

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HASTANEDE YATARAK PARENTERAL
ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ ALAN ÇOCUKLARDA
ZARARLI VE AMAÇLANMAYAN (ADVERS)
OLAYLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayça Pınar NAS**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Anıl TAPISIZ**

**ANKARA
AĞUSTOS 2020**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Farmakovijilans.....	3
2.1.1.Dünyada ve Türkiye’de farmakovijilans tarihçesi.....	3
2.1.2. Farmakovijilans tanımı.....	4
2.1.3. Farmakovijilans sistemi ile ilişkili tanımlar.....	5
2.1.4. Farmakovijilansın hedefleri.....	8
2.2. Akılcı İlaç Kullanımı.....	9
2.3. Advers İlaç Reaksiyonları.....	12
2.3.1. Advers ilaç reaksiyonu sınıflandırması.....	12
2.3.2. Advers olayların değerlendirilmesi ve nedensellik kavramı.....	16
2.3.3. Dünya Sağlık Örgütü nedensellik sınıflaması.....	18
2.3.4. Uppsala İlaç İzleme Merkezi (UMC).....	20
2.3.5. Türkiye’de mevcut sistem ve AİR bildirimi.....	21
2.4. Antimikrobiyal İlaçlar ve Önemi.....	23

2.4.1. Antibiyotiklerin önemi ve sınıflandırılması	23
2.4.2. Sık kullanılan parenteral antibiyotiklerin özellikleri ve advers etkileri	24
2.4.3. Antifungal ilaçların önemi ve sınıflandırılması	30
2.4.4. Sık kullanılan parenteral antifungal ilaçlar ve advers etkileri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Yöntem ve Çalışma Grubu	34
3.2. Çalışma Verileri ve Verilerin Değerlendirilmesi.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz	39
3.4. Etik Kurul Onayı.....	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri	41
4.2. Yalnızca Antimikrobiyal İlaç Kullanan Hastaların Değerlendirilmesi.....	46
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR.....	68
8. ÖZET	79
9. SUMMARY	81
10. EKLER	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. TÜFAM bildirim şeması	21
Şekil 2. Hastaların tedavilerinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların kullanım oranları	45
Şekil 3. Kesin kategorisinde en sık görülen advers olayların yüzdelik dağılımı	51
Şekil 4. En sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlarla en sık görülen advers olaylar	52

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Görölme sıklığına göre advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması	12
Tablo 2. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması	15
Tablo 3. DSÖ-UMC nedensellik kategorileri	19
Tablo 4. Çalışmada en sık kullanılan parenteral antimikrobiyal ilaçların etken maddeleri	35
Tablo 5. Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olayların tanımları	36
Tablo 6. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler	42
Tablo 7. Hastaların antimikrobiyal ilaç kullanım endikasyonları	43
Tablo 8. Antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların eşlik eden hastalıkları	44
Tablo 9. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda advers olay görölme durumlarının incelenmesi	46
Tablo 10. Kategorizasyonlara göre advers olayların sayısal dağılımı.....	47
Tablo 11. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastaların advers olay dağılımı	49
Tablo 12. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda meydana gelen advers olayların sistemlere göre kategorik olarak dağılımı.....	50
Tablo 13. En sık görölün üç advers olayın antimikrobiyal ilaçlara göre dağılımı	51

Tablo 14. Advers olay görölme durumu üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerdendirilmesi	54
--	----

KISALTMALAR

AİK	: Akılcı ilaç kullanımı
AMG	: Antimikrobiyal maruziyet günü
AOİK	: Akılcı olmayan ilaç kullanımı
BARDI	: Bayes advers reaksiyonlar tanı aracı
BOGR	: Bireysel olgu güvenlilik raporu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GÜTFH	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
KÜB	: Kısa ürün bilgisi
SPSS:	: Statistical Package for Social Sciences
TÜFAM	: Türkiye Farmakovijilans Merkezi
UMC	: Uppsala Monitoring Centre/ Uppsala İlaç İzleme Merkezi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçlarla ilgili istenmeyen etkilerin veya diğer sorunların tespit edilmesini, değerlendirilmesini, anlaşılmasını ve önlenmesini sağlamak amacıyla yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar farmakovijilans olarak ifade edilmektedir (1). Farmakovijilansın temel amacı; ilaçların güvenli ve akılcı kullanılmasına yönlendirmektir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1985'te Nairobi'de gerçekleştirilen toplantıda, akılcı ilaç kullanımını (AİK) “bireylerin ihtiyaçları doğrultusunda doğru ilacı, uygun süre, doz ve maliyetle kullanmaları” olarak tanımlamıştır (3).

