmiştir. Vankomisin tedavisi başka antibiyotiklere değiştirilen toplam 126 olgu vardır. Bunlardan 107'si (%84,9) teikoplaninle, 18'i (%14,3) linezolidle biri ise ampisilinle değiştirilmiştir. Ampisilin ile değiştirilen hastada hastalık etkeni metisilin duyarlıdır.

Çalışma süre zarfında daha önce vankomisin yan etkisi görülen 66 hastaya tekrar vankomisin verilmiştir. 53 (%80,3) hastada yan etki tekrar etmezken 13 (%19,7) hastada yan etki devam etmiştir.

Vankomisin tedavisi sırasında 45 (%21,3) olguda ise vankomisin yan etkisi görülse de tedaviye devam edilmiştir. 45 olgunun 11'inde (%24,4) yan etki devam etmiş, 34'ünde (%75,6) ise yan etki devam etmemiştir. Yan etki devam edenlerin hepsinin ilaç tedavisi sonradan kesilmiştir. Toplamda 177 olguda vankomisin tedavisi yan etki sebebi kesilmiş olup 158'inde (%89,3) yan etki ilaç kesilince gerilemiştir. 19'unda (%10,7) ise ilaç kesildikten sonraki yedi gün içerisinde yan etki devam etmiştir. Altı hastada ateş, dört hastada hipersensitivite, dört hastada nefrotoksisite, bir hastada sitopeni ve bir hastada hepatotoksisite ilaç kesilmesine rağmen yedi günden uzun devam etmiştir.

Daha önce hipersensitivite yan etkisi görülen beş hastaya tekrar vankomisin verildiğinde dördünde hipersensitivite tekrar gözlenmiş bir hastada ise görülmemiştir. Daha önce hipersensitivite görülen ve tekrar vankomisin verilen bir olguda nefrotoksisite, bir olguda ise sitopeni yan etkisi görülmüştür.

Her iki vankomisin verildiğinde hipersensitivite görülen dört hastanın akıbeti şu şekildedir: Hastalardan biri ilk kez verildiğinde vasküler kollaps görülmüş olup ikinci kez verildiğinde ise ürtiker gözlenmiştir. Bir hastada her iki verilisinde de ürtiker görülmüştür. Bir hastada ilk verildiğinde ürtiker görülmüş, ikinci verildiğinde ise anafilaksi gelişmiştir. Bir hastada ise ilk verildiğinde eksfoliyatif dermatit görülmüş iken ikinci kez verildiğinde anafilaksi ve vasküler kollaps gelişmiş ve çalışmamızda vankomisin yan etkisine bağlı eksitus olan tek hasta olmuştur.

Daha önce periferik iv (intravenöz) komplikasyon görülen iki hastanın birinde tekrar periferik iv yan etki görülmüştür. Daha önce periferik iv yan etki görülen ve tekrar vankomisin verilen bir hastada ateş, bir hastada ise hepatotoksisite görülmüştür.

Daha önce nefrotoksisite görülen üç hastanın ikisinde tekrar vankomisin verildiğinde nefrotoksisite tekrar görülmüştür. Bu iki hastanın birinde önceden normal olan böbrek fonksiyonları eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) sınıflamasına göre Evre 3 olmuştur. Diğer hastada ise ilk kez vankomisin verildiğinde Evre 2'de olduğu görülürken ikinci verildiğinde de Evre 2'de olduğu görülmüş ve sonra bir kez daha verildiğinde nefrotoksisite görülmemiştir.

Daha önce ateş, hepatotoksisite ve sitopeni görülen birer hastaya tekrar vankomisin verildiğinde ise bu yan etkiler tekrar gözlenmemiştir. Daha önce vankomisin ile sitopeni görülen bir hastada tekrar vankomisin verildiğinde ise hipersensitivite görülmüştür.

Daha önce ilaç ateşi yan etkisi görülen bir hastada ikinci verilişte yan etki görülmezken üçüncü verilişte periferik yan etkiler görülmüş, daha önce iki kere yan

etki görülmeden vankomisin alan bir hastada ise üçüncü verilişte hepatotoksisite, dördüncü verilişte ise periferik yan etkiler gözlenmiştir.

Yaşla birlikte yan etki görülmesi durumunda artış olmuştur. ( $p<0,01$ ) Yan etki görülenlerin ortanca yaşı 6,74 (2,18-12,24) yıl iken yan etki görülmeyenlerin ortanca yaşı 3,99 (1,08-9,70) yıl olmuştur.

Çalışma süresinde günümüze gelindikçe yan etki durumu artmıştır. ( $p=0,01$ ) 2019'da başlanan 479 vankomisinde 58 (%12,1), 2020'de başlanan 402 vankomisinde 65 (%16,2), 2021'de başlanan 449 vankomisinde ise 87 (%19,4) yan etki gözlenmiştir

En fazla yan etki görülen servis çocuk enfeksiyon hastalıkları servisi olmuştur. Çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde toplam 44, çocuk onkoloji servisinde 36, süt çocuğu servisinde 26 olguda yan etki görülmüştür. Hipersensitivite en çok 16 ile çocuk onkoloji servisinde sonrasında 12 ile çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde görülmüştür. Periferik yan etkiler çocuk enfeksiyon servisinde 19 ve çocuk onkoloji servisinde 11 olguda görülmüştür. Nefrotoksisite çocuk onkoloji servisinde 6 ve süt çocuğu servisinde 5 olguda görülmüştür. Sitopeni de en sık 10 olgu ile çocuk enfeksiyon servisinde görülmüştür.

Vücut ağırlığına göre verilen dozun fazla olması yan etki görülmesi sıklığını artırmıştır. ( $p<0,01$ ) Vücut ağırlığına göre doz ortancası yan etki görülenlerde 54,48 (40,00-60,00) mg/kg/gün olurken, yan etki görülmeyenlerde 40,25 (40,00-60,00) mg/kg/gün olmuştur.

Enfeksiyonun kökeni yan etki görülmesi sıklığını etkilemiştir. ( $p<0,01$ ) Toplum kökenli enfeksiyonlarda yan etki daha sık görülmüştür. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonu olan 915 olgunun 127'sinde (%13,9) yan etki görülmüşken toplum kökenli enfeksiyonu olan 432 tanenin 84 (%19,4) tanesinde yan etki görülmüştür.

Başlangıçta böbrek yetmezliği olması yan etki sıklığını istatistiksel açıdan etkilemiştir ( $p=0,05$ ). Yan etki böbrek yetmezliği olanlarda daha az görülmüştür. Böbrek yetmezliği olmayan vankomisin başlanan 1270 olgunun 205'inde (% 16,1) yan

etki görülürken böbrek yetmezliği olan 77 olgunun altısında (%7,8) yan etki görülmüştür. Böbrek yetmezliği olanlarda periferik yan etkiler daha az sıklıkta görülmüştür. (p=0,029)

Yan etki durumunu birlikte kullanılan bazı antibiyotikler etkilemiştir. Vankomisin meropenem ile kullanılması yan etki görülmesini azaltırken (p=0,042) klindamisin (p<0,01) ve vorikonazol (p<0,01) ile kullanılması yan etki görülmesini arttırmıştır. Yan etkiler özelinde bu ilaçlardan daha ayrıntılı bahsedilecektir.

Pandemi sürecinde vankomisin verilenlerde pandemi öncesine göre daha fazla yan etki görülmüştür. (p=0,002) Hipersensitivite reaksiyonlarında anlamlı bir artış varken (p=0,003) diğer yan etkilerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

#### **4.3.2. Yan Etkilerin Dağılımı ve İncelenmesi**

Yan etkilerin sıralaması ise şu şekildedir. Hipersensitivite 70 (%5,2), periferik komplikasyonlar 68 (%5), nefrotoksisite 29 (%2,2), sitopeni 28 (%2,1), ateş 20 (%1,5), hepatotoksisite 11 (%0,8), tromboflebit 1 (%0,1) olguda görülmüştür. Ototoksisite görüldüğü bildirilen hasta yoktur.

Yan etkilerin türüne göre tedavi süresinde değişiklikler saptanmıştır. Hipersensitivite (p<0,01) ve periferik yan etkiler (p<0,01) görülenler daha kısa tedavi alırlarken hepatotoksisite (p<0,01) ve sitopeni (p<0,01) görülenler daha uzun süre tedavi almışlardır. Hipersensitivite reaksiyonu görülenlerde ortalama tedavi süresi 5 (1-11) gün saptanmıştır. Periferik yan etkiler görülenler ortalama 4 (2-7) gün tedavi almışlardır. Hepatotoksisite görülenler ortalama 19 (7-25) gün tedavi alırlarken sitopeni görülen hastalar ortalama 17 (10-23) gün tedavi almışlardır.

Yan etkilerin türüne göre yan etki görülme süresi değişmiştir. Periferik yan etkiler tedavinin daha erken döneminde görülmüştür. (p<0,01) Periferik yan etkiler ortalama 1 (1-2) günde görülürken ateş (p<0,01), nefrotoksisite (p<0,01), hepatotoksisite (p<0,01) ve sitopeni (p<0,01) ise daha uzun süreli tedavi alanlarda

görülmüştür. Ateş görülme ortanca değeri 13 (10-18) gün, nefrotoksisite 10 (6-14) gün, hepatotoksisite 20 (7-25) gün ve sitopeni 17 (10-23) gün olmuştur.

Toplam üç hastada periferik iv ve hipersensitivite reaksiyonu birlikte, iki hastada hipersensitivite ve ateş, iki hastada hipersensitivite ve nefrotoksisite, bir hastada hipersensitivite ve hepatotoksisite, iki hastada hipersensitivite ve sitopeni, bir hastada periferik komplikasyonlar ve tromboflebit birlikte, bir hastada periferik komplikasyonlar ve sitopeni birlikte, bir hastada ateş ve hepatotoksisite birlikte, dört hastada ateş ve sitopeni birlikte, bir hastada da hepatotoksisite ve sitopeni birlikte görülmüştür. (Tablo 4.11) Bunlardan sadece ateş ve sitopeni birlikte görülmesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. ( $p<0,01$ )

**Tablo 4.11:** Yan etkilerin birlikte görülmeleri (Tablo içindeki sayıları olgu sayılarını göstermektedir, aynı yan etkinin kesiştiği yerler toplam görülen yan etkiyi göstermektedir.)

<b>Birlikte görülme</b>	<b>Hiperse nsitivite</b>	<b>Peri-ferik iv</b>	<b>Trombo flebit</b>	<b>Ateş</b>	<b>Nefro-toksisite</b>	<b>Hepato-toksisite</b>	<b>Sitopeni</b>
<b>Hiper-sensitivite</b>	<b>70</b>	3	0	2	2	1	2
<b>Periferik iv</b>	3	<b>68</b>	1	0	0	0	1
<b>Trombo-flebit</b>	0	1	<b>1</b>	0	0	0	0
<b>Ateş</b>	2	0	0	<b>20</b>	0	1	4
<b>Nefro-toksisite</b>	2	0	0	0	<b>29</b>	0	0
<b>Hepato-toksisite</b>	1	0	0	1	0	<b>11</b>	1
<b>Sitopeni</b>	2	1	0	4	0	1	<b>28</b>

iv: intravenöz

Hipersensitivite görülen 70 olgu incelendiğinde 25'inde (%35,7) ürtiker, 21'inde (%30) ekfoliyatif dermatit, 10'unda (%14,3) anafilaksi, 5'inde (%7,1) DRESS (İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar), 4'ünde (%5,7) vaskülit, 2'sinde (%2,9) anjioödem, 2'sinde (%2,9) vasküler kollaps ve 1'inde (%1,4) ise Steven-Johnson Sendromu görülmüştür. (Tablo 4.12)

**Tablo 4.12:** Hipersensitivite dağılımı (n=70)

Hipersensitivite	Olgu sayısı (%)
Ürtiker	25 (%35,7)
Eksfoliyatif dermatit	21 (%30,0)
Anafilaksi	10 (%14,3)
DRESS sendromu	5 (%7,1)
Vaskülit	4 (%5,7)
Anjioödem	2 (%2,9)
Vasküler kollaps	2 (%2,9)
Steven-Johnson Sendromu	1 (%1,4)

DRESS: İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar

İnfüzyon ilişkili periferik yan etkiler toplam 68 olguda görülmüştür. 63 (%92,7) red man sendromu, 4 flebit, 2 ağrı, 1 taşikardi ve 1 hipotansiyon görülmüştür. Görülen dört flebitten biri, taşikardi ve hipotansiyon görülen olguların hepsi red man sendromu ile birlikte görülmüştür.

Periferik yan etkiler veya hipersensitivite reaksiyonları görülen 43 olguda tedavi süresi artırılmış, 52 olguda antihistaminik verilmiş, 19 olguda steroid verilmiş, üç olguda inotrop verilmiş ve iki olguda ise serum fizyolojik yüklemesi yapılmıştır. (Tablo 4.13) Periferik yan etkiler veya hipersensitivite reaksiyonları görülen 44 olguda tedaviye devam edilmiş olup bunlardan 10'unda (%22,7) yan etki devam etmiş ve vankomisin kesilmiştir.



**Tablo 4.13:** Periferik yan etki görüldüğünde yapılanlar (Tablo içindeki sayılar olgu sayısını göstermektedir, aynı durumun kesişim yeri toplam sayıyı göstermektedir.)

	<b>Süre artırmak</b>	<b>Antihistaminik</b>	<b>Steroid vermek</b>	<b>SF yüklemek</b>	<b>İnotrop vermek</b>
<b>Süre artırmak</b>	<b>43</b>	29	9	0	1
<b>Antihistaminik</b>	29	<b>52</b>	19	1	2
<b>Steroid vermek</b>	9	19	<b>19</b>	0	1
<b>SF yüklemek</b>	0	1	0	<b>2</b>	1
<b>İnotrop vermek</b>	1	2	1	1	<b>3</b>

SF: Serum fizyolojik

Hidrasyon durumu ise bazı yan etkilerin görülme sıklığını etkilemiştir. Herhangi bir derecede sıvı desteği alanlarda hipersensitivite ( $p=0,028$ ) ve periferik yan etkiler ( $p<0,01$ ) daha az görülmüştür.

Vankomisin ile parasetamol alanlarda periferik yan etkiler daha az görülmüştür. ( $p<0,01$ ) Parasetamol alanlarda ise fazladan sıvı desteği alma sıklığı artmış olarak bulunmuştur. ( $p<0,01$ )

Toplum kökenli enfeksiyonlara verilen vankomisinde periferik komplikasyonlar ( $p=0,02$ ) ve sitopeni ( $p<0,01$ ) yan etkileri daha fazla görülmüştür. Son üç ay içerisinde amoksisilin-klavunat kullananlarda periferik yan etkiler daha fazla görülmüştür. ( $p=0,048$ )

Vücut ağırlığına göre doz periferik yan etki görülenlerde daha fazla bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Periferik yan etki görülmeyenlerde ortalama doz 40,40 (40,00 – 60,00) mg/kg/gün, periferik yan etki görülenlerde ise ortalama doz 54,60 (40,00-60,00) mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Diğer yan etkiler ile vücut ağırlığına göre verilen doz arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Vankomisin ile furosemid verilenlerde yan etki daha az görülmüştür. ( $p<0,01$ ) Fakat yan etkiler tek tek incelenirse durum biraz farklı görülmektedir. Furosemid

verilmesi hipersensitivite reaksiyonu ( $p<0,01$ ) ve periferik iv reaksiyon görülmesini ( $p<0,01$ ) azaltmış fakat nefrotoksisite görülmesini ( $p<0,01$ ) artırmıştır.

Furosemid verilenlerde vücut ağırlığına göre verilen doz daha düşük bulunmuştur. ( $p=0,01$ ) Ortanca vücut ağırlığına doz furosemid almayanlarda 41,38 (40,00-60,00) mg/kg/gün ortalama 47,77 ( $\pm 13,75$ ) mg/kg/gün iken furosemid alanlarda ortanca 40 (40,00-59,77) mg/kg/gün ortalama 45,31 ( $\pm 14,91$ ) mg/kg/gün olarak saptanmıştır.

Vankomisin ile dopamin verilenlerde de yan etki sıklığı azalmıştır. ( $p=0,029$ ) Yan etkiler özelinde incelendiğinde hipersensitivite ( $p=0,082$ ) ve periferik iv komplikasyonlarda ( $p=0,093$ ) azalma görülse de hasta sayısı az olduğu için istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır. Aynı zamanda dopamin ve furosemid alanlarda ise bu hastalara sıvı desteği verilmesi durumu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. ( $p<0,01$ )

Vazopressörlerin (dopamin dahil) kullanımı ise yan etki durumunu azaltma yönünde ( $p=0,012$ ) etkilemiştir. Bunu periferik yan etki görülme sıklığını azaltarak ( $p=0,015$ ) gerçekleştirmişlerdir. Herhangi bir vazopressör alanlarda vücut ağırlığına göre vankomisin dozu daha düşük bulunmuştur. ( $p=0,009$ ) Vazopressör almayanlarda vücut ağırlığına göre doz ortanca 40,93 (40-60) mg/kg/gün ortalama 47,34 ( $\pm 13,96$ ) mg/kg/gün iken vazopressör alanlarda 40,00 (38,75-57,74) mg/kg/gün ortalama 43,61 ( $\pm 15,66$ ) mg/kg/gün olmuştur. Vazopressör kullanmanın diğer yan etkilere istatistiksel açıdan etkisi olmamıştır.

Vankomisin ile birlikte meropenem ( $p<0,01$ ) ve flukonazol ( $p=0,026$ ) alanlarda periferik yan etkiler daha az görülmüştür. Amikasin ile birlikte vankomisin kullanılması hipersensitivite reaksiyonu ( $p=0,01$ ) ve periferik yan etkilerin ( $p=0,016$ ) görülmesini azaltırken nefrotoksisite ( $p=0,026$ ) görülmesini artırmıştır.

Birlikte kullanılan antibiyotik sayısının artması yan etki durumunu değiştirmemiş fakat yan etki özellerinde değişikliklere sebep olmuştur. Periferik yan

etkiler birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça azalırken ( $p<0,01$ ), ateş ( $p=0,021$ ) ve nefrotoksisite ( $p<0,01$ ) birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça daha sık görülmüştür.

