

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

Ahmet ÇAKIR

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

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

Eczacılıkta Uzmanlık Tezi - 2023

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

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

Ahmet ÇAKIR

**Klinik Eczacılık Anabilim Dalı
Eczacılıkta Uzmanlık Tezi**

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

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TDK-2022-2993 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2023**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığına

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Meropenemin Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi” başlıklı Eczacılıkta Uzmanlık tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 28/07/2023

Ahmet ÇAKIR
İmza

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYANI.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yoğun Bakım Ünitesi ve Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hasta Profili	3
2.1.1. Kritik Hastalarda Mortaliteye Sebep Olan Faktörler	5
2.1.2. Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Enfeksiyon Hastalıkları	6
2.2. Antimikrobiyal İlaçların Doku Penetrasyon Özellikleri	6
2.3. Antimikrobiyal İlaçların Bakterisidal Aktiviteleri	7
2.4. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Nedir?	9
2.5. Kritik Hastalarda Meydana Gelen Farmakokinetik Değişimler	11
2.6. Terapötik İlaç İzlemi ve Önemi	16
2.7. Antimikrobiyal İlaçların Terapötik İlaç İzlemi ile Takibi	16
2.8. Beta Laktam Grubu Antimikrobiyal İlaçlar ve Terapötik İlaç İzlemi	17
2.9. Karbapenem Grubu Antimikrobiyal İlaçlar ve Terapötik İlaç İzlemi	17
3. MATERYAL VE METOT	21
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	67
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	67

EK-2. HASTA KAYIT FORMU	71
EK-3. ETİK KURUL ONAYI.....	76
EK-4. ÖZGEÇMİŞ	77

TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecimde bilgi ve desteğini benimle paylaşan anabilim dalı başkanım ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Ülkü GÜN'e;

Tez çalışmamda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Belin ÖZER ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ekibine;

Gerek klinik rotasyonlarımda gerekse tez yazma sürecimde yakınlığı ve akademik yol göstericiliğini her zaman hissettiğim hocam Prof. Dr. Yasemin ERSOY'a;

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında samimiyetini ve desteğini en içten duygularıyla hissettiğim, ne zaman kendimi yetersiz hissetsem yanımda tamamlayıcı olan yoldaşım ve çalışma arkadaşım Hasan MEMİŞ'e;

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık ekibine;

Saatlerce bilimsel olsun sosyal olsun her konuda sıkılmadan konuşabildiğim dahiliye asistanı arkadaşlarım Dr. Burak YANAGER ve Dr. Neslihan YILMAZ'a

Hastanede yardımlarını ve desteklerini her zaman hissettiğim Ecz. Büşranur TOPCU, Ecz. Esin ŞAHİN ve Ecz. Perihan ERBAŞ'a

Bütün öğretim hayatım boyunca manevi desteklerini hep hissettiğim başta annem Jale ÇAKIR olmak üzere canım aileme;

teşekkürlerimi sunarım.

Ahmet ÇAKIR

Malatya 2023

ÖZET

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

Amaç: Bu çalışmanın amacı yoğun bakım hastalarında kullanılan meropenemin çukur düzeyine (C_{min}) etki eden faktörlerin saptanmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu prospektif çalışma 09.05.2022-09.03.2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Yoğun bakımda yatan ve en az 48 saat meropenem tedavisi gören 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı. Meropenem tedavisinin üçüncü gününde ilaç uygulamasından yaklaşık 30 dakika önce hastadan kan alındı. Daha sonra toplanan kan santrifüj edilerek konsantrasyonları Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay yöntemi ile analiz edildi. Statistical Package for the Social Sciences v27.0 kullanılarak elde edilen C_{min} seviyeleri ile hastalara ait faktörler arasında istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 26'sı erkek olmak üzere 38 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 66.68 ± 16.27 idi. En yaygın tanılar, tanımlanmamış çoklu kırıklar (%15.79), kardiyak arrest (%13.16) ve subaraknoid kanama (%10.53) idi. Meropenem C_{min} düzeyleri arasında en yüksek değer 0.63 mg/L bulunmuş olup sadece bu örneğin alındığı hastaya uzatılmış infüzyon verildiği saptandı. Kreatinin klirensi eşik değeri 50 mL/dk olarak belirlendi ve ortalama C_{min} seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.651$). Meropenem tedavisi öncesi ve sonrası eritrosit sayısı ve hemoglobinin değerlerinde anlamlı fark vardı. Bunlar meropenem tedavisinden sonra başlangıca göre azalmıştır ($p < 0.05$). Aynı zamanda C-Reaktif Protein (CRP) ve Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) değerlerinde de çok anlamlı fark olduğu belirlendi. Meropenem tedavisi sonrası başlangıca göre CRP azalırken, SOFA skoru yükseldi ($p < 0.001$). C_{min} düzeyi ile hastalara ait bazı faktörler arasındaki ilişki incelendi ve bu faktörler ile C_{min} düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı tespit edildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Kritik hastalarda, uzun süreli beta-laktam infüzyonları C_{min} düzeyini artırabilir. Terapötik ilaç izlemi bu popülasyonda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: ilaç çukur düzeyi, klinik eczacılık, meropenem, terapötik ilaç izlemi, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

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

Aim: The aim of this study is to reveal the relationship between the factors affecting the trough level ($C_{\min}$) of meropenem used in intensive care patients.

Material and Method: This prospective study was carried out at İnönü University Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit between 09.05.2022 and 09.03.2023. Patients over the age of 18 who were hospitalized in the intensive care unit and treated with meropenem for at least 48 hours were included in the study. On the third day of meropenem treatment, blood was drawn from the patient approximately 30 minutes before drug administration. Then, the collected blood was centrifuged, and its concentrations were analyzed by Enzyme-Linked immunosorbent Assay method. A statistical analysis was performed between the $C_{\min}$ levels obtained using the Statistical Package for the Social Sciences v27.0 and the factors belonging to the patients.

Results: The study included 38 patients, 26 of which were male. The mean age of the patients was 66.68 ± 16.27 . The most common diagnoses were multiple fractures, unspecified (15.79%), cardiac arrest (13.16%), and subarachnoid hemorrhage (10.53%). The highest value among the meropenem $C_{\min}$ levels was found to be 0.63 mg/L, and it was determined that only the patient from whom this sample was taken was given an extended infusion. The threshold value for creatinine clearance was determined to be 50 mL/min, and there was no statistically significant difference between the groups in terms of mean $C_{\min}$ levels ($p = 0.651$). There was a significant difference in erythrocyte count and hemoglobin values before and after meropenem treatment. These decreased after meropenem treatment compared to baseline ($p < 0.05$). At the same time, it was determined that there was a very significant difference in C-Reactive Protein (CRP) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) values. After meropenem treatment, CRP decreased and SOFA scores increased ($p < 0.001$). The relationship between $C_{\min}$ level and some factors belonging to the patients was examined and it was determined that there was no significant correlation between these factors and $C_{\min}$ level ($p > 0.05$).

Conclusion: In critically ill patients, prolonged infusions of beta-lactam antibiotics may increase blood trough levels. Therapeutic drug monitoring can help evaluate treatment efficacy in this population.

Keywords: clinical pharmacy, drug trough level, intensive care unit, meropenem, therapeutic drug monitoring

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
APACHE-II	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Sistemi (<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II</i>)
AST	: Aspartat aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CL	: Klirens
C_{max}	: Maksimum Serum Konsantrasyonu
C_{min}	: Çukur serum konsantrasyonu
CrCL	: Kreatinin klirensi
CRP	: C-Reaktif Protein
CYBÜ	: Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
CAA	: Çeyrekler arası açıklık
DM	: Diyabetes Mellitus
EAA₀₋₂₄	: 24 Saatlik Süre Boyunca Eğri Altında Kalan Alan
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FD	: Farmakodinamik
FiO₂	: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu
FK	: Farmakokinetik
f_T>MİK	: İlacın Bağlanmamış veya "Serbest" Konsantrasyonunun Minimum İnhibitör Konsantrasyonunu (MİK) Aşma Süresi
GKS	: Glasgow Koma Skalası

GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HCT	: Hematokrit
ICD-10	: Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCV	: Ortalama Korpüsküler Hacim (<i>Mean Corpuscular Volume</i>)
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PBP	: Penisilin Bağlayıcı Protein
PCT	: Prokalsitonin
PLT	: Platelet sayısı
RBC	: Eritrosit sayısı
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
SRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
SSK	: Sepsiste Sağkalım Kampanyası (<i>Surviving Sepsis Campaign</i>)
TDM	: Terapötik İlaç İzlemi (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>)
V_d	: Dağılım hacmi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VPA	: Valproik asit
WBC	: Lökosit sayısı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Sepsis ve Septik Şokun Tanı Kriterleri.....	4
Şekil 2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Arasındaki İlişki	10
Şekil 2.3. Kritik hastalarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve antimikrobiyal farmakokinetiği üzerindeki etkileri.....	12
Şekil 2.4. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle mavi renge dönen ELISA kiti	24
Şekil 2.5. Stop solüsyonunun eklenmesiyle sarı renge dönen ELISA kiti	24
Şekil 2.6. BioTek Synergy HTX Multimode Reader cihazı	25
Şekil 2.7. Çalışma Akış Şeması	26
Şekil 4.1. Absorbans Değerlerine Karşılık Gelen Meropenem Çukur Konsantrasyonları	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Antimikrobiyal İlaçların Bakterisidal Aktivitelerinin Açıklamaları ve Örnekleri	8
Tablo 2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik terimlerin tanımları	11
Tablo 2.3. Antibiyotiklerin Lipofilisitesine Göre Kritik Hastalarda Meydana Gelen Farmakokinetik Değişimler	13
Tablo 2.4. Kritik Hastalarda Farmakokinetik Değişimler ve Potansiyel Klinik Etkileri	15
Tablo 2.5. Meropenemin Renal Yetmezlik Durumlarında Doz Ayarı	19
Tablo 2.6. Numunelerin ELISA Kitlerine Ekim Düzeni	23
Tablo 4.1. Hastalara Ait Karakteristikler	29
Tablo 4.2. Hastaların Yatış Tanıları ve ICD-10 Kodları	30
Tablo 4.3. Hastaların Komorbiditeleri ve ICD-10 Kodları	31
Tablo 4.4. Hastalarda Saptanmış Enfeksiyon Odakları ve Etken Mikroorganizmalar ...	32
Tablo 4.5. Hastalarda En Sık İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Duyarlılık Oranları .	33
Tablo 4.6. Meropenem Tedavisinin Birinci, Üçüncü ve Son günü Hastalara Ait Yoğun Bakım Skorları ve Laboratuvar Değerleri	35
Tablo 4.7. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Bazı Değerler	36
Tablo 4.8. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Vital Bulgular	37
Tablo 4.9. Meropenem Çukur Düzeyi ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki Korelasyon Değerleri	39
Tablo 4.10. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Kreatinin Klirensi Değerleri	40
Tablo 4.11. Meropenem Çukur Düzeyi ile Kreatinin Klirensi Arasındaki İlişki	40
Tablo 4.12. Obezite Durumu ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki İlişki	41
Tablo 4.13. Meropenem Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hastalara Ait Bazı Değerler Arasındaki İlişki	42
Tablo 4.14. Meropenem Çukur Düzeyleri ile Numune Öncesi Hastalara Uygulanan Son Meropenem Dozu Arasındaki İlişki	43
Tablo 4.15. Meropenem Çukur Düzeyi ile Numune Öncesi Alınan Meropenem Kümülatif Dozları Arasındaki İlişki	44

Tablo 4.16. Meropenem Çukur Düzeyleri ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki İlişki	45
Tablo 4.17. Meropenem Tedavi Süresi ile Numune Öncesi Hastalara Uygulanan Son Meropenem Dozu Arasındaki İlişki.....	45

1. GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ), yaşam desteğine ihtiyaç duyan, organ yetmezliği ve ölüm riski son derece yüksek olan hastaların bakımına ayrılmış özel bir hastane birimidir (1). Diğer servislere kıyasla mortalite oranının YBÜ'lerinde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). YBÜ'de saptanan bu mortalite oranlarının büyük bir çoğunluğunu yatan hastalarda görülen enfeksiyonun kendisi ve enfeksiyon kaynaklı sepsis durumunun kötüleşmesi oluşturmaktadır. Sepsis, bir konağın düzensiz yanıtının neden olduğu hayatı tehdit eden bir organ disfonksiyonudur. Septik şok ise bunun en şiddetli şeklidir. Septik şok doku perfüzyon basıncını düşüren ve hipoksiye neden olan kan basıncında bir düşüşle kendini gösterir (3). YBÜ'de sepsisi olan veya sepsisten şüphelenilen hastalarda ölümü ve yoğun bakımda kalış süresini tahmin etmek için Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) kullanılmaktadır (4). Bu puanlama sonrası hastalarda sepsis durumunun şiddeti ortaya konarak hasta için en uygun müdahale planlaması yapılır.

Sepsis veya septik şok durumlarından şüphelenilen hastalarda zaman oldukça kıymetlidir. Septik şok veya sepsis olasılığı yüksek olan yetişkinler için, antimikrobiyallerin derhâl, ideal olarak tanı konulduktan sonraki 1 saat içinde, uygulanması önerilmektedir (4).

YBÜ'de görülen enfeksiyonlar ve bunlara neden olan mikroorganizmalar hakkında geniş bir bilgiye sahip olunması sepsisin erken yönetimi açısından oldukça önemlidir. Sepsis birçok antimikrobiyal ilacın farmakokinetik özelliğini değiştirebilir. Sıvı tedavisi başta olmak üzere kritik hastalara uygulanan tedaviler hastalarda fizyolojik değişikliğe yol açabilir. Örneğin artmış renal klirens, sıklıkla septik şokta ortaya çıkan renal kan akışındaki artış, renal olarak atılan antibiyotiklerin eliminasyonunda artışa yol açar. Bu, antimikrobiyalin beklenenden daha düşük bir çukur serum konsantrasyonuna (C_{min}) neden olur (5). Bu durum özellikle hidrofilik yapıdaki ilaçlarda daha sık görülebilmektedir. Meropenem YBÜ'de görülen enfeksiyonların tedavisinde oldukça sık kullanılan, yüksek oranda renal yolla itrah edilen hidrofilik bir karbapenem grubu ilaçtır (6). YBÜ'de uygulanan tedavilere bağlı olarak meropenemin farmakokinetik özelliklerinde meydana gelen değişiklikler kritik hastalarda tedavi başarısızlığına neden olabilir.

Bu tez çalışmasının amacı, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’de yatan hastalarda görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için kullanılan meropenemin C_{min} düzeyine etki eden faktörler ile ilişkisini ortaya koymaktır. Klinik eczacı tarafından yapılan bu çalışma ile kritik hastalarda görülen enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan meropenemin kan düzeyi hakkında bilgi sahibi olunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

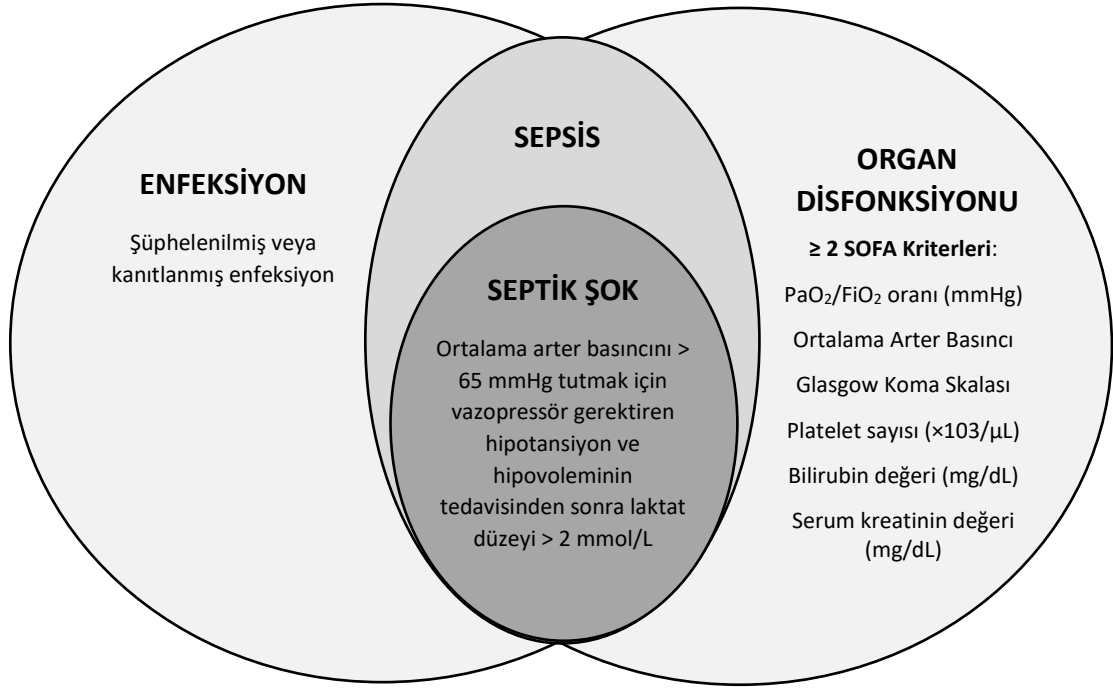
2.1. Yoğun Bakım Ünitesi ve Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hasta Profili

Yoğun bakım, akut, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olan veya gelişme riski taşıyan hastaların kapsamlı yönetimine adanmış multidisipliner ve meslekler arası bir uzmanlık alanıdır (7). Yoğun bakım tıbbı, genel bir serviste karşılanamayan özel tıbbi ve hemşirelik becerileri gerektiren, kritik durumdaki hastaya gözlemsel, tanısal ve terapötik bir yaklaşım olarak tanımlanır (8). YBÜ diğer servislere kıyasla hastanede kalış ve mortalite oranları yüksek olan bir servistir. Bu durum YBÜ'leri arasında da değişiklik göstermektedir. Cerrahi yoğun bakım ünitesi (CYBÜ) hastaları medikal YBÜ hastaları ile karşılaştırıldığında, CYBÜ hastalarına daha fazla terapötik müdahale yapılmakla birlikte CYBÜ'de uzun süren tedavi, hastaları yüksek derecede somatik, psikolojik ve sosyal strese maruz bırakmaktadır (9). Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de yatan hastalara uygulanan cerrahi işlemler hastalarda bu gibi olumsuz şartlara neden olabilir.