DSÖ'nün tahminlerine göre; dünya genelinde ilaçların yarısından fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, dağıtılmakta ya da satılmakta, yaklaşık yarısı akılcı olmayan şekilde kullanılmakta, hastaların beklenenden azı kılavuzlara uygun tedavi edilmektedir. Hastanede yatan hastalarda antimikrobiyal ilaç kullanımı çok yaygındır. Literatürde hastanede yatan hastaların yatışları süresince en az %50'sinin, en az bir antibiyotik kullandığı belirtilmiştir (4). Gereksiz ve uygunsuz antibiyotik kullanımı; alerjik reaksiyonlar, antibiyotiklere direnç gelişmesi veya organ yetmezliklerine kadar gidebilen geniş bir spektrumda birçok ilaç ilişkili advers olaya sebep olabilir. Bu sebeple kullanılan antimikrobiyal ilaçlar hastaların tedavi süreçlerinde dikkatle seçilmeli, doğru dozda ayarlanmalı ve oluşabilecek beklenmeyen etkileri açısından sistematik ve düzenli bir şekilde takip edilmelidir.

Farmakovijilans ülkemizde yeni gelişmekte olan ve farkındalık yaratılması gereken bir kavramdır. Farmakovijilans akılcı ilaç tedavisinin de önemli bir parçasıdır. Ülkemizde DSÖ standartlarında bir farmakovijilans sistemi kurulmasına rağmen, eksik raporlama hala çok sık görülmektedir (5, 6). Günümüzde Türkiye'de farmakovijilans çalışmaları ile ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır, bu sebeple bu konudaki çalışmaların yaygınlaşması amacıyla desteklenmesi ve cesaretlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürde farklı ilaç gruplarında bu amaçla yapılan farmakovijilans çalışmaları mevcut olmakla birlikte (7); pediatrik yaş grubunda yapılan çalışma sayısı azdır (8, 9). Bu amaçla planladığımız farmakovijilans çalışması, daha önce ülkemizde yapılmamış ve herhangi bir ilaç grubunda advers olaylar sistematik şekilde araştırılmamıştır.

Bu çalışmada amacımız, hastanede yatarak parenteral antimikrobiyal tedavi alan çocuklarda kullanılan ilaçların advers etkilerini değerlendirmek, kategorize etmek, ortaya çıkan bu etkinin DSÖ'nün belirlediği kriterlere göre kullanılan ilaçla nedensellik ilişkisini belirlemek, farmakovijilans konusundaki farkındalığı artırmak ve advers etki bildirimlerinin sistematik ve düzenli şekilde yapılmasının önemini vurgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü advers ilaç reaksiyonunu, bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki olarak tanımlamaktadır ve bu bağlamda DSÖ farmakovijilansın temel amacının ilaçların akılcı ve güvenli kullanımını teşvik etmek olduğunu belirtmektedir (3).

2.1. Farmakovijilans

2.1.1.Dünyada ve Türkiye’de farmakovijilans tarihçesi

Dünyada ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin fark edilmesi ile farmakovijilans konusunda ilk adımlar atılmıştır. 1961 yılınca meydana gelen ve “Talidomid Faciası” olarak adlandırılan olayda; özellikle Avrupa ülkelerinde gebe kadınlara bulantı ve kusmayı önleyici ilaç olarak verilen talidomid nedeni ile binlerce fokomelili bebek doğumu meydana gelmiştir. Talidomid faciasının tüm dünyada etkilerinin görülmesinin ardından advers ilaç reaksiyonları ile ilgili çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Farmakovijilans çalışmalarının küreselleşmesi sonucunda 1968 yılında DSÖ tarafından İsveç’te Uppsala İlaç İzleme Merkezi (Uppsala Monitoring Centre-UMC)

kurulmuş ve faaliyetlerine başlamıştır. Programa üye olan ülke sayısı yıllar içinde artmıştır. Türkiye 1987 yılında 28. üye ülke olarak programa katılmıştır (10). Yıllar içinde raporlama oranında belirgin bir artış olmasına rağmen yine de Türkiye diğer ülkelerin ortalamasının altında kalmaktadır (11).