Vankomisin başlanan ve kreatinin kan değerleri kayıt altında olan 1083 olgudan yapılan analizde ise başlangıca göre herhangi bir derecede kreatinin artışı olan 464 (%42,8) olgu olduğu görülmüştür. Başlangıç değeri bazal kabul edildiğinde ise tedavi sonunda kreatinin değeri başlangıca göre 1.5 katından fazla artan 154 (%12,5) olgu vardır. Bunlardan 29'unda nefrotoksisite görülmüştür. Kreatinin değerlerinden 5-14 gün arasında başlangıca göre 1.5 kattan fazla artan 186 (%14,2) olgu vardır. 53 olguda antibiyotik bitiminde kreatininde artış yokken 5-14 gün arasında KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sınıflamasına göre en az Evre 1 akut böbrek hasarı vardır.

Böbrek yetmezliği olanlar ve nefrotoksisite görülenler analizden çıkarılsa bile nefrotoksik ilaç ve antibiyotik kullanımı arttıkça kreatinin değerlerinde başlangıca göre 1.5 kattan fazla artış olması anlamlı olarak fazla bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Yani nefrotoksik ilaç sayısı arttıkça nefrotoksisite görülmese bile kreatininde artış görülmüştür.

Başlangıçta böbrek yetmezliği olanlar analizden çıkarıldığında; KDIGO kriterlerine göre başlangıca göre bitişte en az bir derecede böbrek hasarı olanlar, genellikle hastanede yatarken vankomisin başlanan olgular olmuştur. ( $p=0,006$ ) Bunlarda enfeksiyon kökeni genellikle sağlık hizmeti ilişkili olmuştur. ( $p=0,002$ ) Yani ayaktan gelen ya da kökeni toplum kaynaklı olan hastalarda akut böbrek hasarı daha az görülmüştür.

Akut böbrek hasarını vücut ağırlığına göre doz uygunluğu, son üç ayda herhangi bir antibiyotik kullanım durumu, endikasyon doğruluğu etkilememiştir. Fakat son üç ay içerisinde piperasilin-tazobaktam ( $p=0,038$ ), gansiklovir ( $p=0,027$ ) ve teikoplanin ( $p=0,027$ ) verilenlerde vankomisin ile herhangi bir derecede akut böbrek hasarı görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Son üç ay içerisinde oral amoksisilin-

klavunat verilenlerde ise akut böbrek hasarı daha az görülmüştür. (p=0,038) Destek sıvı tedavisi alma durumu ise akut böbrek hasarı gelişenlerde daha fazla bulunmuştur. (p=0,016)

Başlangıçta böbrek yetmezliği olmayanlarda KDIGO sınıflamasına göre; vankomisin ile birlikte piperasilin-tazobaktam (p<0,001), flukonazol (p=0,01), amfoterisin-B (p<0,001), siprofloksasin (p=0,022), trimetoprim-sulfametoksazol (p<0,001), asiklovir (p=0,03), gansiklovir (p=0,038) ve klaritromisin (p=0,024) verilenlerde akut böbrek hasarı daha sık görülmüştür. Vankomisin ile sulbaktam-ampisilin verilenlerde akut böbrek hasarı daha az görülmüştür. (p=0,01)

Klaritromisin ile trimetoprim-sulfametoksazol'un birlikte verilmesi anlamlı derecede artmıştır. (p<0,01)

Yine başlangıçta böbrek yetmezliği olmayan fakat bitişe göre akut böbrek hasarı sınıflamasına giren olgularda vankomisin ile parasetamol (p=0,009), vazopressör (dopamin hariç) (p<0,001), furosemid (p<0,001), dopamin (p<0,001) ve G-CSF (p=0,001) kullanımı daha sık görülmüştür.

Otuz gün içerisindeki mortalite ile akut böbrek hasarı görülmesi arasında ilişki anlamlı bulunmuştur. (p<0,001) *K. pneumoniae* üremesi gösterilen olgularda ise akut böbrek hasarı görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. (p=0,004)

Tedavi başlangıcında böbrek yetmezliği olmayanlarda tedavi başlangıç eGFR değeri ile bitiş eGFR değeri arasında anlamlı bir fark bulunmuş, tedavi bitiş eGFR değeri daha düşük saptanmıştır. (p<0,01) Aynı zamanda nefrotoksik ilaç sayısı ile tedavi sonu eGFR değerinde azalma arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. (p<0,001) Nefrotoksik ilaç sayısı arttıkça eGFR değerinde azalma görülmüştür.

Başlangıçta böbrek yetmezliği olmayanlarda başlangıç GFR sınıflama evresine göre tedavi sonunda evre artışı flukonazol (p=0,004), vazopressör (dopamin hariç) (p<0,001), furosemid (p<0,001) ve dopamin (p<0,001) verilenlerde daha sık görülmüştür.

Başlangıçta böbrek yetmezliği olmayanlarda son üç ayda seftazidim ( $p<0,001$ ), ertapenem ( $p<0,01$ ), posakonazol ( $p<0,001$ ) ve sefazolin ( $p=0,025$ ) alanlarda tedavi sonu eGFR sınıflaması değerleri bu ilaçları almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat aynı analizde sıvı desteği durumu veya derecesi, yatış durumu, obezite durumu, vücut ağırlığına göre doz uygunluğu, endikasyon doğruluğu, enfeksiyon kökeni ve son üç ayda kullanılan nefrotoksik antibiyotik sayısı ile tedavi sonu eGFR sınıflaması arasında fark saptanmamıştır.

Vankomisin verilenlerden 1085'i (%78,7) vankomisin dışında en az bir tane olası nefrotoksik antibiyotik veya ilaç almıştır. Herhangi bir nefrotoksik ilaç kullanımı olanlarda nefrotoksisite daha fazla ( $p=0,028$ ) bulunmuştur. Herhangi bir nefrotoksik antibiyotik kullananlarda ise nefrotoksisite artışı ( $p<0,01$ ) istatistiksel olarak anlamlıdır. Birlikte kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısı arttıkça nefrotoksisite görülmesinde belirgin artış olmuştur. ( $p<0,01$ ) Tablo 4.14'te olgularda vankomisin dışında kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotiklerin sayısının dağılımı gösterilmiştir.

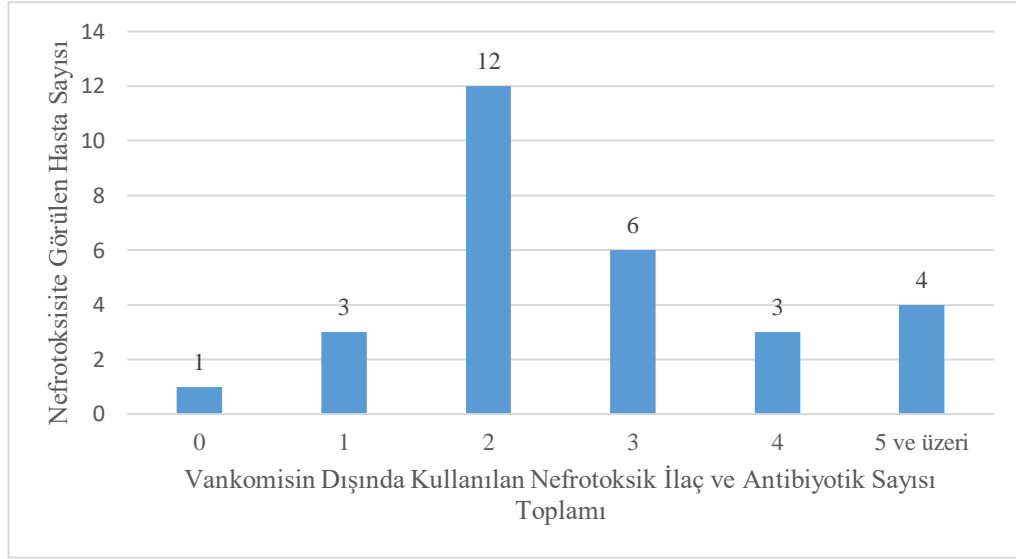
**Tablo 4.14:** Vankomisin dışında kullanılan olası nefrotoksik ilaç ve antibiyotiklerin sayısının dağılımı

<b>Birlikte kullanım sayısı</b>	<b>Nefrotoksik ilaç sayısı (%)</b>	<b>Nefrotoksik antibiyotik sayısı (%)</b>	<b>Nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısı (%)</b>
<b>0</b>	620 (%45,0)	558 (%40,5)	293 (%21,3)
<b>1</b>	417 (%30,3)	537 (%39,0)	380 (%27,6)
<b>2</b>	214 (%15,5)	209 (%15,2)	314 (%22,8)
<b>3</b>	101 (%7,3)	62 (%4,5)	220 (%16,0)
<b>4</b>	22 (%1,6)	9 (%0,7)	104 (%7,5)
<b>5 ve üzeri</b>	4 (%0,3)	3 (%0,2)	67 (%4,9)

(Vankomisin ile birlikte kullanımının nefrotoksik olduğu daha önce bildirilen ilaçlar nefrotoksik kabul edilmiştir.)

Nefrotoksisite görülen 29 olgunun sadece birinde vankomisin tek olası nefrotoksik ilaçtır. 3'ünde vankomisin dışında bir nefrotoksik ilaç daha, 12'sinde iki tane daha, 6'sında üç tane daha, 3'ünde dört tane daha, 3'ünde beş tane daha ve 1'inde sekiz tane daha nefrotoksik ilaç kullanımı olmuştur. (Grafik 4.8)

**Grafik 4.8:** Vankomisin dışında kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayıları toplamının nefrotoksisite görülen hastalardaki kullanım sayısı



Vankomisin ile piperasilin-tazobaktam ( $p<0,01$ ), trimetoprim-sulfametoksazol ( $p=0,043$ ) ve klaritromisin ( $p=0,035$ ) verilenlerde serum kreatininindeki artışa paralel olarak nefrotoksisite yan etkisi görülmesini anlamlı şekilde artırmıştır.

Son üç ay içerisinde seftazidim ( $p<0,01$ ), asiklovir ( $p=0,041$ ), trimetoprim-sulfametoksazol ( $p<0,01$ ), klaritromisin ( $p=0,018$ ) ve tigesiklin ( $p=0,043$ ) alanlarda nefrotoksisite anlamlı olarak artmıştır.

Vankomisin tedavisi başlangıcında tam idrar analizi olan 594 (%43,1) olgu varken tedavi sonunda tam idrar analizi olan 202 (%14,7) olgu vardır. 158 (%11,5) olguda ise hem tedavi başlangıcı hem de sonu idrarı vardır.

İdrar dansitesi tedavi başlangıç medyan değeri 1014 (1009 – 1019) tedavi sonu medyan değeri de 1011 (1006 – 1017) olmuştur. Tedavi sonu idrar dansitesindeki

azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ( $p=0,015$ ) Fakat sıvı desteği durumu ve miktarı tedavi sonu idrar dansitesini etkilememiştir.

Vankomisin başlangıcındaki ve sonundaki idrarda protein değeri analiz edildiğinde 158 olgunun 44'ünde (%27,8) başlangıçta, 25'inde (%15,8) ise bitişte protein saptanmıştır. Olguların tedavi sonu idrar proteinindeki azalma istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür. ( $p<0,01$ ) Fazladan sıvı desteği almayanlarda bir fark görülmemiştir. Fakat sıvı desteği alan grupta tedavi sonu idrar proteininde azalma saptanmıştır. ( $p=0,016$ )

Vankomisin ile birlikte kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısındaki artış tedavi sonunda bakılan idrar tetkikinde protein veya lökosit görülmesini istatistiksel açıdan etkilememiştir.

Tedavi başlangıcı ve sonundaki idrar lökosit görülmesi analiz edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Vankomisin başlanan ve başlangıç ile bitiş idrarı olan 158 olgunun 121'inde (%76,6) başlangıçta idrarda lökosit yok, 37'sinde (%23,4) vardır. 129 (%81,6) olguda tedavi sonu idrarlarında lökosit yokken 29'unda (%18,4) vardır. 14 (%11,6) olguda başlangıçta lökosit yokken tedavi sonunda lökosit var, 22'sinde (%17,1) ise başlangıçta hücre varken tedavi sonunda yoktur. Sıvı desteği alma durumu ile bakıldığında da anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

Klindamisin ile birlikte vankomisin alanlarda ateş ( $p<0,01$ ), hepatotoksisite ( $p<0,01$ ) ve sitopeni ( $p<0,01$ ) anlamlı şekilde artmıştır. Özellikle sitopeni görülen 28 hastanın 11'ine (%39,3) klindamisin verildiği görülmektedir. Hepatotoksisite görülen 11 olgunun 4'ünde klindamisin verildiği görülmektedir. Ateş yan etkisi görülen 20 olgunun da 6'sında vankomisin ile klindamisin verildiği görülmüştür. Vorikonazol ile birlikte vankomisin alanlarda hepatotoksisite daha fazla görülmüştür. ( $p=0,02$ )

NSAI ilaç alanlarda ise hepatotoksisite ( $p<0,01$ ) ve sitopeni ( $p=0,017$ ) daha sık görülmüştür. Takrolimus alanlarda ise hepatotoksisite ( $p=0,016$ ) daha sık olmuştur. Bu ilaçlar diğer yan etkilerin oluşmasında anlamlı bir fark oluşturmamışlardır.

Vankomisin verilen ve tedavi sonunda ALT (Alanin Aminotransferaz) değeri olduğu görülen toplam 930 olgu vardır. Hepatotoksisite görülmeyen 919 hastanın 165'inde (%17,9) başlangıca göre ALT değerinde iki katından fazla ve 43'ünde (%4,6) ALT beş katından fazla artmıştır.

Parasetamol alanlarda ALT değerinin iki katından fazla artışı daha sık görülmüştür. ( $p=0,028$ ) Fakat beş katından fazla artışı anlamlı bulunmamıştır. İbuprofen ile ALT değerinin artışı arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Vankomisin verilen ve tedavi sonunda AST (Aspartat Aminotransferaz) değeri olduğu görülen 927 olgu vardır. Hepatotoksisite görülmeyen 916 olgunun 118'inde (%12,8) başlangıca göre iki kattan ve 23'ünde (%2,5) ise beş kattan fazla artış vardır.

Ateş yan etkisi görülenlerde AST'nin başlangıca göre beş katından fazla artmış olma durumu istatistiksel olarak daha fazla görülmüştür. ( $p<0,01$ ) Diğer yan etkiler ile karaciğer enzim değerleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Son üç ay içinde gentamisin alanlarda ise AST artışı beş kattan fazla görülmüştür. ( $p=0,034$ ) bu hastalarda vankomisin yanında istatistiksel açıdan daha sık kullanılan bir antibiyotik saptanmamıştır.

Vankomisin verilen ve tedavi sonunda GGT (Gama Glutamil Transferaz) değeri olduğu görülen toplam 919 olgu vardır. Hepatotoksisite görülmeyen 908 olgunun 169'unda (%18,6) başlangıca göre GGT değerinde iki kattan ve 38'inde (%4,1) beş kattan fazla artış vardır.

Vankomisin ile kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça AST ( $p=0,004$ ) ve GGT'nin ( $p=0,002$ ) tedavi sonunda beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür. Artış olanlarda vankomisin dışında ortalama 4 ( $\pm 2$ ) antibiyotik



kullanılırken artış olmayanlarda ortalama 3 ( $\pm 2$ ) antibiyotik kullanılmıştır. ALT değerinde antibiyotik sayısı arttıkça değişim görülmemiştir.

Meropenem ( $p=0,018$ ), amikasin ( $p=0,013$ ) ve siprofloksasin ( $p=0,023$ ) verilenlerde GGT değerinin başlangıca göre beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür. Flukonazol verilenlerde ise ALT ( $p=0,024$ ), AST ( $p<0,01$ ) ve GGT ( $p<0,001$ ) değerinin başlangıca göre beş katından fazla artmış olması daha fazla görülmüştür.

Son üç ay içerisinde kullanılan bazı antibiyotiklerde tedavi sonunda karaciğer enzimi değerlerinde daha fazla artış görülmüştür. Son üç ay içinde sefazolin alanlarda GGT'nin başlangıca göre beş kattan fazla olması daha sık görülmüştür. ( $p=0,003$ ) Bu olgularda tedavide vankomisinle birlikte meropenem ( $p=0,014$ ), siprofloksasin ( $p=0,018$ ) ve flukonazol ( $p=0,001$ ) verilmesi daha sık saptanmıştır.

Son üç ay içinde kaspofungin ( $p=0,024$ ), ornidazol ( $p=0,033$ ), paramomisin ( $p=0,024$ ), foskarnet ( $p=0,016$ ) alanlarda hepatotoksisite artışı görülmüştür.

Tablo 4.15'te vankomisin ile sık kullanılan antibiyotiklerin laboratuvar değerlerindeki değişikliklere ve nefrotoksisiteye etkisi özetlenmiştir.

**Tablo 4.15:** Vankomisin ile birlikte sık kullanılan antibiyotiklerin tedavi sonundaki serum kreatinin, ALT, AST ve GGT artış durumuna ve nefrotoksisite görülmesine etkisi

	<b>Kreatinin</b>	<b>Nefrotoksisite</b>	<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>GGT</b>
<b>Meropenem</b>	—	—	—	—	Artma
<b>Amikasin</b>	—	Artma	—	—	Artma
<b>Sulbaktam- Ampisilin</b>	—	—	—	—	—
<b>Siprofloksasin</b>	Artma	—	—	—	Artma
<b>Piperasilin- Tazobaktam</b>	Artma	Artma	—	—	—
<b>Flukonazol</b>	Artma	—	Artma	Artma	Artma
<b>Klaritromisin</b>	Artma	Artma	—	—	—
<b>Seftriakson</b>	—	—	—	—	—
<b>Trimetoprim- Sulfametoksazol</b>	Artma	Artma	—	—	—

## 5. TARTIŞMA

Vankomisin 1960'lardan itibaren klinik kullanımda olan beta laktam sınıfı antibiyotiklere karşı dirençli Gram pozitif mikroorganizmalar için verilebilen glikopeptit bir antibiyotiktir. Her geçen gün antibiyotik kullanımının artışı ile ilişkili olarak mikroorganizmaların beta laktam direnci artmaktadır. Bu nedenle alternatif antibiyotiklerin önemi de kullanımı da artmaktadır.