Kritik hastalar, yaşamı tehdit eden duruma sahip olup yoğun bakımda özel bakım gerektiren hastalardır. Bu tür hastalar, hayati organ fonksiyonlarında görülebilecek bozuklukları veya cerrahi sekelleri nedeniyle yoğun izlem ve tedavi gerektirir.

YBÜ'de yatan hastalarda ortaya çıkan şiddetli sepsis ve septik şok, morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişkilidir. Modern antibiyotik ve resüsitasyon tedavilerinin kullanılmasına rağmen, kritik hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir (10).

Şiddetli sepsis, organik işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon ile ilişkili bir tabloyken; septik şok, perfüzyon anormalliklerinin varlığında yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen sepsis kaynaklı hipotansiyonun olması olarak tanımlanır (3). Sepsis ve septik şokun tanı kriterleri yardımıyla belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu tanı kriterleri Şekil 2.1'de verilmiştir (3).



Şekil 2.1. Sepsis ve Septik Şokun Tanı Kriterleri

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Ortalama arter basıncı = 1/3 (Sistolik kan basıncı) + 2/3 (Diyastolik kan basıncı)

PaO₂/FiO₂ oranı: Arteriyel oksijen kısmi basıncı/ Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı

SOFA puanı, altı organ sisteminin işleyişini 0 ile 4 arasında puanlama yardımıyla derecelendirir. Daha yüksek bir SOFA puanı, artan ölüm olasılığı ile ilişkilidir (11). Yapılmış bir çalışmada özellikle septik şoktan 90 gün sonraki mortalite oranı, her 1 puanlık SOFA skoru artışı başına %2.4'lük bir mortalite artışını göstermiştir (12). Buna göre sepsis şiddeti belirlenerek uygun müdahaleler zaman kaybetmeden planlanmalıdır.

Glasgow Koma Skalası (GKS), her tür akut tıbbi ve travma hastasında bilinç bozukluğunun derecesini nesnel olarak tanımlamak için kullanılır. Ölçek, hastaları göz açma, motor ve sözel tepkiler gibi durumların yanıt verebilirliğinin üç yönüne göre değerlendirir. Toplam Koma Skoru, 3 ile 15 arasında değerlere sahiptir; 3 en kötü ve 15 en yüksek anlamına gelir (13).

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Sistemi (APACHE-II), hem akut hem de kronik hastalığı hesaba katan bir dizi laboratuvar değerine ve hasta belirtilerine dayalı olarak bir YBÜ mortalitesi tahmini sağlar. APACHE II, hastalığın ciddiyetinin genel bir ölçüsünü sağlamak için 12 rutin fizyolojik ölçümün başlangıç değerlerine, yaşa

ve önceki sağlık durumuna dayalı bir puan kullanır (14). APACHE II skorumaya sistemine göre alınan toplam puan ne kadar yüksekse hastanın mortalite oranı da o kadar yüksektir.

Sepsisin bir alt tipi olan septik şok ise, 65 mmHg'ya eşit veya daha yüksek ortalama kan basıncını korumak için bir vazopressör gerektiren ve hipovolemi olmadan serum laktat seviyesinin 2 mmol/L (> 18 mg/dL)'den fazla olduğu bir durumdur.

Yaş, erkek cinsiyet, siyahi ırk ve kronik sağlık durumlarının yükünün artması ciddi sepsis için önemli risk faktörleridir. Ayrıca, yakın tarihli bir çalışma, sosyoekonomik durum ile kan dolaşımı enfeksiyonu riski arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda şiddetli sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kanser, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları ve diyabetes mellitusu (DM) olan bireylerde daha çok görülmektedir (15).

Sepsiste Sağkalım Kampanyası (SSK) 2021 kılavuzuna göre sepsis ve septik şok tanısı almış hastalarda tedavi yaklaşımı genel olarak; başlangıç resüsitasyonu, antimikrobiyal tedavi, odak kontrolü, sıvı tedavisi, mekanik ventilasyon desteği, vazoaktif tedavi, kortikosteroid tedavi, sedasyon ve analjezi desteği, glukoz kontrolü, stres ülser profilaksisi, venöz tromboembolizm profilaksisi, renal replasman tedavisi (RRT) ve beslenme desteğini kapsamaktadır (4).

2.1.1. Kritik Hastalarda Mortaliteye Sebep Olan Faktörler

YBÜ'lerinde tüm nedenlere bağlı ölüm oranları diğer servislere göre daha yüksektir (2). Akut böbrek hasarı, aspirasyon pnömonisi ve hastanede edinilmiş enfeksiyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacının varlığı, YBÜ'de artan mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (16). Yakın zamanda YBÜ'de yapılmış ulusal bir çalışma, yüksek APACHE II skoru, azalmış serum albümin seviyeleri ve artmış kreatinin seviyeleri ile mortalite görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır (17).

Sepsis ve septik şok kritik hastalarda mortaliteye sebep olan başlıca faktörler arasındadır. Ulusal bir kritik bakım veri tabanını kullanan retrospektif bir çalışma, septik şok hastalarında mortalite oranını %55.5 olarak bulmuşken sepsis ölüm oranını %31.8 olarak bildirmiştir (18). Sepsis ve septik şoklu kritik hastalarda uygun ve erken başlanan antimikrobiyal ilaçlar mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerden biridir (19). Uygun ampirik antimikrobiyal ilaçlar ile tedavi edilen hastalar, uygun olmayan tedavi ile

karşılaştırıldığında daha düşük mortalite riskine sahiptir (20). Bu nedenle uygun antimikrobiyal tedavi YBÜ’de görülen sepsis ve septik şok hastalarının yönetiminde tedavinin temel taşı oluşturmaktadır.

Altta yatan etken en doğru şekilde tahmin edilip ampirik antimikrobiyal ilaçlar en kısa sürede başlanmalıdır. Son olarak, mikrobiyal öldürmeyi en üst düzeye çıkarmak, çoklu ilaca karşı antimikrobiyal direnç gelişimini en aza indirmek ve konsantrasyonla ilişkili advers ilaç reaksiyonlarını önlemek için en uygun antimikrobiyal dozlama gereklidir (21).

2.1.2. Yoğun Bakım Ünitesinde Görülen Enfeksiyon Hastalıkları

Kritik hastalarda görülen enfeksiyon hastalıkları her geçen gün ciddiyeti artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 75 ülkeyi kapsayan geniş çaplı bir nokta prevalans çalışmasında, çalışma günü dahil edilen hastaların %51’inde bir enfeksiyon hastalığı görüldüğü ve %71’i ise bu hastalıklara yönelik antimikrobiyal tedavi aldığı tespit edilmiştir (22). Bu enfeksiyon hastalıkları ve bunlara neden olan patojenler hakkından geniş bilgiye sahip olmak kritik hastalarda mortalite üzerine etkisi büyük olan sepsis gibi durumların erken yönetiminde oldukça önemlidir.

YBÜ’de edinilen en yaygın enfeksiyonlar arasında pnömoni, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve kan dolaşımı enfeksiyonları yer almaktadır (23). Uluslararası geniş çaplı bir çalışmada YBÜ’de görülen enfeksiyon hastalıkları arasında en sık görülenleri solunum yolu, abdomen ve kan enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir (24). Bu bölgelerde görülen enfeksiyon hastalıklarına neden olabilecek patojenler günümüzde bilinmekle beraber bu etkenlere yönelik uygulanabilecek en uygun antimikrobiyal ilacın özelliklerini de bilmek oldukça önemlidir. Örneğin antimikrobiyal ilaçların hedeflenen bakterileri öldürmek veya büyümesini engellemek için enfeksiyon bölgesine ulaşabilmesi çok önemlidir (25). Bu ilaçların enfeksiyon görülen bölgeye penetrasyonunun yüksek olması bu bölgede daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlayarak enfeksiyonu kolayca tedavi edebilir.

2.2. Antimikrobiyal İlaçların Doku Penetrasyon Özellikleri

Seçilen ilaçların, şüphelenilen enfeksiyon bölgesinde yeterli doku penetrasyonuna ve aktiviteye sahip olması gerekir (26). Genel olarak proteinlere düşük oranda bağlanan,

lipofilik ve düşük moleköl ağırlığına sahip ilaçlar yüksek oranda doku penetrasyonu gösterir böylece dokularda birikebilir.

Antimikrobiyal ajanların interstisyel doku sıvısına penetrasyonu sağlıklı gönüllüler ve kritik hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebileceği tespit edilmiştir (27). Antimikrobiyal ilaçların çeşitli dokulara olan penetrasyonları kendi aralarında ve vücudun farklı bölgeleri arasında değişiklik gösterebilir (25).

İlaç seçiminde, antibiyotiğin spektrumunun yanı sıra, farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3. Antimikrobiyal İlaçların Bakterisidal Aktiviteleri

FD olarak, farklı antibakteriyel sınıfların, bakteriler üzerinde optimum bakterisit aktiviteyi temsil eden ve FK ölçümleri tanımlayan farklı öldürme özellikleri gösterdiği bilinmektedir. Antimikrobiyal ilaçlar, bakteriyel klirensi etkileyen FD özelliklerine göre üç ana gruba ayrılabilir (28).

- Birinci grup, konsantrasyona bağlı öldürmeyi indükleyen ve orta ila uzun süreli kalıcı etkiler üreten antibakteriyelleri içerir.
- İkinci grup, bu ilaçların esas olarak zamana bağlı öldürme sergilemesi ve çoğu organizmada çok az kalıcı etki üretmesi veya hiç kalıcı etki yaratmaması açısından birinci grubun hemen hemen tersidir.
- Üçüncü ve son grup, zamana bağlı öldürme özelliğine sahip olan, ancak ikinci gruptan orta ila uzun süreli kalıcı etkiler üretmeleri bakımından farklılık gösteren ilaçları içerir.

Antimikrobiyal ilaçların bakterisidal aktivitelerinin açıklamaları ve bu aktiviteler gösteren ilaçların örnekleri Tablo 2.1’de verilmiştir (21, 29).

Tablo 2.1. Antimikrobiyal İlaçların Bakterisidal Aktivitelerinin Açıklamaları ve Örnekleri

	Açıklama	FK/FD indeks	Antimikrobiyal İlaç
Zaman bağımlı antimikrobiyal aktivite	Bu kategoriye ait antibiyotikler, ilacın serbest konsantrasyonları bakteriyel patojenin minimum inhibitör konsantrasyonunu aştığında maksimum bakterisidal aktivite gösterir.	$fT > MİK$	Karbapenemler Sefalosporinler Eritromisin Linezolid Klaritromisin Linkozamid Penisilinler
Konsantrasyon bağımlı antimikrobiyal aktivite	Konsantrasyona bağlı antibiyotikler maksimum bakteri öldürmeyi sağlamak için yüksek bir başlangıç konsantrasyonu gerekir.	$C_{max}/MİK$	Aminoglikozitler Daptomisin Fluorokinolonlar Ketolitler Metronidazol
Konsantrasyona bağımlı ve zamana bağımlı antimikrobiyal aktivite	Zamana bağlı öldürme özelliğine sahip ancak uzun süreli kalıcı etki gösterir. Kalıcı etkilerin varlığı, maruz kalma zamanını daha az önemli hale getirir.	$EAA_{0-24h} / MİK$	Azitromisin Klindamisin Linezolid Tetrasiklin Fluorokinolonlar Aminoglikozitler Tigesiklin Vankomisin

Zaman bağımlı antimikrobiyal aktivite gösteren ilaçlar mikroorganizmalara ait minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin üzerindeki bir konsantrasyonda ne kadar süre kalırsa bu organizma üzerinde o kadar etkili olmaktadır (30). Örneğin beta-laktam antibiyotikleri, bakteriyel eradikasyon üzerinde zamana bağlı bir etki gösterir. Uzun süreli infüzyonlar, beta-laktam antibiyotikler için tanımlanan FD etkinlik hedefine kısa süreli infüzyonlardan daha etkili bir şekilde ulaşır. Bu nedenle, uzun süreli infüzyon

uygulama stratejisi, özellikle patojenler daha yüksek MİK değeri gösterdiğinde, mikrobiyolojik ve klinik iyileşmeyi olumlu yönde etkileyebilir. İntravenöz beta-laktam antibiyotikleri için uzun süreli infüzyon uygulama stratejileri, sürekli bir infüzyonu (tüm dozlama aralığı boyunca) veya uzatılmış bir infüzyonu (2 ila 4 saatin üzerinde) içerebilir. Kritik hastalarda daha yüksek MİK'lere sahip enfekte edici mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda sürekli infüzyon %100 $fT > MİK$ 'i korumak için alternatif bir strateji sağlar (31).

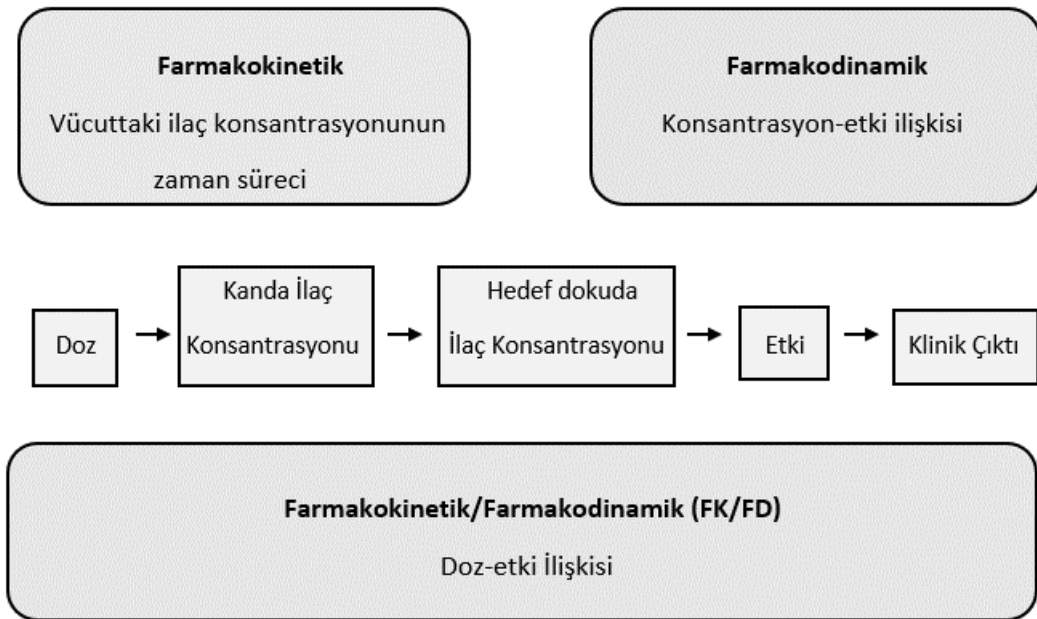
Konsantrasyon bağımlı antimikrobiyal aktivite gösteren ilaçlar ise tek seferde ne kadar yüksek konsantrasyonda verilirse mikroorganizma üzerinde bakteriyel eradikasyonu o kadar yüksek olmaktadır. İlaç konsantrasyonu azaldıkça bakterisidal aktivite hızı düşecektir. İlacın daha yüksek dozları, yalnızca bakterilerin azalma oranını değil, aynı zamanda ilacın bakterisidal konsantrasyonlara maruz kalma süresinin uzunluğunu da artıracaktır (30). Konsantrasyona bağlı aktivite gösteren ilaçların toksik olmayan maksimum dozunun kullanılmasının, enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların temizlenmesini hızlandırması ve ciddi sepsis ve septik şokta mortalitenin azalmasına katkıda bulunması kritik hastalar için oldukça önemlidir (31).

2.4. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Nedir?

FK, esasen ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımının incelenmesidir; yani vücudun ilacı nasıl etkilediği durumunun araştırılması da denebilir (32). Kısaca bahsetmek gerekirse absorpsiyon, ilacın uygulama yerinden genel dolaşıma taşınması olarak tanımlanmaktadır (33). Dağılım, metabolize edilmemiş bir ilacın kanda ve vücut dokularında hareket ederken dağıtılmasıdır. Bir ilacın etkinliği veya toksisitesi, belirli dokulardaki dağılımına bağlıdır (34). Bir ilaç farmakolojik hedefine ulaşmalı ve etkisi artık gerekli olmadığında elimine edilmelidir. Bazı ilaçlar bozulmadan insan vücudundan atılır; ancak çoğu ilacın idrar veya safra ile atılımını kolaylaştırmak için kimyasal modifikasyon yoluyla suda çözünür hale getirilmesi gerekir. Bu modifikasyon süreçlerine ilaç metabolizması denir (35). Metabolizma diğer adıyla biyotransformasyon, faz I (modifikasyon), faz II (konjugasyon) ve bazı durumlarda faz III (ilave modifikasyon ve boşaltım) olarak kategorize edilen mekanizmalarla meydana gelir (36). İlaç eliminasyonu ise, uygulanan bir ilacın vücuttan uzaklaştırılması işlemlerinin toplamıdır (37). Vücutta birçok metabolizma ve boşaltım yeri olmasına rağmen, metabolizmanın asıl yapıldığı yer karaciğerken boşaltımla görevli olan organ ise böbrektir. Her iki organdaki

herhangi bir önemli işlev kaybı, ilacın veya metabolitlerinin toksik konsantrasyonlarda birikmesine neden olabilir (37). Bu gibi durumlarda ilaçların vücuda vereceği muhtemel zarar nedeniyle doz ayarlarının yapılması son derece önemlidir. İlaç dozlarının hastalara uygun olarak ayarlanması konusunda klinik eczacıların olumlu katkıları olacağı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (38, 39). Bir ilacın moleküler, biyokimyasal ve fizyolojik düzeydeki etkilerinin veya aktivitelerinin incelenmesi farmakodinamik olarak bilinir. Yunanca "ilaç" anlamına gelen "pharmakon" ve "güç" anlamına gelen "dynamikos" kelimelerinden türemiştir (40). Kritik hastalardaki birçok patofizyolojik değişikliğin hem kanda hem de dokularda antimikrobiyal ilaçların konsantrasyonları üzerindeki etkisini anlayabilmek için FK ve FD süreçleri iyi bilmek oldukça önemlidir.