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) sorumlulukları arasında; ilaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması yer almaktadır (12).

2.1.2. Farmakovijilans tanımı

Farmakovijilans, advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer olası sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalardır (13).

TÜFAM'a göre farmakovijilans ise günlük klinik uygulamada ilaçların güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve gerekli önlemlerin alınması şeklinde tanımlanmıştır (2).

2.1.3. Farmakovijilans sistemi ile ilişkili tanımlar

Farmakovijilans sistemi ile ilgili tanımlar yönetmelik kapsamında, İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, Modül I – Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi’nde tanımlandığı şekilde aşağıda açıklanmıştır (2).

Advers ilaç reaksiyonu (advers etki): Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder. Bu tanıma, sadece ilacın ruhsat şartları içerisinde kullanımı değil; ruhsat şartları dışında kullanım, doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hataları ve mesleki maruziyet de dahildir (2).

Advers olay (advers deneyim): Bir ilacın uygulanmasını takiben ortaya çıkan istenmeyen bir durumdur. Bu durumun tedavi ile nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir. Meydana gelen istenmeyen durum ile uygulanan tıbbi ürün zamansal olarak uygun süreçte gerçekleşmiş olmalıdır (14).

Beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu: İlaça ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyondur (2).

Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR): Tek bir hastada belirli bir zamanda bir ilaç ile ilgili olarak meydana gelen bir ya da birden fazla şüpheli advers reaksiyonun bildirimini içeren advers ilaç reaksiyon raporudur. Geçerli bir rapor, kimliği tespit edilebilen en az bir raportörü, kimliği tespit edilebilen tek bir hastayı, en az bir şüpheli advers reaksiyonu ve en az bir şüpheli ilacı içermelidir (2).

Birincil kaynak: Şüpheli advers reaksiyon hakkında bilgi alınan birincil kaynak, olayı bildiren kişidir (2).

Ciddi advers ilaç reaksiyonu: Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlardır. Bir olgunun ciddiyetini belirlemek için, advers reaksiyon sırasındaki özellikler ve sonuçlar dikkate alınmalıdır (2).

Doz aşımı: Her bir alımda veya kümülatif dozda, onaylı kısa ürün bilgilerine göre tavsiye edilen maksimum dozun üzerindeki miktarda ilaç kullanılmasını ifade eder (2).

Farmakovijilans irtibat noktası: Çalıştıkları sağlık kuruluşunda advers ilaç reaksiyonlarının bildirilmesini, farmakovijilans verilerinin toplanmasını, gerektiğinde eğitim ve bilgilendirme çalışmalarının düzenlenmesini sağlayan sorumlu şahıs veya ilgili birimdir(14).

İlaç Suistimali: İlaçların kasıtlı olarak sürekli veya aralıklı olarak aşırı kullanılması ve zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik etmesi durumudur (2).

Kötüye kullanım: İlacın onaylı ürün bilgilerine aykırı olarak kasten ve uygun olmayan bir şekilde kullanılması durumudur (2).

Mesleki maruziyet: İlacı profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeni ile maruz kalınması durumudur (2).

Nedensellik: Advers reaksiyon tanımı, şüpheli bir ilaç ile bir advers olay arasında nedensellik ilişkisi ile ilgili olarak en az bir makul olasılığa işaret etmektedir. Advers reaksiyon, advers olayın aksine, ilaç ile meydana gelen durum arasında bir nedensellik ilişkisinden şüphelenilmesi ile karakterize edilir. TÜFAM’a bildirim açısından, bir olay spontan olarak bildirildiyse, ilişki bilinmiyor ya da belirtilmemiş olsa bile bu durum advers reaksiyon tanımına uymaktadır.