Ülkemizde antibiyotik kullanım sıklığı oldukça fazladır. Bu durum mikroorganizmaların direncini arttırmaktadır. Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) verilerine göre Türkiye bin kişi üzerine düşen günlük antibiyotik dozu sıralamasında Yunanistan ve Şili'den sonra üçüncü sırada gelmektedir[98].

Çalışmamızda da hastaların %79,4'ünde son üç ay içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü olduğu görülmektedir. Bu durum vankomisinin ikinci basamak tedavide kullanılmasıyla açıklanabilir. Ülkemizde antibiyotik kullanımının çok olmasının etkisi ile antibiyotik direncinin artması, vankomisinin kullanımının artışının indirekt bir göstergesi olabilir. Antibiyotiklere karşı mikroorganizmaların direnci arttıkça hastalara daha uzun süreli ve daha pahalı tedaviler uygulanmakta ve yatış süresi uzadıkça komplikasyon gelişme ihtimali artmaktadır. Bu durumlar neticesinde sağlık harcamalarında artış meydana gelmektedir.

Akılcı antibiyotik kullanımının önemi gün geçtikçe artmaktadır[99]. OECD verilerine göre Türkiye'de antibiyotik direnci hala üye ülkeler ortalamasının çok üzerindedir. Bu verilere göre Türkiye'de antibiyotik direncine bağlı olarak yılda 23.281 hasta kaybedilmektedir[98].

Verilerin toplandığı 2019-2021 yılları arasında çalışmamızı etkileyen önemli bir durum ise SARS-Cov2 virüsünün neden olduğu Covid-19 pandemisidir. Pandemi nedeniyle hastaneye başvurular azalmış, poliklinik randevuları ertelenmiş, acil olmayan cerrahi operasyonlar iptal edilmiştir. Fakat bu durumun komplike enfeksiyonlara bağlı yatışları etkilemediği görülmektedir. Pandemi döneminde

hastanemizde enfeksiyon etkenlerinde bir değişiklik görülmemiştir. Hastanemizde verilen vankomisin sayısında azalma olmaması, pandemi öncesi ve sonrası dönem kıyaslandığında izole edilen mikroorganizmalar arasında fark görülmemesi bunu destekler niteliktedir.

Vankomisin verilme endikasyonları Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne (CDC) göre 1995 yılından beri güncellenmemiştir[97]. Beta laktam dirençli Gram pozitif ciddi enfeksiyonlarda, beta laktam alerjisi olanlarda, metronidazol tedavisine yanıtızsız ciddi antibiyotik ilişkili kolit tedavisinde, yüksek endokardit riski olan hastaların cerrahi profilaksisinde ve MRSA (Metisilin dirençli *S. aureus*) yüzdesi fazla olan merkezlerde prostatik materyal veya cihaz takılacak olan hastaların cerrahi profilaksisinde kullanımını onaylanmıştır. Nötropenik ateşte ise merkezin MRSA sıklığı fazla ve tedavi başlangıcında Gram pozitif bir mikroorganizmanın bulguları var ise verilmesi önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı temel ilaçlar listesi her iki senede bir yenilenmektedir. Bu listede vankomisin, hem çocuklar hem de yetişkinler için bulunmaktadır[2, 3]. DSÖ tarafından vankomisin verilmiş endikasyonları *C. difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit, yüksek riskli nötropenik ateş, nekrotizan fasiit ve endoftalmidir.

Hastanemizde metisilin direnci yüksek olduğu için hastalarda Gram pozitif mikroorganizma ile bir enfeksiyon belirtisi olduğunda vankomisin başlanmakta, bu da CDC'ye göre endikasyon doğruluğunu düşürmektedir. Yapılan literatür çalışmalarında da vankomisinin yanlış endikasyonla verilme sıklığı %35-80 arasında değişmektedir[29]. Çalışmamızda hastanemizde vankomisin doğru olmayan endikasyon ile verilme sıklığı %33,2 olmuş ve merkezimizin literatüre göre daha iyi bir konumda olduğu bulunmuştur.

Gittikçe artan antibiyotik dirençleri nedeniyle özellikle dirençli mikroorganizmaların sık olduğu merkezler için vankomisin kullanım endikasyonlarının güncellenmesi gerekliliği tartışılabilir. Mikroorganizma direnç

durumunun dinamik olması nedeniyle merkez temelli olarak da endikasyonların değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Hastanemiz sadece şehrimizin değil ülkemizin en büyük üniversite hastanelerinden biridir. Bu sebeple ülkemizin her yanından hastanemize ciddi hastalığı olan veya kronik hastalar gelmektedir. Çalışmamızda izole edilen 110 *S. aureus* suşunun %43,7'sinde metisiline direnç saptanmıştır.

Çalışmamızda toplum kaynaklı MRSA %31,7 olguda gösterilmişken sağlık hizmeti ilişkili MRSA %56,5 olguda saptanmıştır. Bu sonuçlara göre toplum kaynaklı enfeksiyonlarda MRSA sıklığı ülkemiz verilerine benzerken sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda MRSA sıklığı yüksektir. Ülkemizden İstanbul merkezli bir çalışmada 2004-2019 yılları arasında MRSA yüzdeleri incelenmiş ve 2019 yılında *S. aureus*'lar içerisinde MRSA sıklığı toplum kaynaklı enfeksiyonlarda %31,6 sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda %30,7 bulunmuştur[100].

Çalışmamızda koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnci ise %90'lara kadar çıktığı görülmektedir. 124 üreme gösterilerek vankomisin verilen hastalarda en sık enfeksiyon etkeni olan mikroorganizma *S. epidermidis*'te metisilin direnç sıklığı %90,5 bulunmuştur. Metisilin direnci ise toplamda 330 mikroorganizmada bakılmış olup metisilin direnci %65,2 ile oldukça yüksek saptanmıştır.

Hem *S. aureus* 'ta hem de koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direncinin yüksek olmasını etkileyen en önemli faktör çalışmaya vankomisin başlanan hastalar alınmasıdır. Vankomisin zaten dirençli mikroorganizmalara başlanan bir antibiyotiktir. Fakat hastanemizde mikroorganizmaların metisilin direnci fazladır. Hastanemizde genel metisilin direncinin fazla olduğunu ampirik olarak vankomisin başlanan hastalarda etken sonradan gösterilen 117 suşun 49'unda (%41,9) metisilin direnci saptanması gösterebilir.

Özellikle enterokoklarda artan vankomisin direnci ciddi bir sağlık sorunudur. OECD verilerine göre önlem alınmadığı takdirde en fazla direncin vankomisine

dirençli enterokoklarda olması beklenmektedir[98]. Çalışmada klinik enfeksiyona sebep olan *E. faecalis* suşlarından 3 tanesinde vankomisin direnci gösterilmiştir. Bu durum toplam yüzdeyi göstermiyor olabilir. Çünkü vankomisin dirençli enterokoklara genellikle vankomisin başlanmadığı için çalışmada yer almamaktadır. Çalışmamızda 1 tane vankomisine orta duyarlı *S. epidermidis* suşu gösterilmiştir. Vankomisine karşı direnç arttıkça daha yüksek dozlarda antibiyotik verilmesi gerekmektedir[25]. Mikroorganizmaların vankomisine direnci zamanla arttıkça daha yüksek dozda vankomisin verilmesi gerekeceği için vankomisin kan vadi düzeyi takibinin önemi artacaktır.

Vankomisin verilen hastalardan %68,2'sinde etken sağlık hizmeti ilişkili bulunmuştur. Bu duruma vankomisinin genellikle dirençli ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ve ikinci basamak tedavide verilmesi neden olmuş olabilir.

Mikrobiyolojik etken 575 (%41,7) olguda gösterilmiş olup bunlardan 494 (%85,9) tanesi bakteridir. Mikrobiyolojik etkenin az gösterilmesinin pek çok sebebi olabilir. Hastalardan alınan kan ve kateter kültürlerinde örnek miktarının yeterli olması gerekmektedir. Doğru bir kültür testi için erişkinde kültür şişelerine en az 10-20 mL kan gerekliken pediatrik popülasyonun yaş ve kilo dağılımının çok geniş olması sebebi ile bu örnek miktarına ulaşmak her zaman mümkün değildir. Bu yüzden pediatrik kültür şişelerinde 1 yaş altında 0,5-3 mL, 1-3 yaş arasında 1-4 mL, 3-10 yaş arasında 3-8 mL ve 10 yaş üzerinde aynı erişkin gibi 20 mL kan örneği alınmalıdır[101]. Fakat malnütrisyonu olan ve kronik hastalardan bu miktarlarda kan almak zor olabilir. Kültür alınırken antiseptiye önem verilmez ise cilt florasında bulunabilen mikroorganizmalarla kontaminasyon görülebilir. Uygun antiseptiye rağmen kültür kontaminasyon sıklığı %1-3 arasında değişmektedir[101].

Çocukluk yaş grubu erişkinlere göre kilo, boy ve vücut yüzey alanı açısından daha fazla değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple çocuklara verilen ilaçların ve antibiyotiklerin pozolojisinin düzenlenmesi erişkinlere göre oldukça zordur[102]. Çocuklarda vankomisin pozolojisi ve dozu yenidoğan yaş grubunda yaşa ve vücut ağırlığına, çocukluk ve ergenlik yaş grubunda vücut ağırlığına göre düzenlenen bir

antibiyotiktir. Bu sebeple verilen dozun vücut ağırlığına göre uygunluğu büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda hastaların yaşı arttıkça vücut ağırlığına göre verilen toplam dozun azaldığı görülmüştür. Bu duruma adölesan yaş grubundaki hastaların kilolarının çocukluk yaş grubundan daha fazla olması ve antibiyotiğin maksimum dozu verildiğinde göreceli olarak vücut ağırlığına göre daha az vankomisin dozu almaları sebep olmuş olabilir.

Hastalara verilen vankomisin dozunu etkileyen bir durum ise obezitedir. Obezitesi olan çocuklarda vankomisin pozolojisini düzenlemek daha zordur. Çünkü vücut ağırlığına göre verildiğinde maksimum vankomisin dozunu geçme olasılığı varken düşük doz verilirse yeterli terapötik aralığa ulaşamama ihtimali vardır. Bu nedenle fazla kilolu çocuklarda vankomisin vadi kan düzeyi takibi önerilmektedir[25]. Gün geçtikçe çocukluk çağında obezite artmakta olduğu için[103] vankomisin düzey takibinin önemi de artmaktadır.

Çalışmamızda 171 (%12,4) olguda beden kitle indeksleri yaşa ve cinsiyete göre 95 persentil üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre 2018'de 15 yaş üzeri bireylerde obezite sıklığı %19,6 olmuştur[104]. Türkiye içinde ilkokul çocukları ile yapılan bir çalışmada ise fazla kilolu olan çocukların yüzdesi %14,6 obez olan çocukların yüzdesi ise %9,9 bulunmuştur[105]. Yine Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise fazla kilolu olan ilkokul çocuklarının yüzdesi %7,7, obez olanların yüzdesi ise %8,8 bulunmuştur[106]. 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise Türkiye'deki obez çocukların yüzdesi %9-27 arasında bulunmuştur[107]. Çalışmamızın verisi bu çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Hasta popülasyonumuz genelde malnütrisyon gelişmesi için daha riskli kronik hastalar olmasına rağmen obezite sıklığı toplum ortalamasında gelmiştir. Özellikle altı yaşa kadar olan grupta altı yaşından büyük gruba göre daha fazla obezite saptanmıştır. Bu durum dikkate değerdir. Çocukluk çağında obezitenin önümüzdeki yıllarda artabileceğinin göstergesi olabilir.

Hastanede yatış süresi ve vankomisin tedavi süresi ise enfeksiyonun ciddiyeti açısından önemli bir kriterdir. Etkenin gösterilmiş olması, etkenin sağlık kökenli olması yatış süresini de tedavi süresini de artma yönünde etkilemiştir. Ampirik olarak vankomisin başlanılan ve tedavi sürecinde enfeksiyon etkeni saptananlarda yatış süresi daha uzun olmuştur. Bu durum tam tersi şeklinde de yorumlanabilir. Örneğin uzun süreli yatan hastalarda ampirik olarak antibiyotik başlanmışsa etken genellikle gösterilmiştir. Bu hastaların genellikle altta yatan hastalıkları olan kronik hastalar ve hematolojik-onkolojik maligniteleri olan hastalar olması nedeniyle enfeksiyonlara karşı direncinin zayıf olması bu duruma sebep olmuş olabilir.

Metisilin dirençli mikroorganizmalar ile enfekte hastaların yatış süresi daha uzun olmuştur. Metisilin duyarlı olanların ortanca 26 (15-43) gün yatışı olmuşken metisilin dirençli olanların 38 (20-78) gün yatışı olmuştur. Bu durum tersi şekilde yorumlanabilir. Genellikle uzun yatışı olan hastalarda metisilin dirençli mikroorganizmalar izole edilmiştir. Bu hastaların uzun yatışları sebebi ile sağlık hizmeti ilişkili bir mikroorganizma ile enfekte olmuşlardır.

Son üç ay içerisinde antibiyotik kullananlarda ise yatış süresi daha uzun bulunmuştur. Bu hastalar genellikle kronik hastalar olması sebebi ile daha önce antibiyotik almışlardır. Ayrıca daha önce antibiyotik aldıkları için dirençli mikroorganizmalar ile enfekte olmuş olabilirler ve bu da yatış süresinin artmasına sebep olmuş olabilir. Son üç ay içerisinde antibiyotik alanlarda tedavi süresinde anlamlı bir fark bulunmaması, bu hastaların enfeksiyonlarının tedavi edildikten sonra da yatmaya devam ettikleri anlamına bu da vankomisin alanların tek yatış sebebinin enfeksiyon olmadığı anlamına gelebilir.

Enfeksiyonların şiddeti yaş gruplarına göre değişiklik göstermesi çocukluk yaş grubunda beklenen bir durumdur. Yaşı daha küçük olanlarda immün sistem tam olarak gelişmediği için enfeksiyonların şiddeti daha fazla olmaktadır[108-110]. Ayrıca küçük çocuklarda primer immün yetmezlikler daha sık görülmektedir ve immün yetmezlik durumunda enfeksiyonların şiddeti artmaktadır[111]. Bu durum çalışmamızda üç



yaşına kadar olan hastaların üç yaşından büyük hastalara göre daha uzun süre hastanede yatmış olmaları ile gösterilmiştir.

Tedavi sırasında 30 gün içerisinde mortalite görülmesi, enfeksiyonun şiddeti ve tedavinin başarısı açısından önemli bir kriterdir. Çalışmamızda tedavisi değiştirilen 291 hastanın 30 gün içerisinde 91'i eksitus olduğu görülmüştür. Eksitus olanlarda en çok *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* ve *P. aeruginosa* mikrobiyolojik etken olarak gösterilmiştir. *S. aureus* ile mortalite görülmemiştir. Mortalite görülen *S. epidermidis* olgularının hepsinde suşlar metisilin dirençlidir.

*S. epidermidis*'te mortalite görülürken *S. aureus*'ta mortalite görülmemesine neden olan pek çok etken vardır. Bunlardan birincisi kronik hastalıkları olanların düşükün olmaları ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkın olmalarıdır. Ayrıca bazı hastalara immün sistemi baskılayıcı ilaç verilmesi, koagülaz negatif stafilokokların hastanın kendi cilt florasından kana karışmasına, buna bağlı olarak bakteriyemiye ve sepsise neden olabilirler. İkincisi ise durumu kritik özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda sıklıkla santral venöz kateter olması sebebi ile kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına yatkınlık yaratmasıdır. Ayrıca özellikle *S. epidermidis* kan veya kateter kültürleri alınırken ciltten bulaşabilmektedir. Bir başka neden ise erken başlanan vankomisin ile MRSA gösterilen hastalarda mortalitenin daha az görülmüş olabilir.

Genellikle kateter enfeksiyonu sebebi ile vankomisin verilen hastalar daha uzun süre yatmışlardır. Bu aslında tam ters şekilde yorumlanabilir. Uzun süre yatan hastalarda hastaların santral venöz kateter ihtiyacı olmakta ve kateterler daha uzun süre hastada kalmaktadır. Uzun süreli yatan hastalarda bu sebeple daha fazla kateter enfeksiyonu görülmektedir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları için kateterin 14 günden uzun süreli kalması tek başına bir risk faktörüdür[112, 113].

Nötropenik ateş endikasyonu ile vankomisin verilen hastalar diğer endikasyonlar ile verilenlerden daha kısa süreli tedaviler almışlardır. Nötropenik ateş sebebi ile yatan hastalar ortanca 9 (6-13) gün tedavi almışlardır. Bu duruma genellikle

hematolojik veya onkolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi sonrası nütropeni görülmesi ve bu hastaların nütropeniden çıkınca antibiyotik ihtiyaçlarının azalması gösterilebilir.

Nütropenik ateş sebebiyle vankomisin verilenlerde tedavi süresi ve yatış süresi mikrobiyolojik etken gösterilmiş ise daha uzun olmuştur. Nütropenik ateş sebebi ile vankomisin başlananlarda tedavi süresi etken gösterilememişse ortanca 8 (6-11) gün olmuşken etken gösterilmişse ortanca 11 (8-16) gün olmuştur. Nütropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlar etken gösterilememişse ortanca 19 (10-41) gün yatmışken etken gösterilmişse ortanca 25 (15-53) gün yatmışlardır. Enfeksiyon etkeni gösterilen hastalarda etkenin sağlık hizmeti ilişkili ve daha dirençli bir mikroorganizma olması daha olasıdır. Bu sebeple daha uzun süre tedavi almış ve yatmış olabilirler.