FK ve FD arasındaki ilişki Şekil 2.2’de verilmiştir (41).



Şekil 2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Arasındaki İlişki

Bazı önemli FK ve FD terimlerin tanımları Tablo 2.2’de verilmiştir (42).

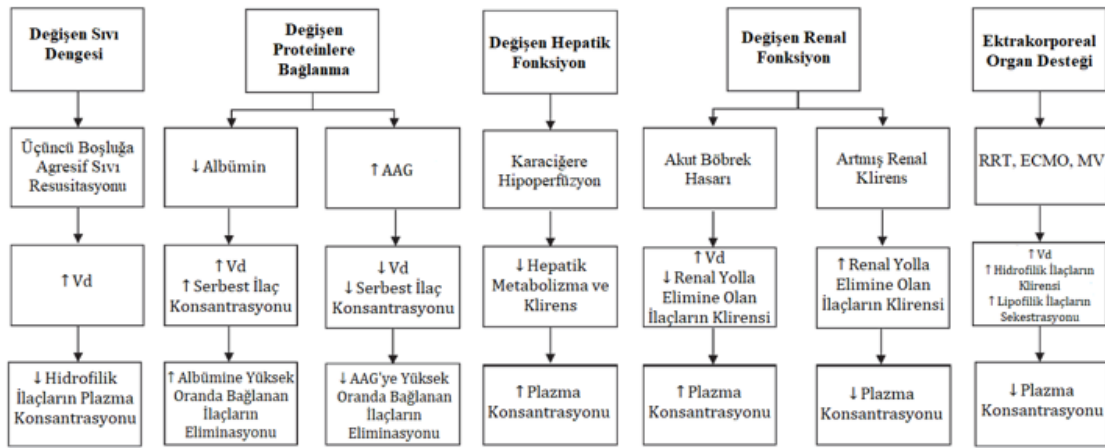
Tablo 2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik terimlerin tanımları

Dağılım hacmi (V_d)	İlacın dokular ve plazma arasındaki dağılımı dengedeysen vücutta bulunan dozun plazma konsantrasyonuna oranı olarak hesaplanır.
Klirens (CL)	Birim zamanda ilaçtan tamamen temizlenen kan, serum veya plazma hacmini temsil eder.
Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$)	İlacın konsantrasyonunun %50'ye düşmesi için geçen süre olarak tanımlanır.
Çukur serum konsantrasyonu (C_{min})	Bir dozlama periyodu sırasında minimum serum ilaç konsantrasyonudur.
Maksimum serum konsantrasyonu (C_{max})	Tek bir dozla elde edilen pik serum ilaç konsantrasyonudur.
Eğri altında kalan alan (EAA)	Serum konsantrasyon eğrisi altında kalan alan olarak tanımlanır.
Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)	Bir gece inkübasyonundan sonra bir mikroorganizmanın görünür büyümesini inhibe edecek en düşük antimikrobiyal konsantrasyonu olarak tanımlanır.
$fT > MİK$	Bir ilacın serum konsantrasyonunun bir dozlama periyodu sırasında MİK'in üzerinde kaldığı süre.
$C_{max}/MİK$	Antibakteriyel C_{max} 'ın MİK'e oranı.
EAA/MİK	Bir dozlama aralığı sırasında EAA'nın MİK'ye oranı.

2.5. Kritik Hastalarda Meydana Gelen Farmakokinetik Değişimler

Kritik durumda olan hastalar, YBÜ'de kaldıkları süre boyunca çoğu zaman birçok mekanik müdahaleye, vücut kompozisyonlarındaki değişimlere ve organ fonksiyonlarındaki değişikliklere katlanmak zorunda kalırlar. YBÜ hastaları çok çeşitli deneyimlerden geçtikleri için FK profillerinin nasıl gelişeceğini doğru bir şekilde tahmin etmek zor olabilir. Dikkate alınması gereken FK hususlar, travma, yanık, tıbbi, cerrahi ve kardiyotorasik dahil olmak üzere gerçekleştirilen ameliyatın türüne bağlı olarak büyük ölçüde değişir (43). Bu tür işlemler sonrası FK profilinde meydana gelen değişimler hastalara uygulanan tedavilerin etkinliğini de değiştirebilir. Bir ilacın farmakolojik etkisi,

hedef dokuda bulunan serbest konsantrasyonu ve son organ duyarlılığı ile belirlenir. Etki yerinde oluşan serbest konsantrasyon, ilacın emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu ve atılımı gibi süreçler tarafından belirlenir (44). Kritik hastalar, ilaçların farmakokinetiğini etkileyen önemli fizyolojik değişikliklere uğramaktadır. Bu değişiklikler farklı FK süreçleri etkilemektedir. Kritik hastalardaki patofizyolojik değişiklikler antimikrobiyal maruziyeti etkileyebilir; bu nedenle, sepsis ve septik şoku olan kritik hastalarda FK/FD değişikliklerle ilişkili faktörleri belirlemek ve dikkate almak gereklidir (45). Septik hastalarda gelişen fizyolojik değişiklikler, enfeksiyonun tedavisinde kullanılan antimikrobiyallerin FK'inde dinamik değişikliklere neden olabilir. Kritik hastalarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve antimikrobiyal farmakokinetiği üzerindeki etkileri Şekil 2.3'te verilmiştir (46).



Kısaltmalar: AAG, α 1-asit glikoprotein; ECMO, ektrakorporeal membran oksijenasyonu; MV, mekanik ventilasyon; RRT, renal replasman tedavisi; V_d , dağılım hacmi.

Şekil 2.3. Kritik hastalarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve antimikrobiyal farmakokinetiği üzerindeki etkileri

Kritik hastalarda ortaya çıkan hipotansiyonu tedavi etmek amacıyla interstisyel hacmi önemli ölçüde artıran büyük hacimlerde resüsitasyon sıvıları vermek oldukça sık yapılan bir uygulamadır. Yüklenen bu sıvı nedeniyle hidrofilik ilaçların dağılım hacmi (V_d) artar bu nedenle daha düşük plazma ve doku antimikrobiyal konsantrasyonlarına

neden olabilir (47). Lipofilik ilaçlar ise normal durumlarda bile yüksek V_d 'ye sahip olduğundan değişen sıvı hacminden hidrofilik ilaçlar kadar etkilenmez. Yani kritik hastalarda hastalık nedeni veya uygulanan tedavi kaynaklı antibiyotiklerin hidrofilik ve lipofilik olmasına bağlı olarak V_d ve CL'inde değişiklikler ortaya çıkabilir (41).

Antibiyotiklerin lipofilisitesine göre kritik hastalarda meydana gelen FK değişimler Tablo 2.3'te verilmiştir (41, 48).

Tablo 2.3. Antibiyotiklerin Lipofilisitesine Göre Kritik Hastalarda Meydana Gelen Farmakokinetik Değişimler

Lipofilisite		
Popülasyon	Hidrofilik Antibiyotikler	Lipofilik Antibiyotikler
Genel farmakokinetik	- V_d düşük	- V_d yüksek
	- İtrah büyük oranda renal yoldan	- İtrah büyük oranda hepatik yoldan
	- Düşük intraselüler penetrasyon	- Yüksek intraselüler penetrasyon
Kritik hastalarda değişen farmakokinetik	- Artmış V_d	- V_d önemli ölçüde değişmemiş
	- Klirens renal fonksiyona bağlı azalmış/artmış	- Klirens hepatik fonksiyona bağlı azalmış/artmış
	- Azalmış interstisyel penetrasyon	- Değişmemiş interstisyel penetrasyon
İlaçlar	- Beta laktamlar	- Fluorokinolonlar
	- Aminoglikozitler	- Makrolitler
	- Glikopeptitler	- Linkozamidler
	- Linezolid	- Tigesiklin
	- Kolistin	- Tetrasiklinler

Kritik hastalarda gerek sepsis varlığı nedeniyle gerekse hastalara uygulanan tedaviler nedeniyle meydana gelen FK değişimler sonucu ilaçların subterapötik düzeylere yani düşük kan konsantrasyonlarına veya supratherapötik düzeylere yani yüksek kan konsantrasyonlarına neden olabilir. Örneğin renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda ilaçlar atılamadığı için supratherapötik düzeylere çıkabilir aksine renal fonksiyonları normal olan hastalarda ise uygulanan sıvı tedavisi nedeniyle ilaçların V_d 'i arttığı için ilaç vücudu daha çabuk terk edeceğinden subterapötik düzeylerde kalabilir (49). Kritik hastalarda meydana gelen FK değişimler ve potansiyel klinik etkileri Tablo 2.4'te verilmiştir (50).

Tablo 2.4. Kritik Hastalarda Farmakokinetik Değişimler ve Potansiyel Klinik Etkileri

Farmakokinetik süreç	Sepsis durumunda değişim	Potansiyel klinik etkisi
Absorpsiyon	- Çoğu uygulama yolu için azalır	- Enteral olarak uygulanan tüm ilaçlarda subterapötik etki potansiyeli
Dağılım	- Lipofilik ilaçlar için azalır - Hidrofilik ilaçlar için artar - Hipoalbüminemi durumunda asidik proteine bağlanan ilaçların serbest ilaç konsantrasyonu artar	- Lipofilik antimikrobiyal ajanlarda supratherapötik etki potansiyeli - Hidrofilik antimikrobiyal ajanlarda subterapötik etki potansiyeli - Hipoalbüminemide proteine bağlanmada azalma olması nedeniyle proteinlere yüksek oranda bağlanan antimikrobiyal ajanlarda subterapötik etki potansiyeli
Metabolizma	- Genellikle azalır	- Toksikite riski ve klinik etki artar
Eliminasyon	- Genellikle azalır	- Toksikite riski ve klinik etki artar

Hastalarda meydana gelebilecek bu değişiklikler nedeniyle antimikrobiyal ilaçların doku konsantrasyonlarının yeterli düzeylerde olup olmadığı görebilmek adına bu ilaçların izleminin yapılması gerekebilir.

2.6. Terapötik İlaç İzlemi ve Önemi

Terapötik ilaç izlemi (TDM) genellikle, uygun tıbbi yorumlama ile ilaç reçete prosedürlerini doğrudan etkileyecek bir kimyasal parametrenin klinik laboratuvar ölçümü olarak tanımlanır. Ayrıca hedeflenen bir terapötik aralıkta plazma veya kan ilaç konsantrasyonlarını koruyarak ilaç dozajının bireyselleştirilmesini ifade eder (51). Eczacılık, FK ve FD bilgilerini birleştiren TDM, çeşitli klinik ortamlarda belirli bir ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirilmesini sağlar. TDM'nin yapılma nedenleri arasında; ilaç toksisitesinden kaçınmak, tedaviye cevapta oluşan eksiklik durumlarında ilacın subterapötik konsantrasyonda olup olmadığını kontrol etmek, optimum terapötik etkinliğe ulaşmak için yeterli antimikrobiyal konsantrasyonlara ulaşıldığından emin olmak, tedavi rejimi ile uyumu değerlendirilmek, doz rejimindeki değişiklikler sonrası tedaviyi değerlendirmek, ilaç etkileşimlerini tespit etmek ve izlemek ve bireyselleştirilmiş dozlamayı sağlamak gibi durumlar bulunmaktadır (52, 53).

2.7. Antimikrobiyal İlaçların Terapötik İlaç İzlemi ile Takibi

Özellikle kritik hasta gibi değişken FK'i olan hasta popülasyonlarında antimikrobiyal ilaçların dozlamasını daha güvenilir yapabilmek için TDM yapılması önerilmektedir. Kritik hastalarda aminoglikozidler, beta-laktam antibiyotikleri, linezolid, teikoplanin, vankomisin ve vorikonazol için rutin TDM yapılması önerilmektedir (45). Bu ilaçlar vücutta supratherapötik düzeylerde kalması ile toksisiteye ve tedavi maliyetlerinin artmasına yol açabilmektedir. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurulduğunda, terapötik başarısızlık, bakteriyel direnç ve toksisitenin önlenmesi için sepsis hastalarda antimikrobiyal ilaçlarla tedavinin optimizasyonunun sağlanması için terapötik izleminin yapılması gerekmektedir.

Antimikrobiyal TDM için FK örnekleme, geleneksel olarak her dozlama aralığının sonunda bir çukur numune (dozlama aralığında minimum konsantrasyon, C_{min}) elde etmek için gerçekleştirilir. C_{min} , ilaç klirensi hakkında bazı bilgiler sağlarken, V_d 'nin belirlenmesi, dozlama aralığında ek bir örnek gerektirir. Eğri altında kalan alan (EAA) gibi türetilmiş FK parametrelerinin ve $fT > MIC$ gibi FK/FD hedeflerinin tarafsız ve kesin parametre tahmini için optimize edilmiş bir FK örnekleme programı önerilir (45).

2.8. Beta Laktam Grubu Antimikrobiyal İlaçlar ve Terapötik İlaç İzlemi

Beta laktam grubu antimikrobiyal ilaçlara penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar örnek olarak verilebilir. Beta laktam antibiyotikler, geniş aktivite spektrumları ve yüksek tolere edilebilirlikleri nedeniyle kritik hastalarda kullanılan en yaygın antibiyotik sınıfıdır (54). Bu gruptaki ilaçlar zaman bağımlı antimikrobiyal etki gösteren şiddetli sepsis ve septik şokun tedavisinde oldukça sık kullanılan geniş spektrumlu hidrofilik ilaçlardır (55). Beta laktam antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerini ifade eden en uygun FK/FD parametre $fT > MİK$ 'dir yani serbest ilaç konsantrasyonunun $MİK$ 'i aşma süresi olarak tanımlanır (56). İn vitro ve hayvan in vivo verileri, serbest antibiyotik konsantrasyonunun $MİK$ 'in üzerinde tutulması gereken sürenin %40 ila %70 arasında bir FD hedefi destekler (57). Bu hedef kritik hastalarda artan antimikrobiyal direnç (58) ve azalmış doku penetrasyon durumu (59) nedeniyle tedavi başarısızlığına yol açabileceği için çok daha yüksek seviyelere çekilmelidir.

Son zamanlarda araştırmacılar tarafından en yaygın şekilde benimsenen beta laktam FK/FD indeksleri %100 $fT > MİK$ ve %100 $fT > 4 \times MİK$ 'dir; bu, bazen ulaşılması daha zor olsa da kritik hastalar için dikkate alınması gereken iyi bir hedeftir (60). Bunun gibi yüksek FD hedeflere ulaşmak için beta laktam antibiyotiklerinin uzatılmış veya sürekli infüzyon olarak verilmesi gerekmektedir (61). Fakat bu durumlarda da beta laktam antibiyotiklerinin stabilitesinin korunması için dikkat edilmesi gereken önlemler alınmalıdır. Beta-laktamların stabilitesi, ilacı sulandırmak için kullanılan intravenöz sıvının tipinden, nihai çözeltinin konsantrasyonundan ve saklama sıcaklığından etkilenebilir.

2.9. Karbapenem Grubu Antimikrobiyal İlaçlar ve Terapötik İlaç İzlemi

Karbapenem grubu antibiyotikler diğer beta laktamlara kıyasla daha geniş spektruma sahip olup Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerobik organizmalara karşı oldukça yüksek etkinlik gösteren antimikrobiyal ilaç grubudur (62). Karbapenemler, Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) üreten ajanların en aktif sınıfıdır ve GSBL üreten suşlar karbapenemlere duyarlıdır (63). Ağır enfeksiyon geçiren hastalarda veya dirençli bakteri varlığından şüphelenildiğinde genellikle "son çare ajanlar" veya "son çare antibiyotikler" olarak kullanılırlar (64). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*, Dünya Sağlık Örgütü tarafından

listelenen ve yeni tedavilere kritik ihtiyaç duyan organizmalar arasındadır (65). Yapılan birkaç çalışma, karbapenemlere karşı direncin tüm dünyada arttığını açıkça göstermektedir (66, 67). Yine çoklu ilaca dirençli organizmaların neden olduğu enfeksiyonların yönetimini iyileştirmek için klinik uygulamada yaygın olarak yapılan müdahale, karbapenemleri sürekli infüzyon olarak uygulayarak maruziyetini en üst düzeye çıkarmaktır (68).

İmipenem ve meropenem etki spektrumu açısından birbirine benzerdir. İmipenemin aksine meropenem, insan renal dehidropeptidaz I'e karşı stabildir, dolayısıyla silastatin olmadan uygulanabilir (69). Ertapenem ise meropenem ve imipeneme kıyasla daha dar spektruma sahiptir. Örneğin *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve gram (+) bakterilere karşı diğer karbapenemlerden daha az aktiftir. Tüm karbapenem grubu ilaçlar renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarı gerektirmektedir.

2.10. Meropenemin Genel Özellikleri

Meropenem, toksisitesi düşük ve etki spektrumu geniş olan karbapenem sınıfı bir beta laktam antibiyotikidir. Birçok organizmayı kapsayan bu antimikrobiyal, hastanede yatan hastalarda şiddetli ve nazokomiyal enfeksiyonların tedavisi için geniş çapta reçete edilmektedir (60). Meropenem intravenöz olarak infüzyon veya bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır. Meropenemin penetrasyonu çeşitli dokularda ve vücut sıvılarında incelenmiştir ve önemli ölçüde iyi penetrasyona sahip olduğu görülmüştür; çoğu durumda, klinik olarak etkili olabilecek muhtemel seviyelere ulaşabilir (70).