Nütropenik ateş CDC ve DSÖ kılavuzlarına göre ampirik vankomisin açısından değerlendirilmesi gereken özel bir durumdur. Bu hastalarda Gram pozitif enfeksiyon belirtisi mevcutsa ampirik olarak vankomisin başlanabilir[3, 97]. Çalışmamızda nütropenik ateş sebebi ile vankomisin başlanan 242 olgunun 68'inde (%28,1) etken gösterilmiş olup etkeni Gram pozitif bakteri olan 43 olgu vardır. Metisilin direnci bakılan 40 bakterinin 26'sında (%65,0) metisilin direnci gösterilmiştir. Hastalık etkeni tedavi başladıktan sonra gösterilen 33 suşun 20 (%60,6) tanesinin metisilin dirençli olması da dikkat çekicidir.

Nütropenik ateşi olan hastalarda gösterilen yüksek metisilin dirençleri hem hasta hem de hastane kaynaklı olabilir. Bu hastalarda genellikle kemoterapi için santral venöz kateter bulunması ve bunların uzun süreli kalması kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Ayrıca hastanemizdeki metisilin dirençli mikroorganizmaların oranının yüksek olması da bağışıklık sistemi baskılı bu hastaların genellikle dirençli mikroorganizmalar ile enfekte olmalarına sebep olmuş olabilir. Bu durumu karıştıran bir faktör ise seçim eğilimidir. Vankomisin başlanan nütropenik ateş hastaları zaten Gram pozitif bir mikroorganizma enfeksiyonu belirtisi gösteriyor olabilir.

Septik artrit ve osteomyelit gibi kemik ve eklem enfeksiyonlarında bu bölgelere kan geçişi az olduğu için hastalar daha uzun süreli tedaviler almaktadırlar[114]. Çalışmamızda kemik ve eklem enfeksiyonu sebebi ile vankomisin alanlarda ortanca tedavi süresi 19 (12-25) gün olduğu bulunmuştur.

Osteomyelit için son yıllarda yapılan metaanalizlerde MRSA ile enfekte vertebra osteomyeliti dışında kısa süreli tedavinin uzun süreli tedaviler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu metaanalizde vankomisin kemiğe geçişinin kötü olması sebebi ile tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir[115]. Çalışmamızda osteomyelitlerin tedavi başarısı durumu incelenmemiştir. Fakat bu hastaların daha uzun hastane yatışları olması ve daha uzun tedavi almaları tedavi başarısının az olduğu anlamına gelebilir.

Bakteriyemi şüphesi ile vankomisin verilenler ortanca 9 (6-12) gün ile diğer enfeksiyonlara göre daha kısa süreli tedavi almışlardır. Bunun sebebi kültür testleri negatif geldiğinde bakteriyemi şüphesi ortadan kalkıp tedavinin kısa tutulması olabilir.

Gram negatif bakteriler ile enfeksiyonların şiddeti daha ağır olmakta ve daha fazla mortalite olmaktadır. Böbrek hasarının da mortaliteyi etkileyen önemli bir unsur olduğu çalışmamızda daha önce literatürde gösterildiği gibi gösterilmiştir[116]. Çalışmamızda Gram negatif bir bakteri olan *K. pneumoniae* üremesi olanlarda daha fazla böbrek hasarı ve mortalite gösterilmiştir.

Vankomisin ikinci basamak bir ilaç olduğu ve sadece Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etki ettiği için genelde ikili veya çoklu kombinasyonlar ile birlikte kullanılmaktadır. Bunun nedeni bakterisidal etkisinin geç ortaya çıkmasıdır[25, 117]. Bu nedenle sepsis ve menenjit gibi hayatı tehdit edebilecek enfeksiyonlarda tek başına kullanılması önerilmez[118, 119]. Bu durum çalışmamıza da yansımıştır. Hastalara genellikle vankomisinle birlikte iki farklı antibiyotik verilmiştir.

Çalışmamızda vankomisine bağlı olduğu düşünülen yan etkiler % 15,3 (n=211) olguda gösterilmiştir. Bu durum % 13,4-47,0 arasında gösterilen literatür çalışmaları ile benzer bir sonuçtur[67].

Vankomisin ile görülen en sık yan etkiler hipersensitivite (%5,2), periferik iv (intravenöz) komplikasyonlar (%5), nefrotoksisite (%2,2), sitopeni (%2,1) ve ilaç ateşi (% 1,5) olmuştur.

Literatürde vankomisine bağlı nefrotoksisite %7-17 arasında bildirilmiştir[23]. Çocuklarda yapılan retrospektif bir analizde vankomisin verilen çocuk hastalarda %11 nefrotoksisite görülmüş, özellikle amikasin ile birlikte verildiğinde %22'ye kadar çıkabildiği bildirilmiştir[120]. Bir başka retrospektif analizde ise vankomisin verilen çocukların %14'ünde nefrotoksisite gelişmiştir[121]. Çalışmamızda vankomisinle olduğu düşünülen nefrotoksisite literatüre göre daha az olarak %2,2 sıklıkla görülmüştür.

Çalışmamızda literatüre benzer olarak %2 sıklıkta sitopeni yan etkisi görülmüştür[8]. Periferik komplikasyonların insidansı ise literatür çalışmalarında %3,7-47,0 arasında değişmektedir[71]. Çalışmamızda periferik komplikasyonlar %5 olarak saptanmıştır.

Yaş arttıkça yan etki görülme durumunun artması ise dikkat çekicidir. Çocukluk yaş grubunda her yaşta kandaki albümin oranı, ekstraselüler sıvının miktarı, böbreklerdeki glomerüler filtrasyon hızı ve ilacın metabolize olduğu sitokrom p450 enzimlerinin düzeyleri değişmektedir[102]. Çalışmamızda yaş ilerledikçe yan etki görülmesinin artmasına bu değişimler sebep olmuş olabilir.

Verilerin toplandığı 2019-2021 yılları arasında günümüze geldikçe yan etki görülme durumunda artış görülmüştür. Vankomisinin yan etkilerinin preparattaki safsızlıkla ilişkili olduğu bilinmektedir[8]. Son yıllarda sağlık harcamalarının artmasıyla birlikte klinik kullanımda tercih edilen vankomisin preparatlarında daha uygun fiyatlı fakat daha az saflık içeren preparatlar alınmış olabilir. Ancak hastaneye

alım yapılan vankomisin preparatlarının hangi preparat olduğu, hastaya verilen preparatın hangi preparat olduğu veya hangi seride üretildiğini takip etmek çalışmamızın retrospektif doğasından ötürü mümkün olmamıştır.

Çalışmamız süresinde tüm dünyayı etkileyen Covid-19 pandemisi yaşanmıştır. Pandemi sürecinde verilen vankomisin tedavilerinde yan etkilerde artış olduğu ve en fazla da hipersensitivite reaksiyonlarının arttığı görülmüştür. Bu duruma pek çok durum neden olmuş olabilir. Verilerin toplandığı yıllar içerisinde günümüze gelindikçe yan etki durumunda artış olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu yüzden yan etkilerin pandeminin etkisi olmayan bir sebepten artmış olma ihtimali vardır. Aynı zamanda SARS-Cov2 enfeksiyonu ciltte döküntüler yapabilir[122]. Bu nedenle döküntüler vankomisin hipersensitivite reaksiyonu ile karıştırılmış olabilir.

Toplum kökenli enfeksiyonu olanlarda herhangi bir yan etki görülmesi daha sık olmuştur. Bunun sebebi hastanede yatan kronik hastalarda genel düşüklüğün daha fazla olması ve hastalara immün sistemi baskılayıcı ilaçlar verilmesi olabilir. Bu hastaların immün sistemleri daha az reaksiyon göstermiş olabilir.

Çalışmamızda böbrek yetmezliği olanlarda vankomisinin yan etkisi özellikle de periferik yan etkiler daha az sıklıkta olduğu bulunmuştur. Muhtemelen bunun nedeni bu hastalara daha düşük dozda vankomisin verilmesidir. Vücut ağırlığına göre verilen günlük doz arttığında yan etkilerin arttığının bulunması bunu destekler niteliktedir. Vankomisin düzeyi bakılmadığı için bu hastalarda kan düzeyinin takibi yapılamamıştır.

Vankomisin yan etkisi görüldüğünde 126 olgunun tedavisi başka antibiyotikle değiştirilmiş olup en fazla değişim 107 (%84,9) ile teikoplanin değişimi olmuştur. Teikoplanin etki spektrumu vankomisine benzer olup nefrotoksisite daha az görülür, günde tek doz ve intramüsküler olarak verilebilir[123]. Teikoplanin yan etkileri %10,3-13,9 arasından bildirilmiş olup en sık deri reaksiyonları, nötropeni, ilaç ateşi, trombositopeni ve eozinofili görülmektedir[67]. Teikoplanin endokardit tedavisinde yüksek dozlarda bile vejetasyonlara penetre olamaz. Genellikle ciddi enfeksiyonlarda

daha yüksek dozlarda verilmesi gerektiği için sepsis tedavisinde ilk basamak kullanılmaz[123]. Beyin omurilik sıvısına geçmediği için intraventriküler kullanım dışında menenjit tedavisinde kullanılamaz[124].

Linezolid ise 18 (%14,3) olguda vankomisin değiştirildikten sonra tercih edilmiştir. Linezolid uzun süreli kullanıldığında kemik iliği baskılanması görülebilir[125]. Ayrıca linezolid ile nöropati, deri reaksiyonları ve karaciğer enzimlerinde yükselme gösterilmiştir. Laktik asidoz ise nadir bir yan etkisidir[126]. Bazı çalışmalarda linezolidin MRSA ile oluşan pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisin ile aynı etkide ve hatta daha etkili olduğu, aynı zamanda da daha ekonomik olduğu bulunmuştur[127]. Linezolid bakteriyostatik bir antibiyotik olduğu için nötropenik ateş ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda ilk basamakta kullanılmamaktadır.

Vankomisine bağlı yan etki görüldükten sonra vankomisin'in tekrar verildiği 66 hastanın 13'ünde (%19,7) yan etki tekrar görülmüştür. Her iki verilisinde hipersensitivite görülen 4 hastadan bir tanesinde ikinci verilişte anaflaksi gözlenmiş olup bir tanesi ise vasküler kollaps sebebi ile kaybedilmiştir. Daha önce hipersensitivite yan etkisi görülen 4 hastada tekrar vankomisin verildiğinde yan etki görülmediği de gözlenmiştir.

Bu sonuçlardan yola çıkılarak hastaların vankomisine karşı hipersensitivite öyküsü varsa vankomisin verilirken dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamızdaki bulgulara göre; hayatı tehdit eden bir enfeksiyon varlığında vankomisin'in alternatifi yoksa, dikkatli bir şekilde yan etkileri gözlenerek tekrar verilmesi denenebilir.

Vankomisin yan etkisi genellikle ilaca bağlı olması sebebi ile ilaç kesildiğinde kaybolmaktadır. Bununla birlikte ilaç kesilmesine rağmen 19 (%10,7) olguda ilk yedi günde yan etki devam etmiştir. Bu yan etkiler genellikle ateş (6), hipersensitivite (4) ve nefrotoksisite (4) olmuştur. Ateş yan etkisi devam eden olgularda ilaç değiştirilse de asıl etkenin vankomisin ilaç ateşi olmama ihtimali vardır. Çünkü ateş ayırıcı

tanısında enfeksiyonlar dahil pek çok etkenin sebep olduğu bir bulgudur ve dışlama tanısı olmalıdır. Hipersensitivite döküntüleri ise 7-10 gün sürebildiği için[23] iyileşme 7 günden sonra görülmüş olabilir.

Nefrotoksisitede ise böbrek fonksiyonları genellikle tedavi kesildikten sonraki 72 saatte normale dönerken[22] bazı hastalarda düzelme daha geç görülmüş olabilir. Vankomisin nefrotoksisitesi geliştiği düşünülen 4 (%13,7) hastada böbrek fonksiyonları yedi gün içinde normale dönmemiş olup diğer 25 hastada normale döndüğü bulunmuştur. Bu hastalarda vankomisin dışında kullanılan diğer ilaçlar nedeniyle böbrek fonksiyonları daha geç normale dönmüş olabilir.

Periferik yan etkiler genellikle vankomisin tedavisi başlangıcında, ortalama 1 (1-2) günde görülmüştür. Periferik yan etkiler doz ve ilaç verilme hızı ile bağlantılı olup ilk dozdan sonra görülmesi beklenen bir durumdur[23]. Sitopeni ve ateş immün aracılı mekanizmalar ile gerçekleştiği için tedavinin daha ileri günlerinde görüldüğü bilinen bir durumdur[80]. Çalışmamızda sitopeni tedavinin ortalama 17. (10.-23.) gününde ateş ise tedavinin ortalama 13. (10.-18.) günlerinde görülmüştür.

Vankomisin ile nefrotoksisite ise proksimal renal tübüllerde vankomisin birikimi, oksidatif stres ve immün sistem aracılı oluşabilen daha karmaşık patofizyolojisi olan bir yan etkidir[90]. Bu sebeple vankomisin nefrotoksisitesi de tedavinin ileri günlerinde görülmektedir. Nefrotoksisite yan etkisinin ortalama 10 (6-14) günde görüldüğü bulunmuştur.

Klinisyenlerin özellikle uzun süreli vankomisin tedavisi alan hastalarda sitopeni ve nefrotoksisite için tam kan sayımı ve serum kreatinin takibi yapmaları yan etki takibi açısından değerli olabilir.

Periferik komplikasyonlar genellikle ilacın hızlı verilmesi ile oluşan mast hücre degranülasyonu ile ilişkilidir ve ilaç verilme süresini arttırmak, antihistaminik vermek gibi yöntemler ile tekrar etme olasılığı azdır. Hipersensitivite ise genellikle IgE ilişkili gerçekleştiği için duyarlanma olduktan sonra tekrar etme olasılığı fazladır. Semptom

ve bulgularının birbirine benzemesi sebebi ile hipersensitivite ile periferik komplikasyonların birbirinden ayrılması oldukça zordur[71].

Hipersensitivite reaksiyonları ile periferik yan etkilerin ayrımındaki zorluk çalışmamızda da gösterilmiştir. Vankomisin ile hipersensitivite görülenlerde tekrar vankomisin verildiğinde hipersensitivite yan etkisinin bazı hastalarda görülmemiş olması bu hastalarda belki de periferik komplikasyonlar görüldüğü veya vankomisinin yanında kullanılan diğer antibiyotikler ve ilaçların yan etkisinin görüldüğü anlamına gelebilir.

Periferik komplikasyonlar görüldüyse ve hastanın vankomisin alması hayati önem arz ediyorsa bazı stratejiler uygulanarak vankomisin tekrar verilmeye çalışılır. Bunlar ilaç verilmiş süresini uzatmak, antihistaminik vermek ve steroid vermektir[71, 78, 79]. Bizim çalışmamızda bu stratejilerin 44 olgunun 34'ünde (%77,3) işe yaradığı görülmektedir.

Antibiyotik kombinasyon sayısının artması ile periferik yan etkilerin azaldığı bulunmuştur. Aynı zamanda meropenem ve flukonazol alanlarda periferik yan etkiler daha az görülmüştür. Amikasin ile hipersensitivite ve periferik yan etkiler daha az görülmüştür. Bu duruma üç antibiyotiğin sıklıkla birlikte vankomisin ile kombine edilmesi sebep olmuş olabilir. Antibiyotikler ile hastalara verilen sıvının artması ile hastanın hidrasyon durumunun daha iyi olmasına ve yan etki görülme sıklığının azalmasına sebep olabilir. Bu konu hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalara verilen intravenöz sıvı desteğinin takibi retrospektif çalışmalarda takip etmek oldukça zordur. Çalışmamızda hastaların sıvı ihtiyaçları ve o an aldıkları sıvı miktarları klinik izlemler ve ilaç verilmiş notları elektronik ortamda incelenerek tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle nesnel hidrasyon takibi mümkün olmamıştır. Fakat yine de bu veri ile yorum yapmak bize bazı hipotezler kurmamızda yardımcı olmuştur. Daha ileriki çalışmalarda hastalara verilen sıvı desteği daha nesnel olarak izlenebilir.



Fazladan intravenöz sıvı desteği alan hastalarda almayanlara göre hipersensitivite ve periferik reaksiyonların daha az sıklıkta görüldüğü bulunmuştur. Sıvı desteği ile intravasküler hacimde artış olmuş; buna bağlı olarak vankomisin dağılım hacminin düşmesine ve kan vadi düzeyinin azalmasına neden olmuş olabileceği hipotez edilmiş ancak vankomisin kan düzeyi görülmediği için bunu destekleyecek bir kanıt gösterilememiştir. Ayrıca periferik yan etkilerin en büyük kaynağı olan mast hücrelerin kandaki yoğunluğu sıvı miktarının artması ile azalmış olabileceği de ayrı bir hipotezdir.

Vankomisin ile furosemid kullanımında periferik yan etkiler ve hipersensitivitenin azaldığı bulunmuştur. Bu durumu açıklayabilecek bazı hipotezler kurulmuştur. Birincisi furosemid diüretik bir ilaçtır ve hidrasyon durumundan emin olunan hastalara verilmektedir. Bu nedenle furosemidin sıvı desteği verilen hastalara verilmiş olması olasıdır. İkincisi ise furosemid böbrek tübüllerinden vankomisin atılımını artırıyor olabilir. Bu hipotezleri destekleyebilecek bir kanıt bulunamamıştır. Çalışmamızda furosemid alanlarda vücut ağırlığına göre verilen günlük dozun daha düşük olduğu bulunmuştur. Vücut ağırlığına verilen günlük doz daha az olduğunda periferik yan etkilerin daha az olduğu da bir bulgumuzdur. Furosemid ve vankomisin kullanımı ile ilişkili daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vankomisin verilen hastalarda dopamin de verildiyse daha az periferik yan etkiler ve daha az hipersensitivite görülmüştür. Bunu açıklayabilmek için bazı hipotezler kurulmuştur. Birincisi dopamin pozitif bir inotropdur. Dopaminin böbreklere etkisi ise doz bağımlıdır, düşük dozlarda (<3 mcg/kg/dk) böbrek kan akımını ve diürezisi artırır[128, 129]. Bu nedenle dopamin verilenlerde böbreklere akım artmış ve vankomisinin eliminasyon hızı artmış olabilir. Fakat hastalarda vankomisin düzeyi bakılmadığı için bu teoriyi destekleyecek bir kanıt bulunamamıştır. Ayrıca çalışmamızda gösterilen vazopressör verilen hastalarda vücut ağırlığına göre vankomisin dozunun düşük olması, periferik yan etkilerin daha az görülmesine katkı sağlamış olabilir. Vazopressörlerin vankomisin yan etkisi görülmesine etkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda iş yükü yoğunluğu ile periferik komplikasyonların ilişkisi incelenmiş fakat ilaç durdurma saati ile vankomisin periferik yan etkilerinin görülmesi sıklığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamız retrospektif olduğundan ötürü sadece sistemdeki ilaç durdurulma saatine ulaşılabilmiştir. Bu nedenle vankomisin belki de yan etki görüldükten uzun süre sonra sistemden durdurulmuş olabilir. Ayrıca hastalarda vankomisin preparatı değiştirildiyse bu veriye de verilen vankomisin preparatı bilinmediği için ulaşılabilmiştir. Sitopeni görülenlerde vankomisin genellikle daha çok gündüz vakti durdurulmuştur. Bunun sebebi kan sayımına genellikle gündüz bakılması olabilir.

Son üç ay içerisinde amoksisilin-klavunat kullanan hastalarda periferik iv yan etkiler daha sık görülmüştür. Bu durumu açıklayabilecek bir veri saptanamamış olup dikkat çekici bir bulgudur.

Toplum kökenli enfeksiyonu olanlarda periferik intravenöz yan etkiler ve sitopeni daha fazla görülmüştür. Sitopeni görülen olguların hepsinde vankomisin kesilmiş olup sadece 4'ünde (% 14,3) yan etki yedi günden uzun sürmüştür.

Sitopeni yan etkisini özel olarak incelersek bu hastalarda klindamisin kullanımının sık olduğu görülmektedir. Sitopeni görülen 28 olgunun 11'inde (%39,3) klindamisin kullanıldığı görülmektedir. Klindamisin yan etkisi olarak nadiren geçici agranülositoz ve trombositopeni görülebilmektedir[130]. Çalışmamızda toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda klindamisin sık kullanılmış olduğu bulunmuştur. Toplum kökenli enfeksiyonu olan hastalarda vankomisinle birlikte sitopeninin daha sık görülmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca vankomisin ile klindamisin birlikte kullanımı her ikisinin nadir bir yan etkisi olan sitopeni yan etkisini artırıyor olabilir.

Literatürde ilaç ateşinin ve ilaca bağlı sitopeninin aynı immün mekanizma ile gerçekleşmesinden dolayı birlikte görülme olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir[80]. Çalışmamızda da benzer bir sonuç bulunmuştur. Ateş yan etkisi görülen 20 olgu ile

sitopeni yan etkisi görülen 28 olgunun dördünde bu yan etkiler birlikte görülmüştür. Diğer yan etkilerin birlikte görülmesi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Vankomisin nefrotoksitesisi çok uzun zamandır bilinmektedir. Çalışmamızda 29 (%2,2) olguda vankomisin ile ilişkilendirilebilecek nefrotoksitesite gösterilmiştir. Serum kreatinin değerine bakılmış 1083 olgudan yapılan analizlerde ise tedavi sonunda başlangıca göre KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterlerine[88] göre akut böbrek hasarı olan 154 (%12,5) olgu vardır. Bu sonuç aslında vankomisin ile görülen nefrotoksitesitenin gerçekte olduğundan daha az olarak değerlendirildiği anlamına gelebilir.

Böbrek yetmezliği olanlar ve nefrotoksitesite görülenler çıkarılsa bile nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısında artış olmasıyla kreatininde artış görülmesi anlamlı olarak fazladır. Yani nefrotoksitesite görülmüş denilirse bile kreatininde yükselme görülmüştür. Bu yüzden klinisyenler nefrotoksik ilaçlarla birlikte vankomisin verirken böbrek hasarı açısından dikkatli olmalı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun takibini yapmaları gerekmektedir.

Hastalara vankomisinle birlikte böbrek toksitesisi yapabilecek pek çok ilaç ve antibiyotik verilmesi serum kreatinin düzeyinin artmasına neden olmuş olabilir. Olgulardan 1085'i (%78,7) vankomisin dışında en az bir tane olası nefrotoksik ilaç veya antibiyotik almıştır. Nefrotoksitesite görülen 29 olgudan sadece birinde vankomisin tek olası nefrotoksik ajanken diğerlerinde vankomisin dışında en az bir tane nefrotoksik ilaç veya antibiyotik kullanımı olmuştur.

Vankomisin bazı antibiyotikler ile kombinasyonlarında literatürle benzer şekilde akut böbrek hasarı daha sık görülmüştür. Özellikle piperasilin-tazobaktam, amfoterisin-B, siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol, asiklovir, gansiklovir ile birlikte vankomisin kullanımında daha sık serum kreatinin artışı ve dolayısıyla akut böbrek hasarı görülmüştür. Bunlar daha önce de nefrotoksik olduğu bilinen antibiyotiklerdir[92, 95, 131, 132].

Flukonazol triazol bir antifungaldir, oral biyoyararlanımı oldukça iyidir ve beyin omurilik sıvısı dahil organlara dağılımı iyidir. Yan etkisi diğer antifungallere göre daha az olması sebebi ile sık tercih edilmektedir[133]. Genellikle yan etki olarak bulantı, karın ağrısı, kusma, deri döküntüleri ve hepatotoksisite görülmektedir[134].

Vankomisin ile birlikte flukonazol verilmesiyle hem tedavi sonunda kreatinin artışının olması hem de nefrotoksisite görülmesi daha sık olarak bulunmuştur. Literatürde vankomisin flukonazol kombinasyonu ile erişkinlerde nefrotoksisite görülebileceği bir çalışmada not edilmiş fakat bu çalışmada hasta sayısı fazla olmadığı için istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamamıştır[131]. Bu nedenle bu bulgumuz dikkat çekicidir. Bu durumu karıştıran faktörlerden birinin de flukonazolün genellikle tek başına kullanılmaması, diğer antibiyotikler ile kombinasyon şeklinde verilmesidir. Bu nedenle flukonazol verilen hastalardaki böbrek hasarı yanında kullanılan diğer ilaçlara bağlı olabilir. Flukonazol ile vankomisin kombinasyonunun böbrek hasarı arttırması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Klaritromisin makrolid gruba ait bir antibiyotik olup bakteriyel protein sentezini 50S ribozomal birime bağlanarak inhibe eder. Oral biyoyararlanımı %55 civarında olup genellikle oral kullanılır. Klaritromisinin tüm vücuda dağılımı iyidir ve dokuda kandan daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Karaciğerde metabolize edildikten sonra böbreklerden atılmaktadır[135].

Klaritromisin çalışmamızda vankomisin ile birlikte kullanıldığında böbrek hasarına sebep olduğu gösterilen antibiyotiklerden biridir. Bu durum daha önce literatürde bildirilmiş bir durum değildir. Sadece bir vaka sunumunda nifedipin ve klaritromisin birlikte kullanılan 88 yaşında bir hastada ilaç etkileşimi olduğu, nifedipin etkisinin arttığı ve hipotansiyon ile böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir[136]. Çalışmamızda hastalara vankomisin ile birlikte klaritromisin verilmesi hem tedavi sonundaki kreatininde hem de nefrotoksisitede artışa sebep olmuştur.

1993'te yayımlanan bir çalışmaya göre hayvan çalışmalarında klaritromisin ilişkili nefrotoksisite yenidoğan farelerde daha fazla görülmüş ve bu durum

hayvanlarda yaşla duyarlılığın değişmesi şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca klinik kullanımda klaritromisin ile insanlarda nefrotoksisite bildirilmediği not edilmiştir[137].

Klaritromisin ile neden fazla böbrek hasarı görüldüğü hakkında tarafımızca bazı hipotezler kurulmuştur. Birincisi böbreklerde klaritromisin metabolitlerinin atılımı için vankomisin ile yarışıp kan vankomisin düzeyini arttırmış olabileceğidir. Hastalardan kan vankomisin düzeyi bakılmadığı için kan düzeyini etkileme durumuna bakılamamıştır. İkincisi ise vankomisin ile klaritromisin metabolitleri böbrek tübüllerinde birleşip çökeliyor olabilir. Literatürde bu hipotezleri destekleyebilecek bir bilgiye rastlanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda klaritromisin ile trimetoprim-sulfametoksazol'un birlikte sık kullanılıyor olduğu bulunmuştur. Klaritromisin ile nefrotoksisitenin sık görülmesine yanında sık kullanılan trimetoprim-sulfametoksazol etki etmiş olabilir.

Çocukluk yaş grubunda ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik parametreleri erişkinlere göre daha farklı olduğu için erişkinde görülmeyen yan etkiler çocuklarda görülebilir[102]. Bu sebeple klaritromisin ile vankomisin etkileşimi hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tedavi sonundaki serum kreatinin artmasına paralel olarak vankomisinle piperasilin-tazobaktam, trimetoprim-sulfametoksazol ve klaritromisin verilmesinin nefrotoksisite yan etkisi görülmesini arttırdığı bulunmuştur. Amikasin ise kreatinin artışına etki etmezken nefrotoksisite görülme sıklığını arttırmıştır. Bu duruma amikasin ile birlikte kullanılan diğer nefrotoksik ilaçlar ve antibiyotikler sebep olmuş olabilir. Çalışmamızda ayrıca daha önce nefrotoksik olabileceği bildirilen kolistin[138], vorikonazol[131] gibi bazı antibiyotikler ile vankomisin kullanımında nefrotoksisite görülmemiştir.

Çalışmamızda son üç ay içerisinde piperasilin-tazobaktam, gansiklovir ve teikoplanin kullanımını KDIGO sınıflamasına göre akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Piperasilin-tazobaktam[92] ve gansiklovir[131] vankomisinle

birlikte tedavide kullanıldığında da nefrotoksik etkiler görülen antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin uzamış etkisi ile böbrek hasarı görülmüş olabilir.

Son üç ay içerisinde teikoplanin alanlarda vankomisin verildiği zaman böbrek hasarının daha fazla görülmesi dikkat çekici bir bulgudur. Bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Böbrek hasarı için bakılan kriterlerden bir eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) olmuştur. Bu kriterlere göre vankomisin tedavisi öncesi son üç ay içerisinde kullanılan bazı antibiyotiklerde eGFR düşmesi görülmüştür.

Son üç ayda seftazidim, asiklovir, trimetoprim-sulfametoksazol ve klaritromisin alanlarda eGFR düşüşü daha sık görülmüştür. Bunlardan seftazidim dışındakiler zaten çalışmamızda vankomisin ile birlikte kullanıldığında böbrek hasarı artışına sebep olduğu bulunan antibiyotikler olmuşlardır.

Seftazidim üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Beta laktam halkası içerdiği için bakteri hücre duvarı sentezi inhibitörüdür. Gram negatif etkinliği fazladır, klinikte özellikle duyarlı olduğu durumlarda *Pseudomonas* enfeksiyonlarında kullanılır. Yan etki olarak hipersensitivite reaksiyonları, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme görülmektedir. Seftazidim ile böbrek fonksiyonlarında değişim ise rapor edilmemiştir[139].

Son üç ay içerisinde seftazidim alanlarda vankomisin verildiği zaman, son üç ay içinde almasa bile vankomisinle seftazidim verildiği zaman böbrek hasarının gösterilmesi dikkat çekicidir. Bu konu hakkında daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bazı ilaçlarda ise serum kreatinin artışı daha sık olması daha önce de bilinen bir durumdur. Vankomisin ile dopamin ve dopamin dışı vazopressör verilen hastalarda akut böbrek hasarı görülebilmesi bilinen bir durumdur[95]. Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde furosemid ile nefrotoksisite artışı görülmüştür[140]. Fakat vankomisin

ile parasetamol ve G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) alanlarda tedavi sonunda kreatinin artışı görülmesi oldukça ilginç bir durumdur.

Parasetamol karaciğerde metabolize edilen ve böbrekle atılan etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış, siklooksijenaz (COX) inhibitörü olduğu düşünülen bir antipiretik ve ağrı kesicidir. Yüksek dozlarda karaciğer toksisitesi ve böbrek toksisitesi yapabilmektedir uygun dozda verildiğinde bu yan etkiler görülmez[141]. Çalışmamızda uygun dozda parasetamol verilse bile vankomisin ile parasetamol kullanımı kreatinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumu etkileyebilecek faktörlerin incelenmesi için daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vankomisinle parasetamol verilenlerde ise periferik yan etkilerin görülmesi daha az olmuştur. Aynı zamanda parasetamol verilen hastalarda daha fazla sıvı desteği verildiği görülmüştür. Sıvı desteğinin artışı ile periferik yan etkilerin azaldığı çalışmamızın bir bulgusudur. Başka bir hipotez olarak da parasetamol proinflamatuvar sitokinlerin miktarını azaltıyor olabilir.

G-CSF ise genellikle kemoterapiye bağlı nötropenin daha hızlı düzelmesi için verilen bir ilaçtır. Bazı hayvan çalışmalarında olan hasarı daha da arttırabildiği veya başka faktörlerle oluşabilecek nefrotoksisiteyi tetikleyebileceği gösterilmiştir[142]. Çalışmamızda da G-CSF verilen olgularda tedavi sonunda tedavi başlangıcına göre kreatinin artışı daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç G-CSF'nin vankomisinle birlikte verilmesinin, vankomisinin nefrotoksisitesini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konu hakkında da kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Dopamin ile vankomisin kullanımında akut böbrek hasarında artış göze çarpmaktadır. Son yıllarda hayvan çalışmalarında dopamin agonistleri ile NLRP3 inflamazomu aktivasyonu olabileceği bunun sonucu olarak böbreklere hasar verebilen reaktif oksijen radikalleri ortaya çıkabileceği gösterilmiş; bu durumun oluşan akut böbrek hasarını artırabileceği ortaya konulmuştur[143]. Dopamin verilenlerde kreatinin artışı görülmesi reaktif oksijen hasarının yansması olabilir. Vankomisinin nefrotoksisitesi için önemli yollardan biri olan reaktif oksijen radikali hasarı dopamin

verilmesi ile daha da artmış olabilir. Dopamin vankomisinin yan etkisini arttırmış olabilir.

Antibiyotik kombinasyon sayısının artması ile nefrotoksisite ve ateş yan etkisinin artmış olduğu bulunmuştur. Bu yan etkiler vankomisinin yanına eklenen antibiyotiklerin etkisi olabilir ya da eklenen antibiyotikler ile vankomisinin yan etki potansiyelini artırıyor olabilir.

Çalışmamız retrospektif olmasından ve her hastada idrar tetkiki analizi olmamasından ötürü idrar analizlerini yapmakta zorluk yaşanmıştır. İdrar tetkiki olan hastalarda yapılan analizlerde, vankomisinin nefrotoksik etkilerinin idrarda değişiklikler yapabileceği hipotezinden yola çıkılarak; hastaların idrar dansiteleri, idrarda hücre ve protein durumu analiz edilmiştir. Fakat nefrotoksik ilaç kullanımının artması ile tedavi sonundaki idrarda başlangıca göre farklı bir parametre saptanamamıştır. Sadece tedavide destek sıvı tedavisi alan grupta tedavi sonunda idrar proteininde anlamlı bir azalma görülmüştür.

Vankomisine bağlı hepatotoksisite için literatürde çok çalışma yoktur. Vankomisin ile hepatotoksisite nadir bir durum olup genelde yanında kullanılan diğer hepatotoksik ilaçlara bağlı gerçekleşir[94]. Literatürde çocuklarda vankomisin hepatotoksisitesinden sadece iki vaka sunumunda bahsedilmiştir[93]. Çalışmamızda 11 olguda vankomisin hepatotoksisitesi olduğu düşünülmüştür. Bu olgularda vankomisin ile karaciğer hasarına sebep olduğu bilinen başka antibiyotikler de verilmiştir. Çalışmamızda vankomisin ile birlikte kullanılan hepatotoksik ilaçlara bakılmamıştır. Vankomisin yanında kullanılan ilaçlar veya antibiyotikler karaciğer hasarı yapmış olabilir.

Çalışmamız retrospektif olmakla birlikte hastaların karaciğer enzim düzeyleri analizlerinin yapıldığı görülmüştür. İlaç kombinasyon sayısı arttıkça AST (Aspartat aminotransferaz) ve GGT (Gama Glutamil Transferaz) değerinde tedavi sonunda başlangıca göre beş katından fazla artmış olması kullanılan ilaçlar ile karaciğer toksisitesinin arttığı anlamına gelebilir. Artış görülenlerde ortalama antibiyotik



kullanımı da olmayanlara göre daha fazladır. ALT'de (Alanin aminotransferaz) ise bu değişim anlamlı bulunmamıştır.

Vankomisin ile birlikte meropenem, amikasin, siprofloksasin alanlarda tedavi sonu GGT değerinin başlangıca göre beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür. Meropenem ile karaciğer hasarı daha önce bildirilmiş bir durumdur[144]. Amikasin de kolestatik hepatit yapabilen aminoglikozid bir antibiyotiktir[145].

Siprofloksasin ise hem hepatoselüler hem kolestatik karaciğer hasarı yapabilen bir florokinolon antibiyotiktir[146]. Kinolon antibiyotiklerle birlikte kardiyovasküler santral sinir sistemi, dermatolojik, hepatik, kas-iskelet sistemi ve renal yan etkiler görülebilmektedir[147]. Gün geçtikçe çocuklarda kinolon kullanımının artmasıyla çocuklarda da daha fazla yan etki görülmektedir[148].

Vankomisinle birlikte flukonazol verilenlerde ise ALT, AST ve GGT'nin beş katından fazla artmış olmasının daha sık olduğu bulunmuştur. Flukonazol hepatoselüler hasar ile karaciğer hasarı yapabilen bir antifungaldir[134]. Bu nedenle karaciğer enzim yükseklikleri genellikle vankomisinle birlikte kullanılan antibiyotikler ile ilişkili olabilir.