Etki mekanizması; penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) birkaçına bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder, bu da bakteri hücre duvarlarında peptidoglikan sentezinin son transpeptidasyon adımını inhibe eder, böylece hücre duvarı biyosentezini inhibe eder (71).

Endikasyonları arasında kan enfeksiyonları, kistik fibrozis, diyabetik ayak enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, bakteriyel menenjit, yüksek riskli kanser hastalarında görülen nötropenik ateş, osteomyelit, toplum ve hastane kaynaklı pnömoni, sepsis ve septik şok sendromu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve idrar yolları enfeksiyonları yer almaktadır (71).

Meropenem 8 saat arayla alınan 1'er gram intravenöz dozlar halinde kullanımının yanı sıra menenjit ve kistik fibrozis endikasyonlarında 8 saat arayla alınan 2'şer gram intravenöz dozlar halinde kullanımı da mevcuttur (72).

Kontrendikasyonları arasında ise meropeneme ve aynı sınıftaki diğer ilaçlara veya formülasyonun herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık durumu ve beta-laktamlara karşı anafilaktik reaksiyonlar yaşayan hastalar yer almaktadır (71).

Meropeneme bağlı yan etkiler arasında *Clostridioides difficile* ilişkili diyare, bulantı ve kusma, konstipasyon, kaşıntı ve döküntü, baş ağrısı, nöbet, hipersensitivite reaksiyonu, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, oral kandidiyazis, hipotansiyon ve renal hasar sayılabilir (6).

Meropenem renal fonksiyon bozukluğu olan ve diyaliz veya RRT alan hastalarda doz ayarı gerektiren bir ilaçtır. Renal yetmezlik durumlarındaki doz ayarı Tablo 2.5'de verilmiştir (71).

Tablo 2.5. Meropenemin Renal Yetmezlik Durumlarında Doz Ayarı

Kreatinin klirensi (CrCL) (mL/dk)	3x1 g	3x2 g
50 < CrCL < 130	Doz ayarına gerek yok	Doz ayarına gerek yok
25 < CrCL ≤ 50	2x1 g	2x2 g
10 < CrCL ≤ 25	2x500 mg	2x1 g
CrCL < 10	1x500 mg	1x1 g
Hemodiyaliz, aralıklı (haftada üç kez)	1x500 mg	1x1 g
Periton diyalizi	1x500 mg	1x1 g
Sürekli renal replasman tedavisi (SRRT)	Standart infüzyon (30 dk): 1 g yükleme dozu sonrası 3x500 mg veya 3x1 g Devamlı infüzyon: 1 g yükleme dozu sonrası her 12 saatte bir 12 saat boyunca 1 g	

Meropenem ilaç-ilaç etkileşimleri açısından çok riskli bir ilaç değildir. Majör olarak etkileşime girebileceği kanıtlanmış olan tek ilaç valproik asittir (VPA). Meropenem, insan karaciğer sitozolünde VPA-glukuronidaz aktivitesini inhibe eder ve bu mekanizma yoluyla, VPA düzeylerini düşürebilir (73). Bu iki ilacın etkileşimi yapılmış birçok vaka takdimi ile kanıtlanmıştır (74, 75). VPA düzeylerinde düşme oranı diğer karbapenem grubu ilaçlarına göre meropenem ile eşzamanlı kullanıldığında daha sık görülmüştür (76). Bu etkileşim nedeniyle bu iki ilacın eşzamanlı kullanımları önerilmemektedir. Meropeneme alternatif antimikrobiyal ajanlar düşünülmelidir, ancak eşzamanlı kullanımları gerekliyse, VPA'ye ek antiepileptik ilaçlar düşünülmelidir.

2.10.1. Meropenemin Farmakokinetik Özellikleri

Meropenem parenteral olarak uygulandığından, absorpsiyon aşamasından kaçınılır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oral uygulama yoluyla hiçbir sistematik absorpsiyon göstermemiştir (77).

Meropenem; idrar yolları, periton sıvısı, kemik, safra, akciğer, bronşiyal mukoza, kas dokusu, kalp kapakçıkları ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil olmak üzere çoğu dokuya ve vücut sıvısına penetre olabilir (78).

Meropenemin dağılım hacmi, yenidoğanlar ve 3 aylıktan küçük bebekler için ~0.47 L/kg (79); çocuklar için 0.3-0.4 L/kg (80) ve yetişkinlerde 15-20 L/kg hatta kritik hastalarda 35 L/kg'a kadar artabilir (81).

Meropenem proteinlere %2 oranında bağlanır (82). Bu nedenle kritik hastalarda oluşabilecek hipoalbuminemi durumlarından az oranda etkilenmektedir.

Meropenem hepatik yolla beta-laktam bağının açık beta-laktam formuna hidrolizi aracılığıyla metabolize olur (83).

Safra, akciğer ve kas dışında infüzyondan yaklaşık 1 saat sonra; BOS'da ise 2 ila 3 saatte pik seviyesine ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan doza bağlı doğrusal olarak artar (84).

Meropenemim itrahi esas olarak böbrekler aracılığıyla idrar (%98) ile gerçekleşir. İhmal edilebilir miktarlarda ise feçes (%2) ile de atılır (77).

3. MATERYAL VE METOT

Bu prospektif çalışmada, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’de yatan ve meropenem tedavisi alan hastalarda yapılan analizler sonucunda meropenem C_{min} düzeyi Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) hazır kit kullanılarak ölçülmüş ve bu düzeylere etki eden çeşitli faktörler ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 09.05.2022-09.03.2023 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’ne yatışı yapılan ve herhangi bir enfeksiyon hastalıkları nedeniyle en az 48 saat boyunca intravenöz meropenem tedavisi alan,
- 18 yaş ve üzeri olan,
- Çalışma esnasında herhangi bir klinik araştırmaya dahil edilmeyen,
- Kendisinden veya yakınından yazılı onam formu (EK-1) alınan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Meropenem kullanmıyor olmak
- Hasta onam formunu imzalamamak

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Çalışma sürecinde hasta veya hasta yakınının rızasıyla çalışmadan ayrılmak istemek
- Numune alınmasına rağmen numunenin hemoliz olduğu tespit edilen hastalar

Örneklem büyüklüğü interaktif web uygulaması üzerinden güç analizi seçilerek gerçekleştirilmiştir (85). Değişken tipi; nicel değişken, örneklem sayısı; tek örneklem/grup ve test tipi; tek örneklem t-testi olarak seçilmiş ve güç analizi yapılmıştır. I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05; testin gücü (1-beta) 0.90; etki büyüklüğü 0.80 ve alternatif hipotez (H_1) iki yönlü iken bu test kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü 19 olarak tespit edilmiştir.

Çalışma sürecine dahil edilen hastalara ait demografik veriler, laboratuvar sonuçları, hastaların yatışı boyunca kullandığı bütün ilaçlar, APACHE II, GKS, SOFA,

ilacın infüzyon stratejisi ve süresi, enfeksiyonun kaynağı, rutinde bakılmış olan biyokimya, hematoloji, hormon ve seroloji paneli, mekanik ventilasyon durumu, hastanın ilacı aldığı süre boyunca vitalleri, hasta dosyaları ve hasta ile hekiminden sözlü iletişim yoluyla elde edilen veriler klinik eczacı tarafından veri toplama formuna (EK-2) kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir. APACHE II skoru için YBÜ'ne yatışın ilk gününe ait değer kullanılmıştır. SOFA skoru için YBÜ'ne yatışın ilk gününe, meropenem tedavisinin ilk günü, üçüncü günü ve son gününe ait değerler kullanılmıştır. GKS değeri için hastanın yatışı boyunca tüm günlere ait değerler kaydedilmiştir.

Hastalara ait tüm laboratuvar verileri (biyokimya, hemogram, hormon ve seroloji) hastanın meropenem tedavisinin ilk günü, üçüncü günü ve son günü olmak üzere 3 farklı değer alınarak kaydedilmiştir.

Hastaya meropenem tedavisi başladıktan sonra ilacın dozları, uygulama süresi, uygulama tarihi, saati ve uygulanma durumu gibi bilgiler kaydedilmiştir.

Hastanın meropenem tedavisi aldığı süre boyunca kan basınçları, nabızları, vücut sıcaklığı, oksijen saturasyon değerleri, günlük sıvı dengesi ve mekanik ventilasyon durumu düzenli olarak kaydedilmiştir. Aynı zamanda yine meropenem tedavisi aldığı süre boyunca hastanın aldığı tüm ilaçlar ve dozları da kaydedilmiştir.

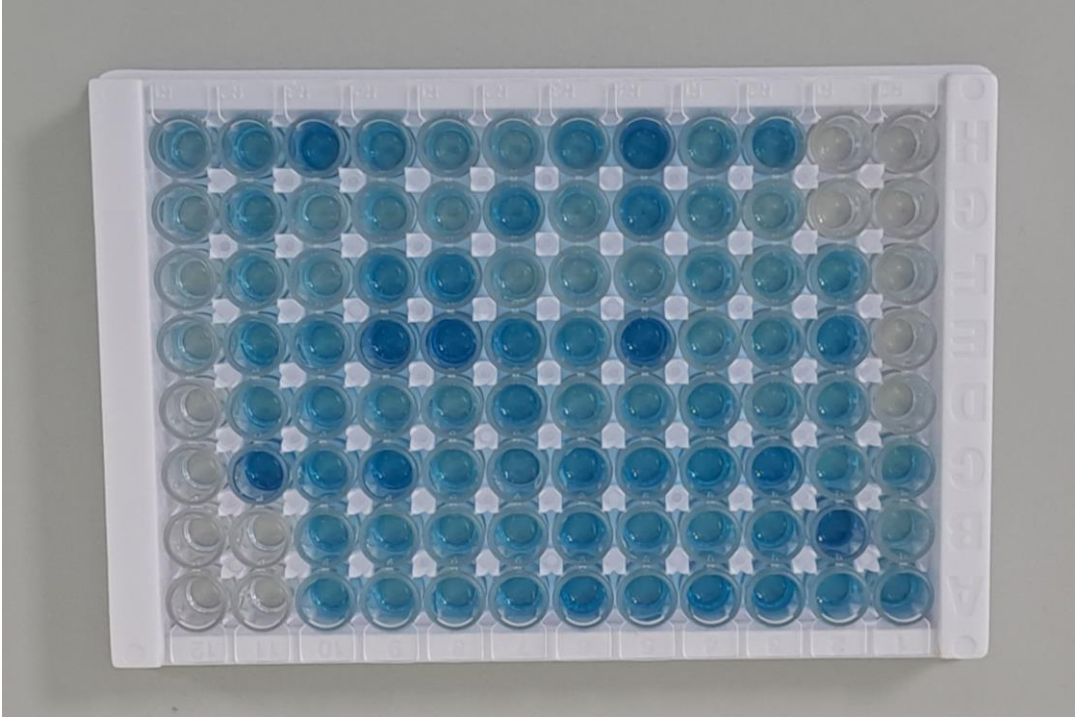
Onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastadan meropenem tedavisinin 3. gününde ilaç uygulamasından yaklaşık 30 dakika önce 1 tüp (5 ml) kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri hemen 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Analizler ELISA hazır kit kullanılarak Erciyes Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Deneyler sonrası sonuçları okumak için BioTek Synergy HTX Multimode Reader cihazı kullanılmıştır.

Kan numunelerinin ELISA kitine ekim düzeni Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6. Numunelerin ELISA Kitlerine Ekim Düzeni

KUYUCUK NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	KÖR	6	7	22	23	38	31	30	15	14	8000 pg/mL	5000 pg/mL
B	12.35 pg/mL	5	8	21	24	37	32	29	16	13	10.000 pg/mL	2500 pg/mL
C	37.04 pg/mL	4	9	20	25	36	33	28	17	12	1	1000 pg/mL
D	111.11 pg/mL	3	10	19	26	35	34	27	18	11	2	333.33 pg/mL
E	333.33 pg/mL	2	11	18	27	34	35	26	19	10	3	111.11 pg/mL
F	1000 pg/mL	1	12	17	28	33	36	25	20	9	4	37.04 pg/mL
G	2500 pg/mL	10.000 pg/mL	13	16	29	32	37	24	21	8	5	12.35 pg/mL
H	5000 pg/mL	8000 pg/mL	14	15	30	31	38	23	22	7	6	KÖR

Analizlerin yapıldığı esnada ELISA kitlerine ait görseller Şekil 2.4 ve 2.5’de verilmiştir.

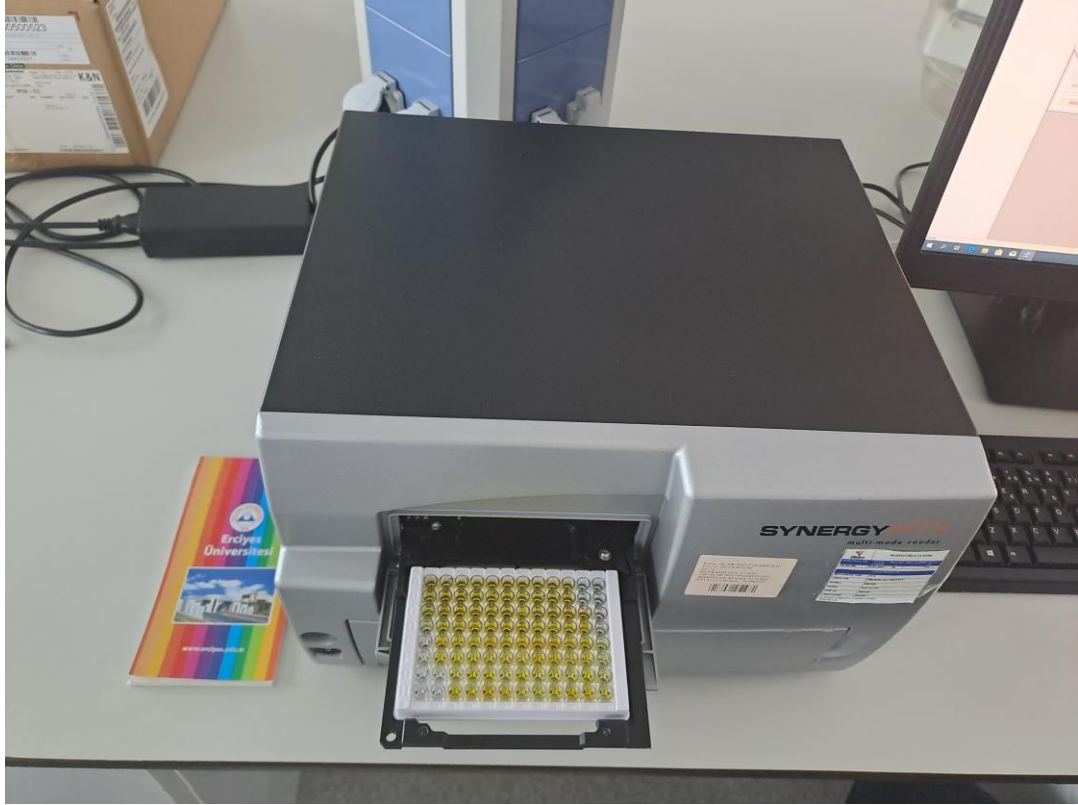


Şekil 2.4. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle mavi renge dönen ELISA kiti



Şekil 2.5. Stop solüsyonunun eklenmesiyle sarı renge dönen ELISA kiti

Analizler sonrası deney sonuçlarını okuyabilmek için kitlerin okuyucu cihaza yerleştirildiği görsel Şekil 2.6’da verilmiştir.



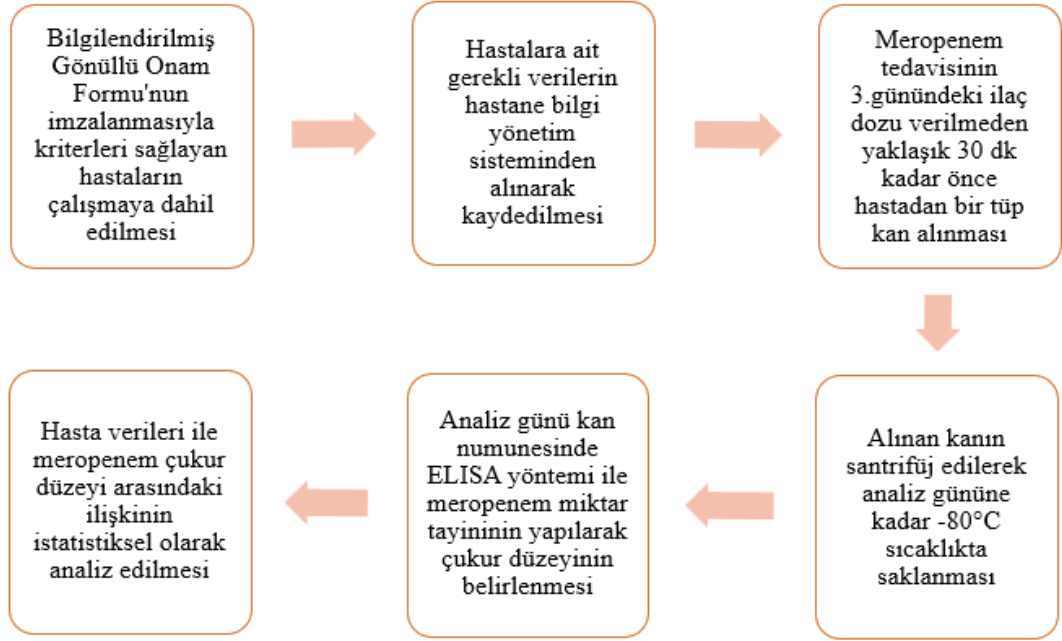
Şekil 2.6. BioTek Synergy HTX Multimode Reader cihazı

Absorbans değerlerine karşılık gelen meropenem C_{min} düzeyleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\log Y = -0.82 \times X + 2.84 \quad R^2 = 0.94$$

Hesaplama işlemi sonucu çıkan değerler seyreltme faktörü ile çarpılıp daha sonra pg/mL olan değer mg/L’ye çevrilmiştir.