Ateş yan etkisi olanlarda da AST'nin başlangıca göre tedavi sonunda beş katından fazla artmış olması anlamlı bulunmuştur. Buna neden olabilecek bir etken gösterilememiş olup dikkat çekicidir. Bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son üç ay içerisinde sefazolin alanlara vankomisin verilirken GGT artışı daha sık bulunmuştur. Bu hastalara vankomisinin yanında meropenem, siprofloksasin ve flukonazol verilmesinin daha sık olması GGT artışının bu hastalarda daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir. Aynı zamanda sefazolin kendisi de kolestatik hepatit yapabilmektedir[149]. Yakın zamanda sefazolin verilenlerde de vankomisinle birlikte verilenlerde de GGT artışının sık olması, sefazolinin kolestatik hepatit yan etkisinin uzun süreli devam ettiği anlamına gelebilir.

Son üç ay içerisinde gentamisin alanlarda vankomisin verildiği zaman başlangıca göre tedavi bitiminde AST artışının beş katından fazla olduğu bulunmuştur. Gentamisin hepatotoksitesi nadirdir genellikle alkalin fosfataz artışı ile karakterize kolestatik hepatit ile seyreder. Fakat nadiren de olsa transaminaz yüksekliği de görülebilir[145]. Son üç ayda gentamisin kullananlardaki AST yüksekliği dikkat çekici bir bulgudur.

Sefriakson özellikle çocuklarda %3-46 sıklıkta safra çamuru yaptığı bilinen üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Safra çamuru oluştuğunda genellikle semptom görülmez, nadir görülen biliyer kolikte bile karaciğer enzimlerinde yükselme olmaz. Nadiren immün sistem etkisi ile kolestatik karaciğer hasarı yapabilmektedir[150, 151]. Çalışmamızda sefriakson ile birlikte vankomisin verilenlerde hepatotoksite ve başlangıca göre tedavi sonunda karaciğer enzim değerlerinde artış gösterilememiştir.

Vankomisin verilen hastalarda karaciğer enzim düzeyleri artışı olabilsede bu durum genellikle yanında kullanılan diğer hepatotoksik ilaçlara bağlı görülmektedir. Bu yüzden karaciğer yetmezliği olanlarda vankomisin güvenle kullanılabilir. Özellikle vankomisinle birlikte meropenem, amikasin, siprofloksasin ve flukonazol gibi hepatotoksite yapabileceği bildirilmiş antibiyotikler kullanılırken karaciğer hasarı açısından dikkatli olunmalıdır.

İbuprofen harici NSAİ (steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar) ve takrolimus alanlarda hepatotoksite daha fazla bulunmuştur. Takrolimus hafif düzeyde aminotransferaz artışı yapabilmektedir[152]. NSAİ ilaçlar ise idiosenkreatik olarak nadiren karaciğer hasarı yapabilirler[153]. Bu hastaların sayıca az olması sonucun anlamlılığını bir miktar düşürmektedir.

Vankomisine bağlı ototoksite hiçbir hastada görülmemiştir. Literatürde vankomisinin ototoksik olmadığı hakkında son zamanlarda yayınlar mevcuttur[22, 23]. Çalışmamızda da ototoksite görülmemiş olması bunu destekler niteliktedir. Fakat ototoksite geç bir yan etkidir ve çalışma popülasyonumuz şikayetlerini ifade edemeyecek yaş gruplarını içermektedir. Bu sebeple ototoksite görülmüş olsa bile

değerlendirilememiş olabilir. Aynı zamanda verilerin toplandığı üç sene ototoksiste görülmesi için yeterli bir süre olmamış olabilir. Çocukluk yaş grubu hastaların önünde erişkinlere göre daha uzun bir yaşam olduğu varsayılırsa bu hastaların daha uzun süre takip edildiği ve ototoksitenin nesnel olarak kanıtlandığı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Birincisi retrospektif bir çalışma olması sebebi ile sadece dosyalar taranmıştır. Hastaların tedavi başlangıç dönemindeki bilgilerinin dosya ile sınırlı olması nedeniyle ve fizik muayene bulgularının dosya kayıtlarında kısıtlı kalabilmesi nedeniyle periferik yan etkilerin görülmesini artırdığı bilinen vankomisin verilme süresi gibi parametrelerin takibi yapılamamıştır.

İkinci kısıtlılık ise hastalara vankomisin düzeyi bakılmamasıdır. Hastanemizde vankomisin düzeyi haftada bir gün çalışılmaktadır fakat vankomisin düzeyi seçilmiş birkaç vaka dışında bakılmamaktadır. Literatür ve kılavuzlarda vankomisin doz ayarlaması kan vadi düzeylerine göre yapılmaktadır. Bu nedenle yan etki görülen hastalarda vankomisin düzeyleri hakkında yorum yapılamamıştır.

Bir başka kısıtlılık hastaların sıvı desteği durumunun tam olarak bilinmemesidir. Hasta dosyalarından ve ilaç veriliş notlarından destek sıvı tedavisi hakkında az miktarda bilgi alınabiliyor olsa bile hastaya verilen sıvının retrospektif bir çalışmada tam olarak bilinmesi mümkün olmamıştır.

Bir kısıtlılık da tedavi endikasyonları değerlendirmede olmuştur. CDC'ye göre endikasyonların doğruluğu değerlendirilse de değerlendirme sadece dosya verileri incelenerek yapılabilmektedir. Hastaların geriye dönük durumunu, fizik muayenesini nesnel değerlendirmek mümkün olmamıştır. Ayrıca endikasyon doğruluğu sadece bir kişi tarafından değerlendirilmiş olduğu için çift kör yöntemi ile endikasyon uygunluğu kontrolü yapılamamıştır.

Hastanemiz, ileri düzey üçüncü basamak bir üniversite hastanesidir. Bu nedenle hastanemizde durumu kritik hastalar, kronik hastalar ve onkoloji hastaları diğer merkezlere göre daha fazladır. Bu hastaların fazla olması seçim kaynaklı hatalara

sebepe olmuş olabilir. Çalışmanın tek merkezli olması da bir kısıtlılıktır fakat hastanemize ülkenin her yerinden hasta gelmesi, hasta çeşitliliğinin çok olması bu kısıtlılığın minimize etmektedir.

Bir başka kısıtlılık ise hastaların önceki hastalık bilgileri ve ilaç kullanımları için sadece anamnezlere ve klinik izlemlere bakılabilmiş olmasıdır. Ülkemizde hastalara verilen tedavilerinin herkesin erişimi olan bir elektronik sistemde toplanmıyor olması sebebi ile dosyada yazmayan verilere ulaşım mümkün olmamıştır. Bu nedenle hastaların bazal laboratuvar değerlerine, son üç aydaki antibiyotik kullanımlarına eğer hasta hastanemize başka bir hastaneden gelmişse veya ayaktan başvurmuşsa ulaşılamamıştır. Hastaların bazal laboratuvar değerleri genellikle tedavi başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Bazal laboratuvar değerlerinin tedavi başlangıcı değerinden farklı olma ihtimali vardır.

Çalışmanın güçlü yönleri ise şunlardır. Hastanemiz ileri düzey referans hastanesi olduğu için vankomisin başlanan hasta sayısı oldukça fazladır. Türkiye'nin her yerinden hastalar gelmektedir. Ayrıca hastanemizde pediatriğin her yan dalı bulunmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları bilim dalının güçlü kadrosu da enfeksiyonlarla savaşımızda bize destek vermektedir.

Hastaların takiplerindeki fizik muayeneleri, klinik izlemleri ve laboratuvar değerleri hastanemizin iyi bir elektronik sistemi olması sayesinde kaydedilmiş ve bunlar ayrıntılı olarak incelenebilmiştir.

Bir başka güçlü yönü ise vankomisin yan etkisine sebep olabilecek tüm verilerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi olmuştur. Birlikte kullanılan antibiyotikler ve ilaçların incelenmesi ile daha önce literatürde gösterilmemiş bazı durumlar gün ışığına çıkarılmıştır.

## 6. SONUÇLAR

- Hastanemizde Ocak 2019 – Aralık 2021 tarihleri arasında 1000 farklı çocuğa toplamda 1378 kez vankomisin verilmiştir. Vankomisin tedavi süresi ortanca 11 (7 – 15) gün olmuştur.
- Çalışma süresince 769 olguda bir kere, 139 olguda iki kere, 65 olguda üç kere, 26 olguda dört kere ve üzeri vankomisin verilmiştir. Çalışma süresinde vankomisin alanların 997'si (%72,6) daha önce vankomisin almayan hastalardır. Vankomisin başlandığında hâlihazırda hastanede yatmakta olan 1082 (%78,5) olgu vardır, diğer olgular hastaneye ayaktan gelip yatırılmıştır.
- Obezite 171 (%12,4) olguda görülmüştür. Olguların 579'unda (%42,0) primer veya sekonder immün yetmezlik vardır. Olguların %52,7'si fazladan sıvı desteği almıştır. Olguların %68,2'sinde enfeksiyon etkeni sağlık hizmeti ilişkilidir.
- Hastaların %79,4'ünde son üç ay içerisinde bir antibiyotik kullanım öyküsü vardır. Son üç ay içerisinde en sık kullanılan antibiyotikler ampicilin-sulbaktam 472 (%43,1), meropenem 258 (%33,2), amikasin 361 (%33), piperasilin-tazobaktam 258 (%23,6), seftriakson 232 (%21,2), amoksisilin-klavunat 214 (%19,6), siprofloksasin 202 (%18,5), teikoplanin 184 (%16,8), flukonazol 173 (%15,8), klaritromisin 167 (%15,3) olmuştur.
- Vankomisinin en sık verilme endikasyonu ampirik (%64,2) olmuştur. Nötropenik ateş sebebi ile %17,6 (242) olguya, dirençli mikroorganizma sebebi ile %11,0 (152) olguya ve kateter enfeksiyonları sebebi ile %7,3 (100) olguya vankomisin verilmiştir. Penisilin alerjisi endikasyonu ile hiçbir hastaya vankomisin verilmediği görülmüştür.
- Veriliş sebebi en sık bakteriyemi şüphesi olmuştur. 358 olguda (%26,0) bakteriyemi şüphesi ile vankomisin verilmiştir. Bunu %26 ile pnömoni, %13,1 ile menenjit, %11,5 ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve %9,7 ile kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu takip etmiştir.

- Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) kılavuzuna göre %66,8 (921) hastaya doğru endikasyonla vankomisin verilmiştir.
- Böbrek yetmezliği ve obezitesi olmayan vankomisin verilen 1132 olgunun 995'inde (%87,9) doğru dozda antibiyotik verilmiştir.
- Mikrobiyolojik etken 575 (%41,7) olguda gösterilmiştir. 494 (%85,9) bakteri, 71 (%12,3) virüs, 7 (%12,3) mantar ve 3 (%0,5) parazit izole edilmiştir. 575 etkenin içinde *S. epidermidis* 124 (%21,6), *S. aureus* 110 (%19,1), *S. hominis* 52 (%9), *E. faecium* 27 (%4,7), *E. faecalis* 14 (%2,4) kere mikrobiyolojik etken olarak gösterilmiştir.
- Metisilin direnci bakılan 330 mikroorganizmanın 215'i (%65,2) metisilin dirençli bulunmuştur. *S. aureus* gösterilen ve metisilin direnci bakılan 110 suşun 52'sinde (%43,7) metisilin direnci saptanmıştır. *S. epidermidis* gösterilen ve metisilin direnci bakılan 116 suşun 105'inde (%90,5) metisilin direnci gösterilmiştir. *S. haemolyticus*'un etken olduğu gösterilen ve metisilin direnci bakılan 15 suşun 13'ü (%86,7) metisilin dirençli bulunmuştur. *S. hominis*'in etken olduğu gösterilen ve metisilin direnci bakılan 50 suşun 41'inde (%82) metisilin direnci saptanmıştır.
- İzole edilen *S. aureus*'lardan 41 (%37,2) tanesi toplum kökenli, 69 (%63,8) tanesi sağlık hizmeti ilişkili olarak gösterilmiştir. Toplum kökenli MRSA (Metisilin dirençli *S. aureus*) 13 olguda (%31,7) gösterilmişken sağlık hizmeti ilişkili MRSA 39 olguda (%56,5) gösterilmiştir. Sağlık hizmeti ilişkili 107 *S. epidermidis* üremesinin ise 98'inde (%91,6) metisilin direnci gösterilmiştir.
- Vankomisin direnci bakılan 91 mikroorganizmanın ise 1 (%1,1) tanesi vankomisine orta duyarlı, 3 (%3,3) tanesi ise vankomisine dirençli gelmiştir. Orta duyarlı olan mikroorganizma *S. epidermidis* olup dirençli olanların hepsi *E. faecium*'dur.
- Mikrobiyolojik etkenin gösterilmesi yatış süresini ( $p<0,01$ ) ve tedavi süresini ( $p<0,01$ ) arttırmıştır.

- Ampirik olarak vankomisin başlananlarda yatış süresi etken gösterilmişse daha uzun olmuştur. Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlarda tedavi süresi ( $p<0,01$ ) ve yatış süresi ( $p=0,013$ ) etken gösterilmişse daha uzun olmuştur.
- Etkenin metisilin direnci olması tedavi süresini etkilememiştir. Fakat yatış süresi metisilin dirençli mikroorganizma gösterildiğinde daha uzun olmuştur. ( $p<0,01$ )
- Enfeksiyon kökeni sağlık hizmeti ilişkili olanlarda yatış süresi ( $p=0,01$ ) ve tedavi süresi ( $p<0,01$ ) daha fazla bulunmuştur.
- Kateter enfeksiyonları sebebiyle vankomisin alanlar dirençli organizmaya ( $p<0,01$ ), ampirik ( $p<0,01$ ) ve nötropenik ateş ( $p<0,01$ ) nedeniyle vankomisin alanlara göre daha uzun süre yatmışlardır.
- Nötropenik ateş sebebi ile vankomisin alanlar dirençli organizmaya ( $p<0,01$ ), ampirik verilmesine ( $p<0,01$ ) ve kateter enfeksiyonlarına verilmesine göre ( $p<0,01$ ) daha kısa süreli tedavi almışlardır.
- Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu sebebi ile vankomisin alanlar ortanca 49 (13-132) gün yatmış olup diğer enfeksiyonlar sebebi ile yatanlardan daha uzun süre yatmışlardır. Bakteriyemi şüphesi sebebi ile vankomisin verilenler daha uzun süreli yatan hastalar olup ortanca yatış günleri 31 (14-73) gün olmuştur.
- Kemik ve eklem enfeksiyonları olanlar daha uzun süreli tedaviler almışlardır. Ortanca tedavi günleri 19 (12-25) olmuştur.
- Vankomisin ile birlikte en çok kullanılan sekiz antibiyotik şöyledir: Meropenem 628 (%45,6), amikasin 604 (%43,8), sulbaktam-ampisilin 353 (%25,3), siprofloksasin 293 (%21,3), piperasilin-tazobaktam 256 (%18,6), flukonazol 230 (%16,7), klaritromisin 154 (%11,2) seftriakson 151 (%11) olguda kullanılmıştır.
- Sadece vankomisin 16 olguda, ikili kombinasyon 290 olguda, üçlü kombinasyon 406 olguda, dörtlü kombinasyon 315 olguda, beşli kombinasyon ile 181 olguda, altılı veya daha fazla kombinasyon ise 170 olguda verilmiştir.
- Parasetamol 1033 (%76,7), furosemid 445 (%33), ibuprofen 271 (%20,1), dopamin dışındaki vazopressörler 140 (%10,4), ACE (Anjiyotensin

Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri 117 (%8,7), dopamin 128 (%9,5), intravenöz kontrast madde 67 (%5), takrolimus 25 (%1,9), NSAİ (steroid olmayan antiinflamatuvar) ilaçlar (ibuprofen hariç) 10 (%0,7), sirolimus 3 (%0,2), metotreksat 3 (%0,2) ve ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokerleri) 1 (%0,1) olguda kullanılmıştır.