Çalışmanın akış şeması Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7. Çalışma Akış Şeması

İstatistiksel analiz Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket (Statistical Package for the Social Sciences-SPSS, IBM corp., ABD) versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca [25. persentil – 75. persentil] şeklinde ve kategorik veri ise sayı (yüzde) şeklinde özetlenmiştir. Normal dağılım gösteren iki sürekli verinin ortalamalarının kıyaslanmasında bağımsız örneklem t testi, 2’den fazla sürekli verinin kıyaslanmasında ise tek yönlü varyans analizi (one way analysis of variance - ANOVA) testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen iki sürekli verinin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi, 2’den fazla sürekli verinin kıyaslanmasında Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Meropenem tedavisi öncesi ve sonrası normal dağılım gösteren sürekli verinin kıyaslanmasında eşleştirilmiş örneklem t testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen sürekli verinin kıyaslanmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İki sürekli veri arasındaki korelasyonun incelenmesinde normal dağılım göstermeleri durumunda Pearson’un korelasyon testi kullanılmışken normal dağılım göstermemeleri halinde ise Spearman’ın korelasyon testi kullanılmıştır. Önem derecesinin 0.05’ten küçük olması halinde istatistiksel testin sonucu anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli etik kurul onayı Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 02.03.2022 tarihinde 2022/16 numaralı karar ile alınmıştır (EK-3).

4. BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta toplam 54 hasta dahil edilmiş olup bunlardan 16'sı kan numunesi alınmadan önce hastanın eksitus olması, taburcu olması, başka servise devredilmesi veya alınan numunenin hemoliz olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 38 hastanın 26'sını (%68.42) erkekler, 12'sini (%31.58) kadınlar oluşturmaktadır.

Çalışmadaki tüm hastalar değerlendirildiğinde yaşlarının ortalama değeri 66.68 ve standart sapması 16.27 olarak tespit edilmiştir.

Hastaların sahip olduğu komorbidite sayısının ortalaması 4.47 ve standart sapması 2.82 olarak bulunmuştur.

Hastaların yatışlarına ait yoğun bakım skorlamalarına ilişkin değerler sırasıyla yatış toplam GKS değerinin medyanı 7.00 ve çeyrekler arası açıklığı (CAA) 3.00-11.50; yatış toplam APACHE II değerinin ortalama değeri 22.53 ve standart sapması 8.10 iken yatış toplam SOFA değerinin ortalama değeri 8.03 ve standart sapması 3.63 olarak tespit edilmiştir.

Hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin gün olarak medyan değeri 26.50 ve CAA 13.00-58.50 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda mortalite oranı %81.58 olarak saptanmış olup başlıca ölüm nedeni ise kardiyak arrest olarak tespit edilmiştir.

Hastalara ait karakteristikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastalara Ait Karakteristikler

Karakteristik	
Hasta sayısı (n, %)	38 (100.0)
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	26 (68.42)
Kadın	12 (31.58)
Yaş, yıl (ortalama $\pm$ standart sapma)	66.68 $\pm$ 16.27
Boy, cm (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	173.50 [166.50 – 175.75]
Vücut ağırlığı, kg (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	80.00 [70.00 – 80.00]
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²) (ortalama $\pm$ standart sapma)	26.17 $\pm$ 4.05
Komorbidite sayısı (ortalama $\pm$ standart sapma)	4.47 $\pm$ 2.82
Yatış süresi, gün (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	26.50 [13.00 – 58.50]
Meropenem tedavi süresi, gün (ortalama $\pm$ standart sapma)	9.74 $\pm$ 4.79
Operasyon durumu, (n, %)	15 (39.47)
Yatış anında mekanik ventilasyon durumu (n, %)	27 (71.05)
Yatış toplam GKS (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	7.00 [3.00 – 11.50]
Yatış toplam APACHE II skoru (ortalama $\pm$ standart sapma)	22.53 $\pm$ 8.10
Yatış SOFA skoru (ortalama $\pm$ standart sapma)	8.03 $\pm$ 3.63
Geliş şekli (n, %)	
Acil	23 (60.53)
Devir	9 (23.68)
Nakil	6 (15.79)
Çıkış şekli, (n, %)	
Mortalite	31 (81.58)
Nakil	6 (15.79)
Taburcu	1 (2.63)

Otuz sekiz hastada toplam 51 yatış tanısı saptanmıştır. Hastaların yatış tanıları ve bunlara ait Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması-10 (ICD-10) kodları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Yatış Tanıları ve ICD-10 Kodları

ICD-10 Kodu	Tanı	n (%)
T02.9	Birden fazla kırıklar, tanımlanmamış	6 (15.79)
I46	Kardiyak arrest	5 (13.16)
I60	Subaraknoid hemoraji	4 (10.53)
I63.9	Serebral enfarktüs, tanımlanmamış	3 (7.89)
R68	Genel semptomlar ve diğer belirtiler	3 (7.89)
V49.9	Trafik kazasında tanımlanmamış otomobilde bulunanların [herhangi biri] yaralanması	3 (7.89)
J15.9	Pnömoni, diğer aerobik gram-negatif bakterilere bağlı	2 (5.26)
J44.1	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akut alevlenmelerle, tanımlanmamış	2 (5.26)
S06.5	Travmatik subdural kanama	2 (5.26)
W80	Solunum yolunu tıkamaya neden olan maddelerin inhalasyon ve yutulması	2 (5.26)

Otuz sekiz hastada toplam 177 adet komorbidite saptanmıştır. Hastaların komorbiditeleri ve bunlara ait ICD-10 kodları Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Komorbiditeleri ve ICD-10 Kodları

ICD-10 Kodu	Tanı	n (%)
I10	Esansiyel (primer) hipertansiyon	21 (55.26)
I25.1	Aterosklerotik kalp hastalığı	17 (44.74)
E78.5	Hiperlipidemi, tanımlanmamış	14 (36.84)
E11	İnsülin-bağımlı olmayan diyabetes mellitus	14 (36.84)
J44.9	KOAH, tanımlanmamış	9 (23.68)
-	Komorbiditesi olmayan	8 (21.05)
I25	Kronik iskemik kalp hastalığı	6 (15.79)
I48	Atrial fibrilasyon ve flutter	5 (13.16)
G30	Alzheimer hastalığı	5 (13.16)
I20	Angina pectoris	5 (13.16)
N40	Benign prostat hiperplazisi	5 (13.16)
G63.2	Diyabetik polinöropati	5 (13.16)
G40	Epilepsi	5 (13.16)
I50.0	Konjestif kalp yetmezliği	5 (13.16)
N31.9	Mesaneinin nöromusküler disfonksiyonu, tanımlanmamış	5 (13.16)
N18	Kronik böbrek yetmezliği	4 (10.53)
J30.2	Mevsimsel alerjik rinit, diğer	4 (10.53)
I67.9	Serebrovasküler hastalık, tanımlanmamış	4 (10.53)
M81.0	Postmenopozal osteoporoz	3 (7.89)

Meropenem tedavisi süresince otuz sekiz hastadan toplam 91 adet kültür alınmıştır. En sık kültür alınan odakların sırasıyla solunum yolu sekresyonu, kan ve idrar olduğu görülmüştür. Solunum yolundan alınan kültür sonuçlarında en çok izole edilen mikroorganizma *Acinetobacter baumannii*; kanda *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* ve *Klebsiella pneumoniae* iken idrardan alınan kültür sonuçlarında en çok izole edilen mikroorganizma *Candida albicans* olarak tespit edilmiştir.

Hastalarda saptanan enfeksiyon odaklarının ve etken mikroorganizmaların dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastalarda Saptanmış Enfeksiyon Odakları ve Etken Mikroorganizmalar

Odak	Kültür sayısı, n	Mikroorganizma, (n, %)*
Solunum yolu sekresyonu	38	<i>Acinetobacter baumannii</i> (20, 52.63) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7, 18.42) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (3, 7.89) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (3, 7.89)
Kan	16	<i>Acinetobacter baumannii</i> (2, 12.50) <i>Enterococcus faecalis</i> (2, 12.50) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2, 12.50)
İdrar	13	<i>Candida albicans</i> (5, 38.46) <i>Escherichia coli</i> (4, 30.77) <i>Enterococcus faecium</i> (1, 7.69) <i>Enterococcus sp.</i> (1, 7.69) <i>Candida sp.</i> (1, 7.69) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1, 7.69)
Yara	11	<i>Acinetobacter baumannii</i> (5, 45.45) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2, 18.18) <i>Citrobacter koseri</i> (1, 9.09) <i>Enterococcus faecium</i> VRE (1, 9.09) <i>Escherichia coli</i> GSBL (1, 9.09) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1, 9.09)
Balgam	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2, 66.67) <i>Acinetobacter baumannii</i> (1, 33.33)
Beyin omurilik sıvısı	2	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1, 50.00) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1, 50.00)
Yok	8	
GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (extended-spectrum beta lactamase)		
VRE: Vankomisin-dirençli enterokok (vancomycin-resistant Enterococcus)		
*En sık izole edilen mikroorganizmaların ilk üçü verilmiştir.		

Meropenem tedavisi sırasında hastalardan alınmış 91 adet kültürden toplam 90 mikroorganizma üremiş olup en sık izole edilen mikroorganizmanın %32.22 oranla *Acinetobacter baumannii* olduğu saptanmıştır. Bu organizmanın meropeneme duyarlılık oranının %3.45 gibi düşük bir orana sahip olduğu bulunmuşken dirençlilik oranının ise %96.55 olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra en sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa* olarak saptanmış olup meropeneme duyarlılık oranı %60 olarak tespit edilmiştir.

Hastalardan meropenem tedavisi sırasında alınan kültür sonuçlarına göre en sık izole edilmiş ilk beş mikroorganizmanın meropenem duyarlılık oranları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastalarda En Sık İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Duyarlılık Oranları

Mikroorganizma	n, (%)	Duyarlılık
<i>Acinetobacter baumannii</i>	29 (32.22)	Duyarlı, 1 (3.45) Orta Derecede Duyarlı, 0 Dirençli, 28 (96.55)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (11.11)	Duyarlı, 6 (60.00) Orta Derecede Duyarlı, 1 (10.00) Dirençli, 3 (30.00)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (8.89)	Duyarlı, 5 (62.50) Orta Derecede Duyarlı, 0 Dirençli, 3 (37.50)
<i>Candida albicans</i>	6 (6.67)	Geçerli değil
<i>Escherichia coli</i>	5 (5.56)	Duyarlı, 5 (100.00) Orta Derecede Duyarlı, 0 Dirençli, 0

Meropenem tedavisi sırasında hastaya ait karakteristikler incelenmiştir. Meropenem tedavisinin birinci, üçüncü ve son gününe ait değerlerden;

- yoğun bakım skorlamalarından GKS ve SOFA değerleri,
- biyokimya parametrelerinden serum kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), albümin, sodyum ve potasyum değerleri,
- hematoloji parametrelerinden lökosit sayısı (WBC), eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin, hematokrit (HCT), ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve platelet (PLT) değerleri
- hormon parametrelerinden prokalsitonin (PCT) değeri
- seroloji parametrelerinden ise C-reaktif protein (CRP) değerleri verilmiştir.

Hastalara ait bu değerler Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Meropenem Tedavisinin Birinci, Üçüncü ve Son günü Hastalara Ait Yoğun Bakım Skorları ve Laboratuvar Değerleri

Karakteristik	Meropenem Tedavi Günleri		
	1. Gün	3. Gün	Son Gün
GKS, (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	7.00 [4.00 – 10.00]	7.00 [3.00 – 10.25]	7.00 [3.00 – 14.00]
SOFA, (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	8.00 [6.00 – 11.00]	7.50 [6.00 – 11.25]	9.00 [4.00 – 13.25]
Serum kreatinin düzeyi, (mg/dL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	1.05 [0.6 – 1.95]	1.15 [0.70 – 1.93]	1.10 [0.60 – 2.13]
ALT, (IU/L) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	30.50 [19.75 – 52.75]	29.50 [18.00 – 75.50]	24.50 [14.00 – 81.75]
AST, (IU/L) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	39.50 [28.50 – 113.00]	45.00 [28.25 – 86.25]	48.00 [30.75 – 97.25]
Albümin, (g/dL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	2.75 [2.40 – 3.05]	2.40 [2.28 – 2.70]	2.45 [2.20 – 2.70]
Serum sodyum (mmol/L) (ortalama $\pm$ standart sapma)	140.82 $\pm$ 8.36	142.11 $\pm$ 7.58	139.34 $\pm$ 6.40
Serum potasyum (mmol/L) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	3.93 [3.48 – 4.30]	3.69 [3.43 – 4.51]	3.66 [3.19 – 4.46]
WBC sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	11.92 [8.37 – 16.82]	9.81 [7.76 – 15.73]	10.39 [7.58 – 21.19]
Nötrofil sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	9.92 [6.31 – 15.77]	7.73 [6.16 – 15.57]	7.87 [4.67 – 16.78]
Eritrosit sayısı ($\times 10^6/\mu\text{L}$) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	3.39 [3.14 – 4.07]	3.30 [2.98 – 3.74]	3.18 [2.95 – 3.64]
Hemoglobin (g/dL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	9.80 [8.70 – 12.00]	9.30 [8.48 – 11.15]	9.30 [8.38 – 10.35]
Hematokrit (%) (ortalama $\pm$ standart sapma)	31.96 $\pm$ 5.38	30.10 $\pm$ 5.05	29.55 $\pm$ 4.84
MCV (fL) (ortalama $\pm$ standart sapma)	89.04 $\pm$ 5.45	88.83 $\pm$ 6.19	90.31 $\pm$ 7.10
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	209.00 [132.50 – 272.75]	202.00 [98.50 – 305.25]	185.50 [95.00 – 292.75]
Serum PCT (ng/mL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	1.08 [0.20 – 4.25]	0.84 [0.14 – 3.33]	2.79 [0.21 – 2.88]
Serum CRP (mg/dL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	13.90 [7.64 – 25.55]	14.15 [9.75 – 18.03]	12.00 [5.53 – 16.73]

Aynı zamanda meropenem tedavisinin üçüncü gününde hastalara ait kan hacmi, plazma hacmi, günlük sıvı balansı, sedasyon uygulanma durumu ve mekanik ventilasyon durumu verilmiştir. Kan ve plazma hacmi; hastanın kilosu, boyu, cinsiyeti ve HCT değerleri MDCALC uygulamasına girilerek hesaplanmıştır. Bu değerler Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Bazı Değerler

Karakteristik	Meropenem Tedavi
	Günleri
	3. Gün
Kan hacmi, (mL) (ortalama $\pm$ standart sapma)	4850.00 $\pm$ 580.19
Plazma hacmi, (mL) (ortalama $\pm$ standart sapma)	3394.79 $\pm$ 479.38
Günlük sıvı balansı, (mL) (medyan, [25. persentil – 75. persentil])	1176.50 [527.50 – 2057.50]
Sedasyon uygulanan hasta sayısı, n (%)	22 (57.89)
Mekanik ventilasyon alan hasta sayısı, n (%)	31 (81.58)

Meropenem tedavisinin 3. gününe ait hastaların vital bulguları minimum ve maksimum değerler olacak şekilde Tablo 4.8’de verilmiştir.

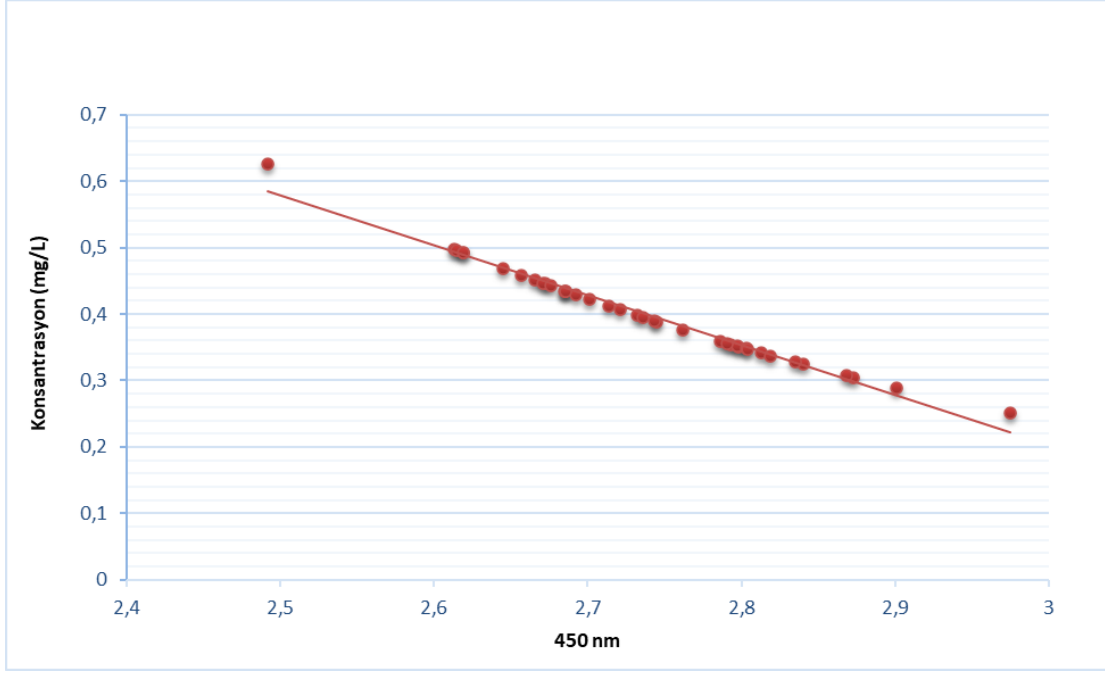
Tablo 4.8. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Vital Bulgular

Vital Bulgu	Minimum	Maksimum
Sistolik kan basıncı (mmHg)	100.00 [85.00 – 110.00]	145 [120.00 – 150.00]
Diastolik kan basıncı (mmHg)	50.00 [45.00 – 55.00]	80.00 [70.00 – 85.00]
Ortalama arter basıncı (mmHg)	66.67 [60.00 – 70.00]	98.96 [86.67 – 107.50]
Nabız (atım/dk)	75.00 [70.00 – 90.00]	120.00 [95.00 – 150.00]
Vücut sıcaklığı (°C)	35.80 [35.70 – 36.00]	36.40 [36.30 – 36.60]
Oksijen satürasyonu (%)	96.00 [94.00 – 98.00]	100.00 [100.00 – 100.00]

Meropenem C_{min} düzeyi (mg/L) ortalaması 0.40 ve standart sapması ise 0.07 olarak tespit edilmiştir.

Meropenem C_{min} düzeyleri arasında en yüksek değer 0.63 mg/L bulunmuş ve sadece bu numunenin alındığı hastaya uzun süreli infüzyon verildiği saptanmıştır.

Absorbans değerlerine karşılık gelen meropenem C_{min} düzeyinin mg/L cinsinden değerleri Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Absorbans Değerlerine Karşılık Gelen Meropenem Çukur Konsantrasyonları

Meropenem C_{min} düzeyi ile hastalara ait bazı faktörler arasındaki ilişki incelenmiş ve bu faktörler ile meropenem C_{min} düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu testin sonuçları p değerleri ile birlikte Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Meropenem Çukur Düzeyi ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki Korelasyon Değerleri

Faktör	<i>p</i>
Yaş, (yıl) ^a	0.547
Yatış APACHE II skoru ^a	0.693
Yatış SOFA skoru ^a	0.785
Kan hacmi, (mL) ^{a, **}	0.495
Plazma hacmi, (mL) ^{a, **}	0.574
MCV, (fL) ^{a, **}	0.355
Yatış süresi, (gün) ^b	0.771
Meropenem tedavisinin başlandığı yoğun bakım günü, (gün)	0.562
Yatış GKS ^b	0.764
GKS ^{b, **}	0.857
SOFA skoru ^{b, **}	0.651
Numune Öncesi Meropenem Dozu, (mg) ^b	0.730
CrCL, (mL/dk) ^{b, **}	0.331
Albümin, (mg/dL) ^{b, **}	0.546
Ortalama Norepinefrin Dozu, (mcg/kg/dk) ^{b, **}	0.759
^a Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.	
^b Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.	
^{**} Meropenem tedavisinin 3. gününe ait veriler kullanılmıştır.	

Hastaların meropenem tedavisinin 3.gününe ait kreatinin değerleri baz alınarak Cockcroft-Gault eşitliği aracılığıyla kreatinin klirensi (CrCL) değerleri hesaplanmıştır. Hastaların CrCL değerlerine göre dağılımı Tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10. Meropenem Tedavisinin Üçüncü Günü Hastalara Ait Kreatinin Klirensi Değerleri

CrCL (mL/dk) *	n, (%)
CrCL<10	1 (2.63)
10≤ CrCL≤25	5 (13.16)
25< CrCL≤50	9 (23.68)
50< CrCL<130	15 (39.47)
CrCL≥130	8 (21.05)
*Cockcroft-Gault formülü kullanılarak hesaplanmıştır.	

Meropenem tedavisinin 3. gününe ait CrCL değerleri 50 mL/dk sınır olarak kabul edilerek iki gruba ayrılmış olup ortalama meropenem C_{min} düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu değerler Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Meropenem Çukur Düzeyi ile Kreatinin Klirensi Arasındaki İlişki

Faktör	CrCL * değeri 50 ve altı olan grup (n=15)	CrCL * değeri 50 üstü olan grup (n=23)	p
Meropenem Çukur Düzeyi, (mg/L) ^{a, *}	0.39 ± 0.09	0.40 ± 0.06	0.651

^aBağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.

*Meropenem tedavisinin 3. gününe ait veriler kullanılmıştır.

Hastalar obezite durumlarına göre iki gruba ayrılarak bazı faktörler arasındaki fark incelenmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²’den büyük olan hastalar obez olarak kabul edilirken küçük olanlar ise obez olmayan olarak kabul edilmiştir. Bu faktörler ile obezite olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu değerler Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Obezite Durumu ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki İlişki

Faktör	Obez (n =4)	Obez olmayan (n=34)	<i>p</i>
Yaş, (yıl) ^a	73.00 ± 6.73	65.94 ± 16.95	0.419
Yatış APACHE II Skoru ^a	18.75 ± 9.54	22.97 ± 7.96	0.331
Toplam GKS ^{b, **}	7.25 ± 3.10	7.29 ± 3.96	0.873
SOFA ^{b, **}	7.75 ± 2.22	8.71 ± 4.10	0.663
Meropenem Çukur Düzeyi, (mg/L) ^{a, **}	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.08	0.809
Meropenem Kümülatif Dozu, (mg) ^b	6500.00 ± 3872.98	7147.06 ± 3396.81	0.697
Numune Öncesi Meropenem Dozu, (mg) ^b	1250.00 ± 500.00	1308.82 ± 577.54	0.945
CrCL, (mL/dk) ^{b, **}	106.50 ± 41.72	83.74 ± 86.50	0.167
Albümin, (mg/dL) ^{b, **}	2.48 ± 0.31	2.47 ± 0.37	0.945
Kan Hacmi, (mL) ^a	5350.00 ± 556.77	4791.18 ± 561.58	0.068
Plazma Hacmi, (mL) ^{a, **}	3727.75 ± 457.84	3355.62 ± 472.85	0.144
Ortalama Norepinefrin Dozu, (mcg/kg/dk) ^{b, **}	0.10 ± 0.20	0.11 ± 0.20	0.801
^a Bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır.			
^b Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.			
^{**} Meropenem tedavisinin 3. gününe ait veriler kullanılmıştır.			

Hastaların meropenem tedavisinin öncesinde ve sonrasında bazı laboratuvar parametreleri kıyaslanmıştır. Bu testin sonuçları *p* değerleri ile birlikte Tablo 4.13’de verilmiştir.

Tablo 4.13. Meropenem Tedavisi Öncesi ve Sonrası Hastalara Ait Bazı Değerler Arasındaki İlişki

	Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	<i>p</i>
Biyokimya Paneli	Serum kreatinin (mg/dL)**	1.05 [0.60 – 1.95]	1.10 [0.60 – 2.13]	0.993
	Serum ALT (IU/L)**	30.50 [19.75 – 52.75]	24.50 [14.00 – 81.75]	0.298
	Serum AST (IU/L)**	39.50 [28.50 – 113.00]	48.00 [30.75 – 97.25]	0.900
	Serum albümin (g/dL)*	2.78 ± 0.53	2.46 ± 0.43	0.946
	Serum sodyum (mmol/L)*	140.82 ± 8.36	130.34 ± 6.40	0.141
	Serum potasyum (mmol/L)*	4.00 ± 0.65	3.98 ± 1.04	0.599
Hematoloji Paneli	WBC (x10 ³ /μL)**	11.92 [8.37 – 16.82]	10.39 [7.58 – 21.19]	0.902
	Nötrofil sayısı (x10 ³ /μL)**	9.92 [6.31 – 15.77]	7.87 [4.67 – 16.78]	0.637
	Eritrosit sayısı (x10 ⁶ /μL)**	3.39 [3.14 – 4.07]	3.18 [2.95 – 3.64]	0.032
	Hemoglobin (g/dL)**	9.80 [8.70 – 12.00]	9.30 [8.38 – 10.35]	0.044
	Hematokrit (%)*	31.96 ± 5.38	29.55 ± 4.84	0.115
	MCV (fL)*	89.04 ± 5.45	90.31 ± 7.10	<0.001
	Platelet (x10 ³ /μL)**	209.00 [132.50 – 272.75]	185.50 [95.00 – 292.75]	0.792
Enfeksiyon Paneli	PCT (ng/mL)**	1.08 [0.20 – 4.25]	0.66 [0.21 – 2.88]	0.078
	CRP (mg/dL)*	16.47 ± 11.28	11.71 ± 7.78	<0.001
Skorlar	SOFA*	8.55 ± 3.48	9.00 ± 4.97	<0.001
	Toplam GKS**	7.00 [4.00 – 10.00]	7.00 [3.00 – 14.00]	0.933

* Eşleştirilmiş-örneklem t testi

** Wilcoxon işaretli sıralar testi

Hastalar meropenem C_{min} düzeyi alınmadan önceki aldıkları son meropenem dozuna göre kategorilere ayrılmış ve meropenem C_{min} düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir olmadığı görülmüştür. Bu testin sonuçları p değerleri ile birlikte Tablo 4.14’te verilmiştir.

Tablo 4.14. Meropenem Çukur Düzeyleri ile Numune Öncesi Hastalara Uygulanan Son Meropenem Dozu Arasındaki İlişki

Çukur düzeyinden önce hastaya uygulanan en son meropenem dozu	n (%)	Meropenem Çukur Düzeyi	<i>p</i> *
500 mg	5 (13.16)	0.41 ± 0.06	0.659
1000 mg	19 (50.00)	0.39 ± 0.07	
2000 mg	14 (36.84)	0.41 ± 0.08	
*Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.			

Hastalar C_{min} düzey numunesi alınincaya dek aldıkları kümülatif meropenem dozlarına göre 3 kategoriye ayrılmış ve bu kategoriler arasında ortalama meropenem C_{min} düzeyi açısından fark olmadığı bulunmuştur. Bu testin sonuçları p değerleri ile birlikte Tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15. Meropenem Çukur Düzeyi ile Numune Öncesi Alınan Meropenem Kümülatif Dozları Arasındaki İlişki

Çukur Düzeyi	n (%)	Meropenem Çukur Düzeyi	p^*
Alınmadan Önce Hastaya Uygulanan Kümülatif Meropenem Dozu			
Kümülatif meropenem dozu ≤ 5000 mg	13 (34.21)	0.38 ± 0.07	0.309
5000 mg < Kümülatif meropenem dozu ≤ 9000 mg	13 (34.21)	0.42 ± 0.09	
Kümülatif meropenem dozu > 9000 mg	12 (31.58)	0.39 ± 0.05	
*Tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır.			

Meropenem C_{min} düzeyinin alındığı gündeki mekanik ventilasyon alma durumu, sedasyon uygulanma durumu ve norepinefrin alma durumlarının meropenem C_{min} düzeyi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu testin sonuçları p değerleri ile birlikte Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Meropenem Çukur Düzeyleri ile Hastalara Ait Bazı Faktörler Arasındaki İlişki

Faktör	n (%)	Meropenem Çukur Düzeyi	p^*
Mekanik ventilasyon			0.321
Alan	31 (81.58)	0.39 ± 0.07	
Almayan	7 (18.42)	0.42 ± 0.08	
Sedatif			0.061
Alan	22 (57.89)	0.38 ± 0.05	
Almayan	16 (42.11)	0.43 ± 0.09	
Uygulanan ortalama Norepinefrin Dozu ($\mu\text{g/kg/dk}$)			0.188
≤ 0.1	27 (71.05)	0.39 ± 0.07	
> 0.1	11 (28.95)	0.42 ± 0.08	
* Bağımsız örneklem t testi			

Hastalar meropenem $C_{\min}$ düzeyi alınmadan önceki aldıkları son meropenem dozuna göre kategorilere ayrılmış olup meropenem tedavi süresi açısından ilişkisi incelenmiştir. Bu testin sonuçları Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17. Meropenem Tedavi Süresi ile Numune Öncesi Hastalara Uygulanan Son Meropenem Dozu Arasındaki İlişki

Çukur düzeyinden önce hastaya uygulanan en son meropenem dozu	n (%)	Meropenem Çukur Düzeyi	p^*
≤1000 mg	24 (63.16)	10.29 ± 5.27	0.356
1000 mg<	14 (36.84)	8.79 ± 3.81	
* Bağımsız örneklem t testi			

5. TARTIŞMA

Sepsis, konakçının enfeksiyona verdiği düzensiz yanıt nedeniyle yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanabilir (86). Sepsisin varlığı YBÜ’de yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Sepsis tanısı konmuş hastalar, tanı konmamış hastalar ile kıyaslandığında önemli ölçüde artmış bir mortalite ve morbidite oranına sahip olduğu yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Uluslararası kılavuzlar sepsis durumunda uygun antimikrobiyal ilacın başlanması kritik hastalarda son derece önemli olduğunu belirtmiştir. Kanıtlanmış hipotansiyonun ilk saatinde etkili antimikrobiyal uygulamanın yapılması septik şoklu yetişkin hastalarda hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalma süresinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (87). Septik şoka bağlı hipotansiyonun başlangıcından itibaren etkili antimikrobiyal tedavideki 1 saatlik bir gecikme bile ölüm oranını önemli ölçüde artırmaktadır (87).

Antimikrobiyal tedavinin yeterliliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesinde TDM’nin kullanımı birçok kılavuz tarafından önerilen bir yaklaşımdır. TDM, antimikrobiyal tedavinin hem etkinliğini en üst düzeye çıkarmak hem de toksisitesini en aza indirmek için kullanılabilir. Bu bağlamda TDM dozlamayı bireyselleştirerek terapötik başarı olasılığını artırmada ve antimikrobiyal direnç ile ilaca bağlı toksisitenin düşürülmesinde kullanılır (88).

Özellikle kritik hasta popülasyonunda TDM’nin kullanımı tedavi başarısını değerlendirmek için kaçınılmaz bir araç olarak kullanılmaktadır. Kritik durumdaki hastalar için beta laktam gibi zaman bağımlı antimikrobiyal aktiviteye sahip ilaçlar için $100\% \text{ fT} > \text{MİK} < 4 \times \text{MİK}$ hedefi önerilmektedir (89). Kritik hastalarda organ fonksiyonundaki değişiklikler, β -laktam dozlamasında bu tür hedeflere ulaşma olasılığını önemli ölçüde etkileyecektir. Özellikle, sıvı yüklenmesi ve kapiller sızıntı ile ekstrasvasküler hacim genişlemesi dağılım hacmini değiştirebilirken, renal fonksiyondaki değişiklikler ilaç klirensini (CL) önemli ölçüde etkileyebilir (90). Bu gibi değişimler nedeniyle antimikrobiyal ilaçlarda istenilen hedeflere ulaşmak için ilaçların antimikrobiyal aktivitesine göre çeşitli stratejiler önerilmektedir. Örneğin beta laktam antibiyotiklerinde kan konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde olduğu zaman fraksiyonunu uzatmak için uzatılmış veya sürekli infüzyon uygulaması önerilen ve bilinen bir yaklaşımdır.

Altı ülkenin katıldığı uluslararası geniş çaplı bir çalışmada YBÜ'lerinin %61'inde antimikrobiyal ajanların TDM'sinin yapıldığı tespit edilmiş olup çoğunlukla glikopeptidler (%89), aminoglikozidler (%77), karbapenemler (%32), penisilinler (%30), azol antifungaller (%27), sefalosporinler (%17) ve linezolid (%16) gibi ilaçların izleminin yapıldığı görülmüştür. TDM'nin mevcut olduğu yerlerde, hastanelerin %63'ünde klinik biyokimya, %16'sında klinik eczacılık ve %11'inde mikrobiyoloji departmanı tarafından ilaç ölçümleri yapılmıştır. İlaç ölçümlerinin klinik kullanımına ilişkin tavsiyeler, yoğun bakım uzmanları (%72), mikrobiyologlar (%30), enfeksiyon hastalıkları uzmanları (%29), klinik eczacılar (%28) ve klinik kimya uzmanları (%14) dahil olmak üzere çeşitli uzmanlar tarafından sağlanmıştır (91). Klinik eczacılar gerek farmakokinetik gerekse farmakodinamik konularında lisans eğitimi boyunca öğrendiklerini bu alanda uzmanlaşarak daha da ileri seviyelere taşıyabilir. Bu nedenle TDM yapılan merkezlerde aktif görev yapabilirler.

Bu çalışmada YBÜ'de yatan ve meropenem tedavisi alan toplam 38 hasta yer almıştır. Yapılan benzer çalışmalara baktığımızda ise 2020 yılında yapılmış iki çalışmada sırasıyla 25 (55) ve 21 hasta (92) yer almışken 2015 yılında yapılmış bir çalışmada 56 hasta (93) yer almıştır. Daha büyük hasta popülasyonlarıyla yapılan çalışmalar da mevcuttur (94). Çalışmamıza başlamadan önce yapılan güç analizi sonucuna göre en az 19 hastayı çalışmamıza dahil etmemiz gerekmekteydi fakat elimizdeki ELISA kitin tamamını kullanmak ve daha güçlü veriler elde etmek adına örneklem büyüklüğünü 38 hastaya kadar çıkardık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sahip olduğu komorbiditeler tespit edilmiş olup hasta başına düşen komorbidite sayısı 4.66 olarak bulunmuştur. Bu komorbiditeler arasında en sık görülenler esansiyel (primer) hipertansiyon (%55.26), aterosklerotik kalp hastalığı (%44.74), hiperlipidemi, tanımlanmamış (%36.84) ve insülin-bağımlı olmayan DM (%36.84) olarak tespit edilmiştir. Kritik hastalarda yapılmış bir çalışmada hastalarda en sık görülen komorbiditeler arasında DM, KOAH ve kronik böbrek yetmezliği yer almaktaydı (95). Başka bir çalışmada ise hastalarda en sık görülen komorbiditeler arasında DM, kardiyak hastalıklar ve KOAH/astım bulunmaktaydı (96).

Hastaların YBÜ'de yatış sürelerinin medyan değeri 26.50 ve ÇAA 13.00-58.50 olarak tespit edilmiştir. Uzatılmış infüzyon meropenem kullanan 25 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların YBÜ'de kalış sürelerinin medyanı 8 ve ÇAA 5.00-14.00

olarak bulunmuştur (55). Başka bir YBÜ’de yapılan çalışmada ise hastaların YBÜ’de kalış sürelerinin medyanı 22 ve ÇAA 10.00-34.00 olarak tespit edilmiştir (97).