- Vankomisin başlanan 387 olguda vankomisin tedavisi değiştirilmiştir. En fazla değişim sebebi 173 ile yan etki olarak görülmüştür.
- Vankomisin aldığı süre boyunca ve tedavisi bir sebeple değiştirilen hastalardan 30 gün içerisinde eksitus olan 91 (%6,6) hasta vardır. Mortalite en fazla *K. pneumoniae* (11), *S. epidermidis* (9), *P. Aeruginosa* (5), *E. coli* (4), ve *E. faecium* (3) üremesi olanlarda gösterilmiştir. *S. aureus* üremesi gösterilenlerde mortalite görülmemiştir.
- Vankomisin verilen 211 (%15,3) olguda yan etki görülmüştür. Yan etki görülme süresi ortanca 4 (1-13) gün olarak bulunmuştur.
- Yan etki görülenlerde tedavi süresi görülmeyenlere göre daha kısa saptanmıştır. ( $p<0,01$ ) Yan etki görülmeyenlerde ortanca tedavi süresi 11 (8-16) gün, yan etki görülenlerde tedavi süresi 7 (2-15) gün bulunmuştur.
- Çalışma süresi zarfında daha önce vankomisin yan etkisi görülen 66 hastaya tekrar vankomisin verilmiştir. 53 (%80,3) hastada yan etki tekrar etmezken 13 (%19,7) hastada yan etki devam etmiştir.
- Vankomisin başlanan 45 (%21,3) olguda ise vankomisin yan etkisi görülse de tedaviye devam edilmiştir. 45 olgunun 11'inde (%24,4) yan etki devam etmiş, 34'ünde (%75,6) ise yan etki devam etmemiştir. Altı hastada ateş, dört hastada hipersensitivite, dört hastada nefrotoksisite, bir hastada sitopeni ve bir hastada hepatotoksisite ilaç kesilmesine rağmen yedi günden uzun devam etmiştir. Bir hastada vankomisin sonrası anafilaksi ve vasküler kollaps hastanın eksitus olmasına sebep olmuştur.
- Yaşla birlikte yan etki görülmesi durumunda artış olmuştur. ( $p<0,01$ )
- Çalışma süresinde günümüze gelindikçe yan etki görülme durumu artmıştır. ( $p=0,01$ )



- Pandemi sürecinde vankomisin verilenlerde daha fazla yan etki görülmüştür. (p=0,002) Artış daha çok hipersensitivite reaksiyonlarında olmuştur. (p=0,003)
- Toplum kökenli enfeksiyonlarda yan etki daha sık görülmüştür. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonu olan 915 olgunun 127'sinde (%13,9) yan etki görülmüşken toplum kökenli enfeksiyonu olan 432 olgunun 84'ünde (%19,4) yan etki görülmüştür.
- Başlangıçta böbrek yetmezliği olması yan etkiyi etkilemiştir (p=0,05). Yan etki böbrek yetmezliği olanlarda daha az görülmüştür. Böbrek yetmezliği olmayan vankomisin başlanan 1270 olgunun 205'inde (%16,1) yan etki görülürken böbrek yetmezliği olan 77 olgunun altısında (%7,8) yan etki görülmüştür. Böbrek yetmezliği olanlarda periferik yan etkiler daha az sıklıkta görülmüştür. (p=0,029)
- Hipersensitivite 70 (%5,2), periferik komplikasyonlar 68 (%5), nefrotoksisite 29 (%2,2), sitopeni 28 (%2,1), ateş 20 (%1,5), hepatotoksisite 11 (%0,8), tromboflebit 1 (%0,1) olguda görülmüştür. Ototoksisite ise görülmemiştir.
- Periferik yan etkiler daha kısa sürede görülmüştür. Periferik yan etki ortanca 1 (1-2) günde görülürken (p<0,01) ateş (p<0,01), nefrotoksisite (p<0,01), hepatotoksisite (p<0,01) ve sitopeni (p<0,01) ise daha uzun süre tedavi alanlarda görülmüştür. Ateş görülme ortanca değeri 13 (10-18) gün, nefrotoksisite 10 (6-14) gün, hepatotoksisite 20 (7-25) gün ve sitopeni 17 (10-23) gün olmuştur.
- Hipersensitivite görülen 70 olgu incelendiğinde 25 (%35,7) ürtiker, 21 (%30) ekfoliyatif dermatit, 10 (%14,3) anafilaksi, 5 (%7,1) DRESS (İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar), 4 (%5,7) vaskülit, 2 (%2,9) anjioödem, 2 (%2,9) vasküler kollaps ve 1 (%1,4) Steven-Johnson Sendromu görülmüştür.
- Periferik yan etkiler toplam 68 olguda görülmüştür. 63 (%92,7) red man sendromu, Dört olguda flebit, iki olguda ağrı, bir olguda taşikardi ve bir olguda hipotansiyon görülmüştür. Görülen dört flebitten biri, taşikardi ve hipotansiyon görülen olguların hepsi "red man" sendromu ile birlikte görülmüştür.
- Periferik yan etkiler veya hipersensitivite reaksiyonları görülenlerin 43 hastada tedavi süresi arttırılmış, 52 hastada antihistaminik verilmiş, 19 hastada steroid

verilmiş, 3 hastada inotrop verilmiş ve 2 hastada ise serum fizyolojik yüklemesi yapılmıştır.

- Herhangi bir derecede sıvı desteği alanlarda hipersensitivite ( $p=0,028$ ) ve periferik iv yan etkiler ( $p<0,01$ ) daha az görülmüştür.
- Periferik yan etkiler birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça azalırken ( $p<0,01$ ), ateş ( $p=0,021$ ) ve nefrotoksisite ( $p<0,01$ ) birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça daha sık görülmüştür.
- Parasetamol alanlarda ise herhangi bir derecede sıvı desteği almak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ( $p<0,01$ ) Vankomisin ile parasetamol alanlarda periferik yan etkiler daha az sıklıkta ( $p<0,01$ ) saptanmıştır.
- Toplum kökenli enfeksiyonlarda periferik komplikasyonlar ( $p=0,02$ ) ve sitopeni ( $p<0,01$ ) yan etkileri daha sık görülmüştür.
- Vücut ağırlığına göre verilen günlük doz periferik yan etki görülenlerde daha fazla bulunmuştur. ( $p<0,001$ ) Vücut ağırlığına göre verilen günlük dozun fazla olması yan etki görülmesini artırmıştır. ( $p<0,01$ ) 12-18 yaş grubunda olanlar vücut ağırlığına göre daha az günlük doz almışlardır. ( $p<0,01$ )
- Vankomisin ile furosemid verilmesi hipersensitivite reaksiyonu ( $p<0,01$ ) ve periferik iv reaksiyon görülmesini ( $p<0,01$ ) azaltmış fakat nefrotoksisite görülmesini ( $p<0,01$ ) artırmıştır. Furosemid verilenlerde vücut ağırlığına göre verilen günlük doz daha düşük bulunmuştur. ( $p=0,01$ )
- Vankomisin ile vazopressörlerin kullanımı yan etki durumunu azaltma yönünde ( $p=0,012$ ) etkilemiştir. Bunu periferik yan etki görülme sıklığını azaltarak ( $p=0,015$ ) gerçekleştirmişlerdir. Vazopressör alanlarda vücut ağırlığına göre günlük vankomisin dozu daha düşük bulunmuştur. ( $p=0,009$ )
- Meropenem ( $p<0,01$ ) ve flukonazol ( $p=0,026$ ) alanlarda periferik yan etkiler daha az sıklıkta görülmüştür. Amikasin ile birlikte vankomisin kullanılması hipersensitivite reaksiyonu ( $p=0,01$ ) ve periferik iv reaksiyon ( $p=0,016$ ) görülmesini azaltırken nefrotoksisite ( $p=0,026$ ) görülmesini artırmıştır.
- Başlangıç değeri bazal kabul edildiğinde ise tedavi sonunda kreatinin değeri başlangıca göre 1,5 katından fazla artan 154 (%12,5) olgu vardır. Bu olgulardan 29'unda nefrotoksisite görülmüştür.

- Nefrotoksik ilaç ve antibiyotik kullanımı arttıkça kreatinin değerlerinde başlangıca göre 1,5 kattan fazla artış olması anlamlı olarak fazla bulunmuştur. (p<0,001)
- Vankomisin verilenlerden 1085'i (%78,7) vankomisin dışında en az bir tane olası nefrotoksik antibiyotik veya ilaç almıştır. Herhangi bir nefrotoksik ilaç kullanımı olanlarda nefrotoksisite daha fazla (p=0,028) bulunmuştur. Herhangi bir nefrotoksik antibiyotik kullananlarda ise nefrotoksisite artışı (p<0,01) istatistiksel olarak anlamlıdır. Birlikte kullanılan nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısı arttıkça nefrotoksisitede belirgin artış olmuştur. (p<0,01)
- Başlangıçta böbrek yetmezliği olmayanlarda KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) sınıflamasına göre piperasilin-tazobaktam (p<0,001), flukonazol (p=0,01), amfoterisin-B (p<0,001), siprofloksasin (p=0,022), trimetoprim-sulfametoksazol (p<0,001), asiklovir (p=0,03), gansiklovir (p=0,038) ve klaritromisin (p=0,024) alanlarda akut böbrek hasarı daha sık görülmüştür.
- Klaritromisin ile trimetoprim-sulfametoksazol'un birlikte verilmesi anlamlı derecede artmıştır. (p<0,01)
- KDIGO sınıflamasında bitişe göre akut böbrek hasarı sınıflamasına girenlerde parasetamol (p=0,009), vazopressör (p<0,001), furosemid (p<0,001), dopamin (p<0,001) ve G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) (p=0,001) kullanımı daha sık görülmüştür.
- Başlangıçta böbrek yetmezliği olmayanlarda başlangıç eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) sınıflamasına göre tedavi sonunda evre artışı flukonazol (p=0,004), vazopressör (p<0,001), furosemid (p<0,001) ve dopamin (p<0,001) verilenlerde daha sık görülmüştür. Son üç ayda seftazidim (p<0,001), ertapenem (p<0,01), posakonazol (p<0,001) ve sefazolin (p=0,025) alanlarda tedavi sonu eGFR sınıflaması değerleri bu ilaçları almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.
- Vankomisin ile piperasilin-tazobaktam (p<0,01), trimetoprim-sulfametoksazol (p=0,043) ve klaritromisin (p=0,035) nefrotoksisite yan etkisi görülmesini artırmıştır.

- Klindamisin ile birlikte vankomisin alanlarda ateş ( $p<0,01$ ), hepatotoksisite ( $p<0,01$ ) ve sitopeni ( $p<0,01$ ) yan etkilerinde artış olması anlamlı bulunmuştur.
- Vankomisin tedavisi başlangıcında tam idrar analizi olan 594 (%43,1) hasta varken tedavi sonunda tam idrar analizi olan 202 (%14,7) hasta vardır. 158 (%11,5) hastada ise hem tedavi başlangıcı hem de sonu idrarı vardır.
- Sıvı desteği durumu ve miktarı tedavi sonu idrar dansitesini etkilememiştir. Sıvı desteği alan grupta tedavi sonu idrar proteininde azalma saptanmıştır. ( $p=0,016$ )
- Vankomisin ile birlikte kullanılan antibiyotik sayısı arttıkça AST ( $p=0,004$ ) ve GGT'nin ( $p=0,002$ ) tedavi sonunda beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür. Artış olanlarda vankomisin dışında ortalama 4 ( $\pm 2$ ) antibiyotik kullanılırken artış olmayanlarda ortalama 3 ( $\pm 2$ ) antibiyotik kullanılmıştır.
- Birlikte kullanılan bazı antibiyotikler karaciğer enzim testlerindeki değişikliği etkilemiştir. Meropenem ( $p=0,018$ ), amikasin ( $p=0,013$ ) ve siprofloksasin ( $p=0,023$ ) verilenlerde GGT değerinin başlangıca göre beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür. Flukonazol verilenlerde ALT ( $p=0,024$ ), AST ( $p<0,01$ ) ve GGT ( $p<0,001$ ) değerinin başlangıca göre beş katından fazla artmış olması daha sık görülmüştür.
- Son üç ay içinde sefazolin alanlarda GGT artışının başlangıca göre beş kattan fazla olması daha sık görülmüştür. ( $p=0,003$ ) Bu olgularda tedavide vankomisinle birlikte meropenem ( $p=0,014$ ), siprofloksasin ( $p=0,018$ ) ve flukonazol ( $p=0,001$ ) verilmesi daha sık saptanmıştır.

## ÖNERİLER

- Vankomisin yan etkisi % 15,3 sıklıkta görülmekte olup yan etkisi klinisyenlerin korktuğu kadar fazla değildir. Görülen yan etkilerin büyük bir kısmı vankomisin tekrar kullanılsa bile görülmemektedir. Hastalara vankomisin dışında verilecek alternatif bir antibiyotik yoksa vankomisin verilmesi tekrar denenebilir. Fakat yine de daha önce hipersensitivite görülen hastalarda vankomisin tekrar verilirken dikkatli olunmalıdır.
- Vankomisin doz takibi çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre daha zordur. Son yıllarda artan obezite ile doz düzenlemesi daha da zorlaşmaya başlamıştır. Yan etkilerin takibi ve terapötik doz aralığının ayarlanması için riskli her hastaya vankomisin kan vadi düzeyi mutlaka bakılmalıdır.
- Her hastane kendi direnç sürveyansını yapmalı ve direnç durumuna göre antibiyotik başlanmalıdır. Direnç sıklığı fazla olan merkezlerde Gram pozitif enfeksiyon belirtilerinde vankomisin daha erken başlanması düşünülebilir.
- İmmün yetmezlik durumu, böbrek yetmezliği durumu, enfeksiyonun kökeni gibi değiştirilemeyen faktörler ve hastaya verilen doz, vankomisin yanında kullanılan ilaçlar ve antibiyotikler, destek sıvı tedavisi gibi değiştirilebilen faktörler vankomisin tedavisinde istenmeyen etki görülmesini etkilemektedir. Vankomisin tedavisi başlanırken bu faktörler göz önünde tutulmalıdır.
- Özellikle uzun süreli vankomisin tedavisi alanlarda sitopeni ve nefrotoksisite yan etkileri için tam kan sayımı ve serum kreatinin takibi yapılması gerekebilir.
- Destek sıvı tedavisinin vankomisin tedavisinde görülebilecek yan etkilere etki edebileceği görülmüş olup daha nesnel bir sıvı desteği izlemi olan çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.
- Vankomisinle nefrotoksisite görülmeyen hastalarda bile belirgin kreatinin yüksekliği görülmüştür. Nefrotoksik ilaç ve antibiyotik sayısında artış olmasıyla kreatininde artış görülmesi anlamlı olarak sıktır. Bu yüzden klinisyenler nefrotoksik ilaç alan hastalara vankomisin verirken böbrek hasarı açısından dikkatli olmalı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun takibini yapmalıdırlar.

- Vankomisin ile flukonazol ve klaritromisin verilen hastalarda daha önce nefrotoksisite bildirilmemiştir. Çalışmamızda bunun gösterilmesi dikkat çekicidir. Bu yüzden klinisyenler hem bilinen nefrotoksik ilaçlar ile vankomisin kullanırken dikkatli olmalı hem de flukonazol ve klaritromisine olası nefrotoksik ilaçlar gibi yaklaşmalıdırlar.
- Vankomisin ile dopamin kullanımının akut böbrek hasarında artışa neden olabilmesi dikkat çekicidir. Dopamin genellikle yoğun bakımlarda kullanılan bir inotrop tur ve zaten yoğun bakım hastaları böbrek hasarı gelişmesi açısından risk altındadırlar. Bu sebeple dopamin verilen hastalara vankomisin verilirken böbrek hasarı açısından dikkatli olunmalıdır.
- Vankomisin ile parasetamol veya G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) verilenlerde akut böbrek hasarının daha fazla görülmesi dikkat çekicidir. Bu ilaçlarla vankomisin kullanılırken olası nefrotoksisite açısından daha dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların etkisi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Vankomisin ile klindamisin verilenlerde sitopeni yan etkisine dikkat edilmelidir. Vankomisin verilen ve ilaca bağlı sitopeni görülen hastalarda eğer sebebi bilinmeyen ateş varsa ikisinin de aynı mekanizma ile oluşabileceği akla gelmelidir.
- Vankomisin ile hepatotoksisite görülmesi nadir bir durum olup genellikle yanında kullanılan diğer ilaçlara bağlıdır. Bu hastalarda vankomisin dışındaki ilaçların dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Özellikle vankomisinle birlikte meropenem, amikasin, siprofloksasin ve flukonazol gibi hepatotoksisite yapabileceği bildirilmiş antibiyotikler kullanılırken karaciğer hasarı açısından dikkatli olunmalıdır.
- Çocukluk yaş grubu hastaların önünde erişkinlere göre daha uzun bir yaşam olduğu varsayılırsa bu hastaların daha uzun süre takip edildiği ve ototoksisite varlığının nesnel olarak kanıtlandığı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Zinner, S.H., *Antibiotic use: present and future*. New Microbiol, 2007. **30**(3): p. 321-5.
2. Essential Medicines, H.P.P.a.S., Medicines Selection, IP and Affordability, WHO Headquarters (HQ), *WHO Model List of Essential Medicines - 23rd list*, ed. W.H. Organization. 2023.
3. Essential Medicines, H.P.P.a.S., Medicines Selection, IP and Affordability, WHO Headquarters (HQ), *WHO Model List of Essential Medicines for Children - 9th list*, ed. W.H. Organization. 2023.
4. Anderson RCGR, H.H.J., Pettinga CD, *Symposium: how a drug is born*. Cincinnati J Med, 1961. **42**: p. 49-60.
5. Geraci, J.E. and W.R. Wilson, *Vancomycin therapy for infective endocarditis*. Rev Infect Dis, 1981. **3 suppl**: p. S250-8.
6. Geraci, J.E., et al., *Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1956. **31**(21): p. 564-82.
7. Griffith, R.S., *Vancomycin; continued clinical studies*. Antibiot Annu, 1956: p. 118-22.
8. Levine, D.P., *Vancomycin: A History*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(Supplement\_1): p. S5-S12.
9. Geraci, J.E., et al., *Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1958. **33**(7): p. 172-81.
10. Moellering, R.C., Jr., *Vancomycin: A 50-Year Reassessment*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(Supplement\_1): p. S3-S4.
11. Hu, Q., H. Peng, and X. Rao, *Molecular Events for Promotion of Vancomycin Resistance in Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus*. Frontiers in Microbiology, 2016. **7**.
12. Kirst, H.A., D.G. Thompson, and T.I. Nicas, *Historical yearly usage of vancomycin*. Antimicrob Agents Chemother, 1998. **42**(5): p. 1303-4.
13. Gravet, A., et al., *Predominant Staphylococcus aureus isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin LukE-lukD*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(12): p. 4012-9.
14. Fekety, R. and A.B. Shah, *Diagnosis and treatment of Clostridium difficile colitis*. Jama, 1993. **269**(1): p. 71-5.
15. Apisarnthanarak, A., et al., *Severe Clostridium difficile colitis: the role of intracolonic vancomycin?* Am J Med, 2002. **112**(4): p. 328-9.
16. Peacock, J.E., Jr., F.J. Marsik, and R.P. Wenzel, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: introduction and spread within a hospital*. Ann Intern Med, 1980. **93**(4): p. 526-32.
17. Varghese, R. and B. Veeraraghavan, *Decoding the Penicillin Resistance of Streptococcus pneumoniae for Invasive and Noninvasive Infections*. Microb Drug Resist, 2021. **27**(7): p. 942-950.
18. Jacobs, M.R., et al., *Emergence of multiply resistant pneumococci*. N Engl J Med, 1978. **299**(14): p. 735-40.