Çalışmamızda hastaların meropenem tedavi sürelerinin ortalaması 9.74 ve standart sapması 4.79 olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda meropenem çukur düzeyi ölçümü için alınan kan numunesinden önceki son meropenem dozu 1000 mg ve altında olan grubun (n=24) ortalama tedavi süresi ile 1000 mg’ın üstünde olan grubun (n=14) ortalama tedavi süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (1000 mg ve altında meropenem alan grubun ortalama tedavi süresi 10.29 ± 5.27 gün; 1000 mg’ın üstünde meropenem alan grubun ortalama tedavi süresi 8.79 ± 3.81 gün; $p=0.356$). 2020 yılında kritik hastalarda yapılan standart doz (1 g) ve yüksek doz (2 g) meropenemin karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek doz meropenem alan hastaların meropenem tedavi süresi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (98).

Çalışmamızda hastaların yatış anındaki mekanik ventilasyon oranı %71.05 olarak bulunmuştur. Kritik hastalarda meropenem FK’nin incelendiği bir çalışmada hastaların %48’inin mekanik ventilasyona bağlı olduğu tespit edilmiştir (99). Yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %88’inin mekanik ventilasyon ihtiyacının olduğu bulunmuştur (55). Bu durum yatış yapılan YBÜ’ne bağlı olarak değişmektedir. Örneğin COVID-19 veya anesteziyoloji ve reanimasyon gibi YBÜ’lerinde mekanik ventilasyon oranı diğer YBÜ’lerindeki kıyasla daha fazladır.

Hastaların yatış tanıları arasında en sık saptanan tanıları sırasıyla birden fazla kırıklar, tanımlanmamış (%15.79), kardiyak arrest (%13.16) ve subaraknoid hemoraji (%10.53) olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada yoğun bakıma en sık yapılan yatış nedenleri akciğer nakli, akut solunum sıkıntısı sendromu ve karaciğer nakliydi (94). Kritik hastalarda yapılmış başka bir çalışmada ise hastaların YBÜ’ye yatış tanıları %60 medikal, %18 akut ameliyat, %12 travma ve %9 elektif cerrahi için yatmıştır (100). Bu da aynı şekilde yatış yapılan YBÜ’ye göre değişkenlik gösterebilir. Örneğin dahili YBÜ’ye yatış yapılan hastaların yatış tanıları arasında çoğunlukla genel durum bozukluğu veya akut böbrek hasarı gibi tanıları yer almaktadır.

Çalışmamızda hastalardan alınan numuneler yapılan mikrobiyolojik kültür tetkiklerinde toplam 91 adet kültür alınmış olup en sık kültürü yapılan odakların sırasıyla solunum yolu sekresyonu, kan ve idrar olduğu görülmüştür. Kültür sonuçlarına göre en çok izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa ve *Klebsiella pneumoniae* olduğu tespit edilmiştir. Yapılmış başka bir çalışmada hastalardan en sık alınan kültür odakları solunum yolu, karın içi, idrar ve kan olduğu belirlenmiş olup bu kültür sonuçlarına göre en çok izole edilen mikroorganizmalar ise *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* olarak tespit edilmiştir (101). Başka bir çalışmada ise hastalardan alınan kültür sonuçlarına göre en sık izole edilen organizmalar sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak tespit edilmiştir. Bu konuda bahsedilen çalışmalar ile çalışmamız birbirine benzerdir. Çalışmamızda en sık izole edilen organizmanın *Acinetobacter baumannii* olması çalışmayı yürüttüğümüz YBÜ’de tedavisi nispeten zor enfeksiyonların olduğuna işaret edebilir. Aynı zamanda bu tür durumlarda organizmaların YBÜ’lerine lokalize olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu organizmanın meropenem dirençlilik oranının %96.55 gibi yüksek bir oranda olduğu tespit edilmiştir.

Gram-pozitif bakteriler, PBP'lerindeki mutasyon kaynaklı değişiklikler yoluyla karbapenemlere ve diğer beta-laktamlara dirençli hale gelirken, Gram-negatif bakteriler genellikle karbapenem antibiyotiklerinin etkisinin üstesinden gelmek için başka mekanizmalar kullanır (102). *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı türlerde karbapenem direnci intrinsiktir ve belirli bir hedefin yokluğu veya sitoplazmatik membran bileşiminde intrinsik bir farklılık nedeniyle veya dış zarı geçememe gibi çeşitli mekanizmalarla antibiyotiklerin etkisine karşı koyma kapasitesinden oluşur.

Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları arasında permeabilitenin azalması, akış pompasının aşırı ekspresyonu, antibiyotik hedef yapılarında mutasyon ve molekülün hidrolizi ile antibiyotiklerin modifikasyonları yer almaktadır (103). Bu hidrolizden sorumlu enzimlere karbapenemazlar adı verilmektedir. Bu enzimler A, B, C ve D olmak üzere dört ana sınıfa ayrılmaktadır. A, C ve D moleküler sınıfları, aktif bölgelerinde serin bulunan β -laktamazları içerirken, B moleküler sınıf β -laktamazların tümü, aktif bölgesi çinko içeren metaloenzimlerdir (104). Karbapenemlere karşı oluşan direnç giderek artmaktadır bu nedenle bilinçsiz antibiyotik kullanımı konusunda son derece dikkat edilmelidir.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından yayınlanan kılavuzlarda meropenem için tanımlanmış MİK değerleri, duyarlı patojenler

için 2 mg/L, orta derecede duyarlı için 2-8 mg/L ve dirençli patojenler için 8 mg/L'den büyük arasında değişmiştir; bazıları ayrıca 32 mg/L MİK değerine sahiptir (105, 106).

Bu çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan kan numunelerin analizine göre C_{min} düzeyleri minimum 0.25 mg/L ve maksimum 0.63 mg/L olarak tespit edilmiştir. Meropenem C_{min} düzeyleri arasında maksimum değere sahip hastada meropenem uzatılmış infüzyon olarak verildiği saptanmıştır.

Çalışmamızda elde edilen meropenem C_{min} düzeylerinin EUCAST sisteminde yer alan meropenem için belirlenen C_{min} değerlerinin çok altında kaldığı görülmüştür. Bu durum YBÜ'de hastalara uygulanan masif sıvı desteği nedeniyle meropenemin V_d 'de meydana gelen artış nedeniyle kandaki düzeylerin düşmesine bağlanabilir. Başka bir sebep ise sepsise bağlı kardiyak çıkışın yükselmesine bağlı olarak renal kan akışında belirgin bir yükselme olması nedeniyle meropenemin klirensinde meydana gelen artış sonucu yine meropenemin kan düzeyleri düşebilir.

Kritik hastalarda mikrobiyolojik başarıya ulaşmak için meropenem gibi zaman bağımlı aktivite gösteren antimikrobiyal ilaçlar uzatılmış infüzyon şeklinde verilmelidir. Bu durumda meropenem için stabilite ve geçimsizlik gibi önemli konular karşımıza çıkmaktadır. Meropenemin bozunmasının hem zamana hem de sıcaklığa bağlı olduğu ve sulu solüsyonların 25°C ile 35°C sıcaklık aralığında 8 saate kadar, 40°C'de ise 5 saate kadar stabil kaldığı bildirilmektedir (107). Yapılan çeşitli çalışmalar meropenem stabilitesi ile ilgili olarak, 500 mg meropenemin 50 ml normal salin içinde 4 saat boyunca sürekli olarak infüze edilebileceğini göstermiştir (108, 109). Lexicomp® veritabanına göre ise karbapenemler gibi bazı beta-laktam ajanların oda sıcaklığında uzun süre boyunca stabil olmaması nedeniyle, örneğin oda sıcaklığında imipenem ve meropenem stabilitesinin bozulması nedeniyle, karbapenemlerin uzun süreli infüzyon kullanımının üç saatlik infüzyonlarla sınırlandırılması gerektiği bilgileri yer almaktadır (110). Bu bilgiler ışığında meropenemin sürekli infüzyon olarak vermek her 3 saatte bir infüzyon torbasını değiştirmeyi gerektirdiği için maliyet açısından çok elverişli olmayacağı bu nedenle sadece gerekli hastalarda sürekli infüzyon uygulanabileceği bunun haricinde 3 saatlik uzatılmış infüzyon şeklinde meropenem verilebileceği yorumu yapılabilir.

SRRT alan 6 hastada meropenemin FK profilini ortaya koymak için yapılan bir çalışmada bolus infüzyon ve devamlı infüzyon alan hastalarda meropenem C_{min} düzeylerine bakıldığında bolus infüzyon alan hasta grubunda medyan değeri 8.2 mg/L

[5.4-10.1] iken devamlı infüzyon alan hasta grubunda medyan değeri 15.7 mg/L [12.6-18.5] olarak tespit edilmiştir (111). Başka bir çalışmada sepsis tanısı konmuş hastalarda meropenemin kararlı duruma ulaştıktan sonra aralıklı ve devamlı infüzyon alan hasta gruplarında C_{min} değerlerinin sırasıyla 0.6 [0–1.1] ve 11.4 [7.9–12.5] mg/L olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda sadece bir hastada uzatılmış infüzyon verildiği için aralıklı infüzyon ile uzatılmış infüzyon arasındaki farkı ortaya koyulamamıştır. Fakat yapılan çalışmalardan da görüldüğü üzere devamlı veya uzatılmış infüzyon olarak verilen meropenem tedavisinde C_{min} değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Sürekli meropenem infüzyonu sayesinde çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için yeterli serum konsantrasyonlarına ulaşabilir.

Bazı uzmanlar uzatılmış veya sürekli infüzyon olarak verilen meropenemin toksisiteye yol açabileceği konusunda daha tedbirli davranmaktadır. Meropenem için toksisite sınırları nefrotoksisite ve nörotoksisite için sırasıyla $C_{min} >44.45\text{mg/L}$ ve $C_{min} >64.2\text{mg/L}$ olarak belirlenmiştir (112). Ayrıca, nörolojik semptomların yüksek prevalansı ve diğer nedenlere bağlı böbrek yetmezliği nedeniyle kritik hastalarda her ikisinin de saptanması zordur (96, 112). Bu gibi şüphe uyandırabilecek durumlardan kaçınmak için TDM uygulaması antibiyotik toksisitesini teşhis etmede yararlı olabilir.

Çalışmamızda meropenem C_{min} düzeyi ile hastalara ait yoğun bakım skorlamaları, kan ve plazma hacmi, yatış süresi, albümin ve CrCl gibi bazı faktörler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). 2022 yılında YBÜ’de gerçekleştirilen bir çalışmada 210 meropenem numunesiyle çalışılmış olup infüzyon süresi, yaş, eşzamanlı antifungal kullanımı, sodyum, albümin, kan üre nitrojeni, kreatinin, ürik asit, PCT ve eritrosit sedimantasyon hızı ile C_{min} arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermişken doz, Hb, RBC, ALT ve CrCl ile C_{min} arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir (113). Daha geniş popülasyonlarla yapılması halinde meropenem C_{min} düzeyleri ile hastalara ait çeşitli faktörler arasında korelasyon görüleceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların meropenem tedavisinin 3. gününe ait CrCl değerleri 50 mL/dk sınır olarak kabul edilerek iki gruba ayrılmış olup bağımsız örneklem t-testine göre ortalama meropenem C_{min} düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p= 0.651$). Çalışmamızda $\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/dk}$ ve $50 \text{ ml/dk} < \text{CrCl}$ olan hasta gruplarında meropenem C_{min} düzeyleri ortalaması ve standart sapması sırasıyla 0.39

± 0.09 ve 0.40 ± 0.06 olarak tespit edilmiştir. 2022 yılında yapılmış bir çalışmada CrCl'de meydana gelen bir birimlik artış sonucu meropenem C_{min} düzeyinde 0.009 mg/L kadar daha düşük olma eğilimi olduğu görülmüştür (113). 2016 yılında yürütülmüş bir çalışmada ise tahmini CrCl'deki her 1 mL/dk'lık artışın %100 $fT > MİK$ elde etme olasılığını %3 oranında azalttığı bulunmuştur ($p < 0.001$). Aynı çalışmada hastalar CrCl ≤ 25 ml/dk, $25 \text{ ml/dk} < \text{CrCl} < 50 \text{ ml/dk}$, $50 \text{ ml/dk} < \text{CrCl} \leq 100 \text{ ml/dk}$ ve $100 \text{ ml/dk} < \text{CrCl}$ olarak 4 grubu ayrılmış olup meropenem C_{min} düzeylerinin medyan ve ÇAA değeri sırasıyla 12 mg/L [10-17], 11 mg/L [6-15], 7 mg/L [3-14] ve 1 mg/L [0-5] olarak bulunmuştur (114). Çalışmamızda gruplar arasında meropenem C_{min} düzeyi açısından herhangi bir fark olmamasının nedeninin meropenem tedavisi altındaki hastalarda ilaca ilk başlandığı andan itibaren enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının da onayı ile böbrek doz ayarının yapılmış olmasının olduğu düşünülmektedir. Hastaların böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı yapıldığından böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalara daha düşük dozda ilaç verilirken böbrek fonksiyonları azalmamış olan hastalara daha yüksek doz verilmiştir. Bu nedenle iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastalar VKİ 30 kg/m^2 'den büyük ise obez olarak kabul edilirken küçük olanlar obez olmayan olarak kabul edildi. Bu iki grup arasında meropenem C_{min} düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0.809$). Obez olan ve olmayan hasta gruplarında meropenem C_{min} düzeyinin ortalaması ve standart sapması sırasıyla $0.41 \text{ mg/L} \pm 0.05 \text{ mg/L}$ ve $0.40 \text{ mg/L} \pm 0.08 \text{ mg/L}$ olarak tespit edilmiştir. 2016 yılında YBÜ'de yapılan bir çalışmada meropenemin çukur düzeyine obezitenin etkisi araştırılmış olup aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.296$). Yine aynı çalışmada meropenem C_{min} konsantrasyonlarının obez olan grupta medyan değeri 10.3 mg/L iken obez olmayan grupta medyan değeri 11.0 mg/L olarak bulunmuştur (115). Çalışmamızda gruplar arası anlamlı bir fark olmamasının nedeni gruplar arası hasta sayısının homojen olarak dağılmamış olması olabilir. Obez olan hasta sayısı 4 iken olmayan hasta sayısı 34 idi. Daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi öncesi ve sonrası hastalara ait bazı parametreler arasındaki fark incelenmiştir. Bu parametreler arasında eritrosit sayısı ve hemoglobin değerlerinde anlamlı bir fark olduğu; CRP ve SOFA değerlerinde çok anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında eritrosit ve hemoglobin değerlerine bakıldığında tedavi öncesine kıyasla azaldığı görülmüştür ($p < 0.05$). Bu durumun anesteziyoloji ve

reanimasyon YBÜ'ne yatan hastaların çoğunlukla travmatik profile sahip olabileceğini düşündürmektedir. Travmaya bağlı kan kaybı bu parametrelerin azalmasına neden olmuştur. Bununla birlikte CRP değeri tedavi öncesine kıyasla azalmış olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bu durum hastaların kullanmakta olduğu antimikrobiyal tedaviye yanıtın bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Fakat çalışmamızda monoterapi ve kombine terapi karşılaştırılması yapılmadığı için hastaların kullandığı başka antibiyotiklerin varlığı bunun yalnızca meropeneme bağlı gelişebilecek bir durum olmadığını düşündürmektedir. Tedavi sonrasında SOFA değerleri tedavi öncesine kıyasla artmış olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). SOFA değerlerindeki artış hastaların organ yetmezliğindeki ilerleyişi göstermektedir. Bu durumun meropenem tedavisiyle ilişkili olmadığı düşünülürken hastalara uygulanan sıvı tedavisi, tedavisi güç enfeksiyonlar ve vazopresöre rağmen düzelmeyen kan basıncı gibi diğer faktörlere bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kan alınmadan önce hastalara uygulanan ve kümülatif meropenem dozu ile meropenem C_{min} düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. 2020 yılında yapılmış bir çalışmada serum meropenem seviyesi günlük olarak izlenmiş olup, aralıklı bir IV meropenem doz rejimi (8 saatte bir 2 g) uygulanmış ve 1.22-2.13 mg/L'lik düşük serum çukur konsantrasyonları elde edilmiştir. Dozaj rejimi daha sonra günlük 6 g meropenem sürekli infüzyonuna geçirilmiş ve 17.3-23.2 mg/L'lik serum seviyeleri elde edilmiş. Hastalara uygulanan günlük meropenem dozu değişmemesine rağmen sürekli infüzyon ile kan düzeyleri önemli ölçüde artmıştır (116). Çalışmamızda elde edilen verilere bakacak olursak en yüksek kan düzeyi uzatılmış infüzyon meropenem alan hastaya ait olduğu görülmüştür. Fakat bu değer bile hedef düzeyin çok altında kaldığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni hastalara uygulanan masif sıvı tedavisi nedeniyle ilacın vücudu hemen terk etmiş olması olabilir. Aynı zamanda çalışmamızın analizinde ELISA yöntemi kullanılmış olup bu yöntemin Sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi ve Yüksek performanslı sıvı kromatografisi gibi kromatografik yöntemlere kıyasla daha az hassas özelliklere sahip olması da bir başka neden olabilir. Bu bahsedilen kromatografik yöntemler kullanılarak daha net sonuçlar elde etmek mümkündür.

2017 yılında yapılmış bir çalışmada aralıklı ve sürekli infüzyon uygulanan meropenemin FK ve FD etkileri araştırılmış olup çalışmanın sonucuna göre uzatılmış infüzyon alan hasta grubunda meropenem C_{min} düzeyi 11.2 mg/L olarak tespit edilmişken aralıklı infüzyon alan gruptaki düzeyi ise 0.5 mg/L olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (117).

Çalışmamızda infüzyon stratejileri arasındaki farkı ortaya koyacak düzeyde uzatılmış infüzyon alan hasta sayısına ulaşamadığı için bu durum araştırılmamıştır.