19. McGee, L., et al., *Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of Streptococcus pneumoniae defined by the pneumococcal molecular epidemiology network*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(7): p. 2565-71.
20. Ahmed, A., *A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis*. Pediatr Infect Dis J, 1997. **16**(9): p. 895-903.
21. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections--Michigan*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1981. **30**(16): p. 185-7.
22. Gupta, A., M. Biyani, and A. Khaira, *Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts*. Neth J Med, 2011. **69**(9): p. 379-83.
23. Bruniera, F.R., et al., *The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015. **19**(4): p. 694-700.
24. Diaz, R., et al., *Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections—a systematic review and meta-analysis*. Clinical Microbiology and Infection, 2018. **24**(2): p. 97-104.
25. Rybak, M.J., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2020. **77**(11): p. 835-864.
26. Nathwani, D., et al., *Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections presenting in the community*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008. **61**(5): p. 976-994.
27. Vandenesch, F., et al., *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(8): p. 978-84.
28. Sipahi, O.R., et al., *Antibacterial resistance patterns and incidence of hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia in a tertiary care educational hospital in Turkey: a perspective from 2001 to 2013*. Turk J Med Sci, 2017. **47**(4): p. 1210-1215.
29. Chiotos, K., et al., *Improving Vancomycin Stewardship in Critically Ill Children*. Pediatrics, 2022. **149**(4).
30. Kloprogge, F., et al., *Revising Pediatric Vancomycin Dosing Accounting for Nephrotoxicity in a Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2019. **63**(5): p. 10.1128/aac.00067-19.
31. Schäfer, M., T.R. Schneider, and G.M. Sheldrick, *Crystal structure of vancomycin*. Structure, 1996. **4**(12): p. 1509-15.
32. Al-Dorzi, H., S. Al Harbi, and Y. Arabi, *Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: Dosing and delivery*. Current opinion in infectious diseases, 2014. **27**.
33. Chung, E., et al., *Pharmacokinetics of Vancomycin in Pediatric Patients Receiving Intermittent Hemodialysis or Hemodiafiltration*. Kidney Int Rep, 2021. **6**(4): p. 1003-1014.



34. Moffett, B.S., et al., *Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy*. Eur J Clin Pharmacol, 2019. **75**(8): p. 1089-1097.
35. Vestal, M.L., B. Liu, and T.S. Heath, *Evaluation of Dosing Regimens of Vancomycin and Aminoglycosides in Pediatric Patients on Continuous Renal Replacement Therapy*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2023. **28**(2): p. 143-148.
36. Miniaci A, G.V., *Loading Dose*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. **2023 Jan-**.
37. Pea, F., *Teicoplanin and therapeutic drug monitoring: An update for optimal use in different patient populations*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020. **26**(9): p. 900-907.
38. Jelassi, M.L., et al., *[Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin]*. Therapie, 2011. **66**(1): p. 29-37.
39. Lomaestro, B.M., *Vancomycin dosing and monitoring 2 years after the guidelines*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011. **9**(6): p. 657-67.
40. Kasiakou, S.K., et al., *Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(9): p. 581-9.
41. Demirjian, A., et al., *A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(11): p. 1217-23.
42. Nguyen WN, B.J., Capparelli EV, *Optimal weight-based vancomycin dosing in obese children using Bayesian estimation*. Presentation at: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 2015.
43. Cataldo, M.A., et al., *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(1): p. 17-24.
44. Rybak, M., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(1): p. 82-98.
45. Tongyai, S. and P. Koomanachai, *The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis*. BMC Res Notes, 2016. **9**(1): p. 455.
46. Fiorito, T.M., et al., *Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Pediatr Infect Dis J, 2018. **37**(7): p. 654-661.
47. Lau, E., *SickKids 2020 Drug Handbook and Formulary*. 2020.
48. Kendrick, J.G., R.R. Carr, and M.H. Ensom, *Pharmacokinetics and drug dosing in obese children*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2010. **15**(2): p. 94-109.
49. Khare, M., et al., *Vancomycin Dosing in Children With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-analysis*. Hospital Pediatrics, 2020. **10**(4): p. 359-368.
50. Camaione, L., et al., *Vancomycin dosing in children and young adults: back to the drawing board*. Pharmacotherapy, 2013. **33**(12): p. 1278-87.

51. Natale, S., et al., *Pediatric Obesity: Pharmacokinetic Alterations and Effects on Antimicrobial Dosing*. Pharmacotherapy, 2017. **37**(3): p. 361-378.
52. García-Solache, M. and L.B. Rice, *The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment*. Clin Microbiol Rev, 2019. **32**(2).
53. Murray, B.E., *Vancomycin-resistant enterococcal infections*. N Engl J Med, 2000. **342**(10): p. 710-21.
54. Guzman Prieto, A.M., et al., *Global Emergence and Dissemination of Enterococci as Nosocomial Pathogens: Attack of the Clones?* Frontiers in Microbiology, 2016. **7**.
55. Chang, S., et al., *Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1342-7.
56. Miller, D., et al., *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus-Pennsylvania, 2002 (Reprinted from MMWR, vol 51, pg 902, 2002)*. JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 2002. **288**(17): p. 2116-2116.
57. Hiramatsu, K., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother, 1997. **40**(1): p. 135-6.
58. Sieradzki, K., et al., *The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. N Engl J Med, 1999. **340**(7): p. 517-23.
59. Fridkin, S.K., *Vancomycin-intermediate and -resistant Staphylococcus aureus: what the infectious disease specialist needs to know*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(1): p. 108-15.
60. Liu, C. and H.F. Chambers, *Staphylococcus aureus with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(10): p. 3040-5.
61. Fridkin, S.K., et al., *Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(4): p. 429-39.
62. Sancak, B., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(3): p. 519-23.
63. Gazel, D., et al., *Investigation of heteroresistant vancomycin intermediate Staphylococcus aureus among MRSA isolates*. J Infect Dev Ctries, 2021. **15**(1): p. 89-94.
64. Kim, Y.-N., J.-Y. Lee, and J.-H. Kim, *Improvement of a crystallization process for the purification of vancomycin*. Process Biochemistry, 2011. **46**(10): p. 2068-2073.
65. Farber, B.F. and R.C. Moellering, Jr., *Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981*. Antimicrob Agents Chemother, 1983. **23**(1): p. 138-41.

66. Minhas, J.S., et al., *Immune-mediated reactions to vancomycin: A systematic case review and analysis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016. **116**(6): p. 544-53.
67. Kim, B.K., et al., *Incidence of teicoplanin adverse drug reactions among patients with vancomycin-associated adverse drug reactions and its risk factors*. *Korean J Intern Med*, 2020. **35**(3): p. 714-722.
68. Bochner, B.S. and L.M. Lichtenstein, *Anaphylaxis*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(25): p. 1785-90.
69. Moss, J., *Muscle relaxants and histamine release*. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1995. **106**: p. 7-12.
70. Wyatt, R., *Anaphylaxis. How to recognize, treat and prevent potentially fatal attacks*. *Postgrad Med*, 1996. **100**(2): p. 87-90, 96-9.
71. Wazny, L.D. and B. Daghigh, *Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity*. *Ann Pharmacother*, 2001. **35**(11): p. 1458-64.
72. Lam, B.D., et al., *Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017. **77**(5): p. 973-975.
73. Konvinse, K.C., et al., *HLA-A\*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. **144**(1): p. 183-192.
74. Cox, M., et al., *When fever is more than infection: two cases of vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*. *BMJ Case Rep*, 2021. **14**(1).
75. Polk, R.E., et al., *Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993. **37**(10): p. 2139-43.
76. Roszell, S. and C. Jones, *Intravenous administration issues: a comparison of intravenous insertions and complications in vancomycin versus other antibiotics*. *J Infus Nurs*, 2010. **33**(2): p. 112-8.
77. Sivagnanam, S. and D. Deleu, *Red man syndrome*. *Crit Care*, 2003. **7**(2): p. 119-20.
78. Healy, D.P., et al., *Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990. **34**(4): p. 550-4.
79. Polk, R.E., et al., *Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release*. *J Infect Dis*, 1988. **157**(3): p. 502-7.
80. Smith, P.F. and C.T. Taylor, *Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions*. *Pharmacotherapy*, 1999. **19**(2): p. 240-4.
81. Black, E., T.T. Lau, and M.H. Ensom, *Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related?* *Ann Pharmacother*, 2011. **45**(5): p. 629-38.
82. Mackowiak, P.A. and C.F. LeMaistre, *Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature*. *Ann Intern Med*, 1987. **106**(5): p. 728-33.

83. Chusid, M.J. and E. Atkins, *Studies on the mechanism of penicillin-induced fever*. J Exp Med, 1972. **136**(2): p. 227-40.
84. Neftel, K.A., S.P. Hauser, and M.R. Müller, *Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics*. J Infect Dis, 1985. **152**(1): p. 90-8.
85. Aster, R.H., et al., *Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(6): p. 911-8.
86. Arnold, D.M., et al., *A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia*. J Thromb Haemost, 2013. **11**(1): p. 169-76.
87. Mohammadi, M., et al., *Vancomycin-Induced Thrombocytopenia: A Narrative Review*. Drug Saf, 2017. **40**(1): p. 49-59.
88. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. 2012.
89. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 629-37.
90. Dieterich, C., et al., *Gene Expression Analysis Reveals New Possible Mechanisms of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity and Identifies Gene Markers Candidates*. Toxicological Sciences, 2008. **107**(1): p. 258-269.
91. Kan, W.-C., et al., *Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(4): p. 2052.
92. Balcı, C., et al., *Nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam combined with vancomycin: should it be a concern?* International Journal of Antimicrobial Agents, 2018. **52**(2): p. 180-184.
93. Serranti, D., et al., *Antibiotic induced liver injury: what about children?* J Chemother, 2013. **25**(5): p. 255-72.
94. Chen, Y., et al., *Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis*. Drug Saf, 2011. **34**(1): p. 73-82.
95. *Vancomycin Drug Interactions*. <https://www.drugs.com/drug-interactions/vancomycin-index.html>, 2023.
96. Neyzi, O., et al., *Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008. **51**.
97. *Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*. 1995; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00039349.htm>.
98. OECD, *Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance*. 2023.
99. Tang, K.W.K., B.C. Millar, and J.E. Moore, *Antimicrobial Resistance (AMR)*. Br J Biomed Sci, 2023. **80**: p. 11387.
100. Şanlı, K., et al., *Change of the Frequency of Methicillin Resistance and Antibiogram Resistance Profile of Staphylococcus aureus within a Period of 15 Years*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 2021.

101. Huber, S., et al., *The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum?* Clin Microbiol Infect, 2020. **26**(2): p. 168-173.
102. Kearns, G.L., et al., *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children.* N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1157-67.
103. Jebeile, H., et al., *Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2022. **10**(5): p. 351-365.
104. TÜİK. *Türkiye Sağlık Araştırması, 2022.* 2023.
105. DELEŞ, B., *Çocukluk çağı obezitesi.* Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal, 2019. **6**(1): p. 17-31.
106. Savaşhan, Ç., et al., *İlkokul çağındaki çocuklarda obezite görülme sıklığı ve risk faktörleri.* Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2015. **19**(1): p. 14-21.
107. Sevil, İ. and N. Canbulat, *Çocukluk çağı obezitesine genel bakış.* Güncel Pediatri, 2013. **11**(1): p. 27-30.
108. Van den Bruel, A., et al., *Serious infections in children: an incidence study in family practice.* BMC family practice, 2006. **7**: p. 1-9.
109. Van den Bruel, A., et al., *Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review.* The Lancet, 2010. **375**(9717): p. 834-845.
110. Principi, N. and S. Esposito, *Antibiotic-related adverse events in paediatrics: unique characteristics.* Expert Opinion on Drug Safety, 2019. **18**(9): p. 795-802.
111. Amaya-Uribe, L., et al., *Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review.* J Autoimmun, 2019. **99**: p. 52-72.
112. Böll, B., et al., *Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO).* Ann Hematol, 2021. **100**(1): p. 239-259.
113. Schwanke, A.A., et al., *Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors.* Rev Bras Enferm, 2018. **71**(3): p. 1115-1121.
114. Gigante, A., et al., *Acute osteomyelitis and septic arthritis in children: a systematic review of systematic reviews.* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019. **23**(2 Suppl): p. 145-158.
115. Huang, C.Y., et al., *Short- versus long-course antibiotics in osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis.* Int J Antimicrob Agents, 2019. **53**(3): p. 246-260.
116. Akcan-Arikan, A., et al., *Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury.* Kidney Int, 2007. **71**(10): p. 1028-35.
117. Álvarez, R., et al., *Optimizing the Clinical Use of Vancomycin.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2016. **60**(5): p. 2601-2609.
118. Amoah, J., et al., *Administration of a  $\beta$ -Lactam Prior to Vancomycin as the First Dose of Antibiotic Therapy Improves Survival in Patients With Bloodstream Infections.* Clinical Infectious Diseases, 2021. **75**(1): p. 98-104.

119. McConeghy, K.W., S.C. Bleasdale, and K.A. Rodvold, *The Empirical Combination of Vancomycin and a  $\beta$ -Lactam for Staphylococcal Bacteremia*. *Clinical Infectious Diseases*, 2013. **57**(12): p. 1760-1765.
120. Goren, M.P., D.K. Baker, Jr., and J.L. Shenep, *Vancomycin does not enhance amikacin-induced tubular nephrotoxicity in children*. *Pediatr Infect Dis J*, 1989. **8**(5): p. 278-82.
121. McKamy, S., et al., *Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children*. *J Pediatr*, 2011. **158**(3): p. 422-6.
122. Genovese, G., et al., *Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives*. *Dermatology*, 2021. **237**(1): p. 1-12.
123. Cavalcanti, A.B., et al., *Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(6): p. Cd007022.
124. Rowland, M., *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin*. *Clin Pharmacokinet*, 1990. **18**(3): p. 184-209.
125. Yue, J., et al., *Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **2016**(1): p. Cd008056.
126. Bayram, N., et al., *Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children*. *Arch Argent Pediatr*, 2017. **115**(5): p. 470-475.
127. Kato, H., et al., *Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021. **24**: p. 98-105.
128. O'Hara, J.F., Jr., *Low-dose "renal" dopamine*. *Anesthesiol Clin North Am*, 2000. **18**(4): p. 835-51, ix.
129. Olivares-Hernández, A., et al., *Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications*. *Biomolecules*, 2021. **11**(2).
130. Klainer, A.S., *Clindamycin*. *Med Clin North Am*, 1987. **71**(6): p. 1169-75.
131. Wang, Y., et al., *The potential risk factors of nephrotoxicity during vancomycin therapy in Chinese adult patients*. *Eur J Hosp Pharm*, 2021. **28**(Suppl 2): p. e51-e55.
132. Dolly, L.M., et al., *Comparative renal risk of long-term use of beta-lactams in combination with vancomycin across the continuum of care*. *Ther Adv Infect Dis*, 2023. **10**: p. 20499361231189589.
133. Agrawal, P.B., A. Narang, and P. Kumar, *Fluconazole*. *Indian J Pediatr*, 1996. **63**(6): p. 775-80.
134. *Fluconazole*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
135. Frascini, F., F. Scaglione, and G. Demartini, *Clarithromycin clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*, 1993. **25**(3): p. 189-204.
136. Shah, S.P., et al., *Clarithromycin-nifedipine-induced acute kidney injury*. *Nurse Pract*, 2017. **42**(9): p. 49-51.
137. Guay, D.R., et al., *Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials*. *Drug Saf*, 1993. **8**(5): p. 350-64.
138. Kaye, K.S., et al., *Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by*

- Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK)*. Lancet Infect Dis, 2023. **23**(9): p. 1072-1084.
139. Yost, R.L. and R. Ramphal, *Ceftazidime review*. Drug Intell Clin Pharm, 1985. **19**(7-8): p. 509-13.
  140. Feiten, H.D.S., et al., *Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury*. Pediatr Infect Dis J, 2019. **38**(9): p. 934-938.
  141. Brune, K., B. Renner, and G. Tiegs, *Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions*. Eur J Pain, 2015. **19**(7): p. 953-65.
  142. Nishida, M. and K. Hamaoka, *How does G-CSF act on the kidney during acute tubular injury?* Nephron Exp Nephrol, 2006. **104**(4): p. e123-8.
  143. Cao, J.Y., et al., *Dopamine D1 receptor agonist A68930 attenuates acute kidney injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation*. J Pharmacol Sci, 2020. **143**(3): p. 226-233.
  144. Tattersall, T., H. Wright, and A. Redmond, *Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity*. BMJ Case Reports CP, 2018. **11**(1): p. e227124.
  145. *Aminoglycosides*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
  146. *Fluoroquinolones*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
  147. O'Donnell, J.A. and S.P. Gelone, *Fluoroquinolones*. Infect Dis Clin North Am, 2000. **14**(2): p. 489-513, xi.
  148. Grady, R.W., *Systemic quinolone antibiotics in children: a review of the use and safety*. Expert Opinion on Drug Safety, 2005. **4**(4): p. 623-630.
  149. Gupta, A., et al., *Cefazolin Induced Liver Injury and Hypoprothrombinemia*. J Clin Exp Hepatol, 2018. **8**(2): p. 213-214.
  150. *Ceftriaxone*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
  151. Ferrajolo, C., et al., *Antibiotic-Induced Liver Injury in Paediatric Outpatients: A Case-Control Study in Primary Care Databases*. Drug Saf, 2017. **40**(4): p. 305-315.
  152. *Tacrolimus*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
  153. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).

## **EKLER**

**ETİK KURUL ONAYI (EK-1)**



## VERİ TOPLAMA FORMU (EK-2)

1. Girdi numarası
2. Cinsiyet
3. Hastanın doğum tarihi
4. Yatış – çıkış tarihi
5. Antibiyotik başlangıç – bitiş tarihi
6. Hastanın boyu
7. Hastanın kilosu
8. Doz frekansı
9. Vücut ağırlığına verilen doz miktarı
10. Yatış durumu
11. Son üç ay içinde kullandığı antibiyotikler
12. Verilme endikasyonu
13. Enfeksiyon tipi
14. Köken
15. Etken gösterildi mi, gösterildiyse ne zaman, hangi etken, metisilin duyarlılığı, MIK değeri
16. Tedavi değiştirilme durumu, değiştiyse sebebi
17. Yan etki durumu
18. Yan etki görülme süresi
19. İlaç kesildiyse saati
20. Yan etki görülen servis
21. Hangi yan etki
22. Hipersensitivite ise alt grubu
23. Periferik iv ise alt grubu
24. Yan etki görüldüğünde yapılanlar
25. Yan etkide devam edildiyse gerçekleşen durumlar
26. Periferik iv veya hipersensitivite yan etkileri görüldüyse uygulanan stratejiler
27. İlaç kesildiğinde yan etki durumu
28. İmmün durum
29. Böbrek yetmezliği durumu
30. Sıvı desteği durumu
31. Birlikte kullanılan antibiyotikler
32. Birlikte kullanılan nefrotoksik ilaçlar
33. 0., 3., 7., 10., 14., 21. ve tedavi sonu ALT, AST, GGT ve kreatinin değerleri