2020 yılında yapılmış bir çalışmada ise meropenem tedavisi altındaki kritik hastaların %39.3 gibi bir oranında subterapötik düzeyde kaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara uygulanan günlük meropenem dozları açısından incelendiğinde günlük 3 g meropenem alan hasta grubunda subterapötik meropenem oranı günlük 6 g meropenem alan hasta grubuna kıyasla daha düşük oranda olduğu tespit edilmiştir (94). Çalışmamızda hastaların renal fonksiyonlarına göre doz ayarı sıklıkla yapıldığı için günlük verilen meropenem dozları stabil kalmamıştır bu nedenle bu tür bir grupta yapılamamıştır.

Çalışmamızda hastaların mekanik ventilasyon, sedasyon alma durumu ve uygulanan ortalama norepinefrin dozu ($\mu\text{g/kg/dk}$) ile meropenem $C_{\min}$ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$). Yapılan literatür taramasında ise bununla ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup bunun ileride yapılacak çalışmalara örnek niteliğinde olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının ve kullanılan analiz yönteminin sonuçları etkileyebileceği bu nedenle daha büyük popülasyonlarla ve daha hassas kromatografik yöntemlerle bu bahsedilen faktörlerin meropenem $C_{\min}$ düzeyi ile ilişkisi ortaya konabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda başlıca ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden sepsisin erken tanısı ve planlı bir şekilde yönetimi, kritik hastalarda sağkalım şansını artırmakla birlikte sepsise bağlı oluşabilecek komplikasyonların azaltılmasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Sepsisin erken tanısının konmasının hemen ardından yapılacak müdahaleler arasında antimikrobiyal tedavi sepsis yönetiminin temel taşı olarak oluşturmaktadır. Erken hedefe yönelik antimikrobiyal tedavi kritik hastalarda mortaliteyi azaltırken bu tedavideki gecikme mortalitede artışa yol açmaktadır.

Sepsis hastalarda çeşitli fizyolojik değişikliklere ve organ disfonksiyonlarına yol açabilmektedir. Bununla birlikte yoğun bakım ünitelerinde hastalara uygulanan tedaviler hastalarda birtakım değişikliklere neden olabilir. Bu durum hastalara uygulanan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik profilinde değişikliklere yol açabilir. İlaçların bu profillerinde meydana gelen değişiklikler bazı durumlarda kan ilaç düzeylerini hedeflenen aralığın çok daha üstünde olmasına neden olabilirken bazı durumlarda ise çok daha altında olmasına neden olabilmektedir. Antimikrobiyal ilaçların subterapötik düzeyde olması ilaca karşı direnç gelişimine ve tedavi başarısızlığına bağlı mortaliteye neden olabilirken supratherapötik düzeylerde olması ise ilaca bağlı yan etkilerin görülmesine ve artan komplikasyonlara bağlı tedavinin yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle hastalara uygulanan tedavilerin etkinliği de değişikliğe uğrayabilir.

Kritik hastalara uygulanan antimikrobiyal tedaviye cevapta oluşan eksiklik durumlarında ilacın subterapötik konsantrasyonda olup olmadığını kontrol etmek, supratherapötik düzeylere bağlı ilaç toksisitesinden kaçınmak, ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkileri minimize etmek, doz rejimindeki değişiklikler sonrası tedaviyi değerlendirmek, ilaç etkileşimlerini tespit etmek ve bireyselleştirilmiş dozlamayı sağlamak gibi faydaları nedeniyle terapötik ilaç izlemi yapılmasının sağlık sistemine önemli katkıları olacaktır.

İlaçların yan etkileri, kontrendikasyonları, dozlama rejimi, uygulanma şekli, ilaç-ilac etkileşimleri ve doz ayarı gibi konuların yanı sıra farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilgili yeterli bilgi ve donanıma sahip olan klinik eczacılar ilaçların daha güvenilir bir şekilde kullanımına önemli katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmanın sonucuna göre terapötik ilaç izlemi yapılan meropenemin yeterli kan konsantrasyonlarına ulaşamadığı görülmüştür. Bu durumun önüne geçmek adına tedavide başarının sağlanması için özellikle sepsis ve çoklu ilaç direncine sahip patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda uzatılmış infüzyon uygulamasının morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek için geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda klinik eczacıların daha sistematik bir şekilde terapötik ilaç izlemi yaparak danışmanlık hizmeti verebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ervin JN, Kahn JM, Cohen TR, Weingart LR. Teamwork in the intensive care unit. *Am Psychol*. 2018;73(4):468-77.
2. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *North Clin Istanbul*. 2015;2(3):189-95.
3. Srzić I, Neseke Adam V, Tunjić Pejak D. Sepsis Definition: What's New In The Treatment Guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(Suppl 1):67-72.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
5. Tabah A, Lipman J, Barbier F, Buetti N, Timsit J-F. Use of Antimicrobials for Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit, a Clinically Oriented Review. *Antibiotics*. 2022;11(3):362.
6. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf*. 2007;30(8):657-68.
7. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2017;37:270-6.
8. Espersen K, Freundlich M, Jensen TH. [What is intensive care medicine? Multidisciplinary intensive care units]. *Ugeskr Laeger*. 2007;169(8):680-2.
9. Huang YC, Huang SJ, Tsao JY, Ko WJ. Definition, risk factors and outcome of prolonged surgical intensive care unit stay. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(3):500-5.
10. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-38.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
12. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239.
13. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
15. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
16. Wotiye AB, Shimber ET, Ayele BA. Factors Associated with ICU Mortality at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital (HUCSH). *Ethiop J Health Sci*. 2022;32(3):505-12.
17. Kalın BS, Özçaylak S, Solmaz İ, Kılıç J. Assessment of Risk Factors for Mortality in Patients in Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Hospital. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(1):49-52.
18. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):626-36.
19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(12):2742-51.
20. Ababneh MA, Al Domi M, Rababa'h AM. Antimicrobial use and mortality among intensive care unit patients with bloodstream infections: implications for stewardship programs. *Heliyon*. 2022;8(8):e10076.
21. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11.
22. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*. 2009;302(21):2323-9.
23. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med*. 1994;20 Suppl 4:S2-6.
24. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *Jama*. 2020;323(15):1478-87.

25. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Roberts JA, Cotta MO. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):623-34.
26. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):147-54.
27. Schwameis R, Zeitlinger M. Methods to measure target site penetration of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2013;8(1):46-58.
28. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):479-501.
29. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39(9):563-72.
30. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):791-815, vii.
31. Liang SY, Kumar A. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(7):493.
32. Currie GM. Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics. *J Nucl Med Technol*. 2018;46(3):221-30.
33. Alagga AA, Gupta V. Drug Absorption. StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
34. Onetto AJ, Sharif S. Drug Distribution. StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
35. Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I, Cawello W, Mathy FX, Delporte ML, et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev*. 2009;41(3):344-90.
36. Susa ST, Hussain A, Preuss CV. Drug Metabolism. StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
37. Garza AZ, Park SB, Kocz R. Drug Elimination. StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
38. Sancar M, Altiparmak O, Altan A, Demirtunc R, Izzettin FV, Okuyan B. Evaluation of medication dose adjustments in patients with impaired renal function using different online drug information databases. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29(5):255-8.
39. Weersink RA, Abadier M, de Boer A, Taxis K, Borgsteede SD. Medication safety in patients with hepatic impairment: A survey of community pharmacists' knowledge

- level and their practice in caring for these patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(4):763-70.
40. Marino M, Jamal Z, Zito PM. Pharmacodynamics. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
 41. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):19-34.
 42. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):147-53.
 43. Martin SJ, Yost RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract*. 2011;24(1):35-43.
 44. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations When Treating Patients with Sepsis and Septic Shock. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(14):1135-51.
 45. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127-53.
 46. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 2):S132-s41.
 47. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care*. 2011;15(5):R206.
 48. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 59.
 49. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509.
 50. Charlton M, Thompson JP. Pharmacokinetics in sepsis. *BJA Educ*. 2019;19(1):7-13.
 51. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1-10.
 52. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(2):95-9.

53. Balakrishnan I, Shorten RJ. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(Pt 3):333-46.
54. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. β -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(6):489-96.
55. Kothekar AT, Divatia JV, Myatra SN, Patil A, Nookala Krishnamurthy M, Maheshwarappa HM, et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):4.
56. Berry AV, Kuti JL. Pharmacodynamic Thresholds for Beta-Lactam Antibiotics: A Story of Mouse Versus Man. *Front Pharmacol.* 2022;13:833189.
57. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(4):289-300.
58. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* 2018;22(1):233.
59. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration? *Critical Care Medicine.* 2009;37(3):926-33.
60. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(3):610-21.
61. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(4):332-9.
62. Norrby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am.* 1995;79(4):745-59.
63. Torres JA, Villegas MV, Quinn JP. Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(5):833-43.
64. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-60.
65. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
66. Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(5):555-70.

67. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1138-43.
68. Venugopalan V, Manigaba K, Borgert SJ, Cope J, Peloquin CA, Klinker KP. Training a Drug to Do New Tricks: Insights on Stability of Meropenem Administered as a Continuous Infusion. *Microbiol Insights*. 2018;11:1178636118804549.
69. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 1995;21(1):86-92.
70. Hutchison M, Faulkner KL, Turner PJ, Haworth SJ, Sheikh W, Nadler H, et al. A compilation of meropenem tissue distribution data. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36 Suppl A:43-56.
71. Lexicomp. Meropenem Drug Information [Online]. Lexicomp Inc.; 2023 [18 Haziran 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?source=mostViewed_widget.
72. Lu C, Zhang Y, Chen M, Zhong P, Chen Y, Yu J, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6619-25.
73. Nakamura Y, Nakahira K, Mizutani T. Decreased valproate level caused by VPA-glucuronidase inhibition by carbapenem antibiotics. *Drug Metab Lett*. 2008;2(4):280-5.
74. Okumura LM, Andreolio C, Di Giorgio C, Carvalho PRA, Piva JP. Meropenem-induced low valproate levels in a cerebral palsy child. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(4):491.
75. Cakir A, Memis H, Ozdemir N, Gun ZU. A clinical pharmacist's intervention on interaction between meropenem and valproic acid in paediatric inpatient clinic: A case report. *Istanbul Journal of Pharmacy*. 2023;53(1):92-4.
76. Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(3):130-6.
77. Moon YS, Chung KC, Gill MA. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 2:S249-55.
78. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis*. 2008;47 Suppl 1:S32-40.
79. Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Castro LM, Poindexter B, Bidegain M, Weitkamp JH, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and

cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):844-9.

80. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, Jacobs RF, Gooch WM, 3rd, Yogev R, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1721-5.

81. An G, Creech CB, Wu N, Nation RL, Gu K, Nalbant D, et al. Evaluation of Empirical Dosing Regimens for Meropenem in Intensive Care Unit Patients Using Population Pharmacokinetic Modeling and Target Attainment Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(1):e0131222.

82. Liebchen U, Dorn C, Kees M, Schiesser S, Hitzenbichler F, Kees F, et al. Comment on "Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples". *Ther Drug Monit*. 2020;42(6):909-10.

83. Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 2:S266-75.

84. Mouton JW, van den Anker JN. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(4):275-86.

85. Arslan AK, Yaşar Ş, Çolak C, Yoloğlu S. WSSPAS: An Interactive Web Application for Sample Size and Power Analysis with R Using Shiny *. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik*. 2018;10(3):224-46.

86. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.

87. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.

88. Roberts JA, Hope WW, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):419-20.

89. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, et al. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care*. 2020;8(1):86.

90. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients:

association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142(1):30-9.

91. Lanckohr C, Boeing C, De Waele JJ, de Lange DW, Schouten J, Prins M, et al. Antimicrobial stewardship, therapeutic drug monitoring and infection management in the ICU: results from the international A-TEAMICU survey. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):131.

92. Oliveira MS, Machado AS, Mendes ET, Chaves L, Perdigão Neto LV, Vieira da Silva C, Jr., et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Vancomycin and Meropenem in Critically Ill Patients Receiving Sustained Low-efficiency Dialysis. *Clin Ther*. 2020;42(4):625-33.

93. Wong G, Farkas A, Sussman R, Daroczi G, Hope WW, Lipman J, et al. Comparison of the accuracy and precision of pharmacokinetic equations to predict free meropenem concentrations in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(3):1411-7.

94. Scharf C, Paal M, Schroeder I, Vogeser M, Draenert R, Irlbeck M, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3).

95. Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragones-Eroles A, Cano-Marron M, Palomar-Martinez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(e1):e30-e5.

96. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(5):497-506.

97. Burger R, Guidi M, Calpini V, Lamothe F, Decosterd L, Robatel C, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3413-22.

98. Lertwattanachai T, Montakantikul P, Tangsujaritvijit V, Sanguanwit P, Sueajai J, Auparakkitanon S, et al. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *J Intensive Care*. 2020;8:26.

99. Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, et al. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):839-48.
100. Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Poor Correlation between Meropenem and Piperacillin Plasma Concentrations and Delivered Dose of Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4).
101. Alsultan A, Dasuqi SA, Aljamaan F, Omran RA, Syed SA, AlJaloud T, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2021;29(11):1272-7.
102. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15-21.
103. Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, Pota V, Giaccari LG, Coppolino F, et al. Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3).
104. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-58, table of contents.
105. Pea F, Della Siega P, Cojutti P, Sartor A, Crapis M, Scarparo C, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):255-8.
106. Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, Vaquer S, Castro P, Rodríguez AH, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5520-8.
107. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201667.
108. Franceschi L, Cojutti P, Baraldo M, Pea F. Stability of generic meropenem solutions for administration by continuous infusion at normal and elevated temperatures. *Ther Drug Monit*. 2014;36(5):674-6.
109. Kuti JL, Nightingale CH, Knauff RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther*. 2004;26(4):493-501.
110. Moehring R, Sarubbi C. Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics [Online]. Lexicomp Inc.; 2023 [cited 2023 18 Haziran 2023]. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/prolonged-infusions-of-beta-lactam-antibiotics?search=Prolonged%20infusions%20of%20beta-lactam%20antibiotics%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references.

111. Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2008;34(6):1091-6.
112. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2891-7.
113. Zhao Y, Xiao C, Hou J, Wu J, Xiao Y, Zhang B, et al. C/MIC > 4: A Potential Instrument to Predict the Efficacy of Meropenem. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(5).
114. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):196-207.
115. Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR, Roehr AC, Luque S, Grau S, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):696-702.
116. Liebchen U, Paal M, Jung J, Schroeder I, Frey L, Zoller M, et al. Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - A case report. *Respir Med Case Rep*. 2020;29:100966.
117. Zhao HY, Gu J, Lyu J, Liu D, Wang YT, Liu F, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(10):1139-45.

EKLER

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

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

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

1. Araştırmanın açık adı: **Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisinde Yatan Erişkin Hastalarda Meropenem’in Çukur Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Terapötik İlaç İzlemi ile Değerlendirilmesi**
2. Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı? **Evet**

3. Araştırmanın amacı nedir? **Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisinde yatan ve meropenem tedavisi alan hastalarda çeşitli faktörlere (hastanın böbrek fonksiyonu, verilen infüzyon stratejisi, sepsis, SOFA skoru, APACHE II skoru) bağlı olarak meropenemin kandaki çukur düzeyindeki değişimi ortaya koymak.**
4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir? **3 gün**
5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir? **19**
6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir? **İntravenöz meropenem tedavisi**
7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı? **Hayır**
8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız: **Meropenem tedavisinin 3. gününde ilaç uygulamasından yaklaşık 30 dk önce kan ilaç düzeyini incelemek üzere hastadan bir tüp kan alınacaktır.**
9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız: **Kan ilaç düzeyi ELISA hazır kiti ile tayin edilecektir.**
10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız: **Yok**
11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi? **Evet**
12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız: **Yok**
13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar..... tarafından karşılanacaktır. **YOKTUR**
14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler tarafından karşılanacaktır. **YOKTUR**
15. Gönüllülerin sorumlulukları nelerdir, yazılı olarak listeyelerek gönüllüye imzalatınız mı? **Bir tüp kan vermek. Evet**

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

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

İstedığınızde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

Adres:

Cep:

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

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

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

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
ADI-SOYADI ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK-2. HASTA KAYIT FORMU

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

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

İnfüzyon Stratejisi	İnfüzyon Süresi

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

İşlem	Uygulama Tarihi ve Saati – Numune No	Uygulama Durumu
MER tedavisinin 3. gününde ilk dozdan hemen önce çukur düzey ölçümü için 1 tüp kan alımı		☐
Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Alındı Mı?		☐

Tetkik	Parametre	Referans Aralığı	İlk MER dozu alınmadan son 24 saat içindeki değer (1)	MER tedavisinin 3. günündeki değer (2)	MER tedavisinin sonundaki değer (3)
Biyokimya Barkod1: İstem Tarihi1: Barkod2: İstem Tarihi2: Barkod3: İstem Tarihi3:	SCr	0.72-1.25 mg/dL			
	ALT	0-55 IU/L			
	AST	5-34 IU/L			
	Albümin	3.5-5 g/dL			
	Na	136-145 mmol/L			
	K	3.5-5.1 mmol/L			
Hemogram Barkod1: İstem Tarihi1: Barkod2: İstem Tarihi2: Barkod3: İstem Tarihi3:	WBC	4.3-10.3 x 10 ³ /µL			
	NE#	2.1-6.1 x 10 ³ /µL			
	RBC	4.38-5.77 x 10 ⁶ /µL			
	HGB	13.6-17.2 g/dL			
	HCT	39.5-50.3 %			

	MCV	80.7-95.5 fL			
	PLT	156-373 x 10 ³ /μL			
Hormon Barkod1: İstem Tarihi1: Barkod2: İstem Tarihi2: Barkod3: İstem Tarihi3:	PCT	0-0.5 ng/mL			
Seroloji Barkod1: İstem Tarihi1: Barkod2: İstem Tarihi2: Barkod3: İstem Tarihi3:	CRP	0-0.351 mg/dL			

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

EK-3. ETİK KURUL ONAYI

EK-4. ÖZGEÇMİŞ