Risk: Hastanın sağlığı, halk sağlığı ve çevre açısından arzu edilmeyen ilacın kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği ile ilgili her türlü riski içerir (2).

Spontan bildirim: Bir ilacın rutin kullanımı esnasında bir hastada, bir veya daha fazla ilacın kullanımı ile ortaya çıkan şüpheli advers etkinin sağlık mesleği mensubu tarafından ruhsat sahibine veya kuruma talep edilmeden bildirilmesidir (2).

Sinyal: Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgilerdir. Bir olayın “sinyal” olarak kabul edilebilmesi için olayın ciddiyetine ve bildirimin kalitesine göre değişmekle beraber genellikle birden fazla raporlama olması gerekir (2, 14).

TÜFAM: Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezidir. Spontan bildirim yoluyla kendisine

ulaştırılan ürün advers etkilerini inceler ve değerlendirir. Ayrıca uluslararası kuruluşlar ile bilgi paylaşımını gerçekleştirir (14).

Yan etki: Çoğu zaman tam karşılığı olmayacak şekilde advers etki yerine kullanılan ve karışıklıklara yol açan bir terimdir. Bu nedenle ilaç güvenliliğinde giderek daha az kullanılmaktadır. Hastada kabul edilmiş normal tedavi dozlarında amaçlanmış etkiye ilave ortaya çıkabilecek, tedavi sürecinde oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir (15).

2.1.4. Farmakovijilansın hedefleri

Farmakovijilans, şüphelenilen advers olayın sıklığını ve yeni olgu sayısını (insidansını) ortaya koymayı, advers olay ile şüphelenilen ilaç arasında neden sonuç ilişkisinin kurulmasını ve advers olayın şiddetinin değerlendirilmesini amaçlar (16).

Farmakovijilansın temel hedefleri DSÖ tarafından şu şekilde sıralanmaktadır:

- Advers etkiler ve ilaç etkileşimlerinin erken dönemde saptanması
- Advers etkilerin sıklığının bilinmesi
- Advers etkilerin nedenlerinin ve risk faktörlerinin tanımlanması
- Akılcı ilaç kullanımına yönlendirmesi ve ilaçların seçiminde fayda/risk dengesinin kurulmasına katkıda bulunulması
- İlacın zararlı istenmeyen etkilerinin azaltılması ve ilaçtan maksimum yararın elde edilmesinin sağlanması

- İlaç kullanımının güvenliliği ile ilişkili sorunları saptanması ve elde edilen bulguların uygun biçimde açıklanması
- Farmakovijilans ve advers ilaç etkileri ile ilgili konuların öneminin anlaşılmasının sağlanması amacıyla, sağlık çalışanlarının bu konuda farkındalıklarının artırılması, eğitimlerin teşvik edilmesi ve halk ile iletişiminin etkin şekilde sağlanması
- İlaç mevzuatının iyileştirilmesi, ilaçların güvenli, verimli ve uygun maliyetli (maliyet-etkili) şekilde kullanımının sağlanması

2.2. Akılcı İlaç Kullanımı

DSÖ'e göre hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun olan ilacın, uygun dozda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyetle almalarının sağlanması akılcı ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır (17). Başka bir tanımla akılcı ilaç kullanımı ilaçların etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyetine göre seçilmesidir. Akılcı ilaç kullanımının basamaklarında; doğru tanının konulması, prognoza göre doğru tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, uygun tedavinin seçimi, tedavinin risklerinin gözden geçirilerek en aza indirilmesi ve maliyet analizinin yapılması esastır.

Dünya genelinde reçete edilen ilaçların yarısından fazlası akılcı olmayan şekilde reçete edilmekte ve satılmakta; hastaların yaklaşık yarısı ise ilaçları doğru kullanmamaktadır (18). Buna bağlı olarak ilaçların istenmeyen etkileri önemli bir

sağlık sorunu haline gelmektedir. Uygunsuz ilaç kullanımı nedeni ile hastaların hastaneye yatışları önemli oranda artmakta, mortalite ve morbiditede artışa sebep olmaktadır (19, 20).

Bilindiği üzere akılcı ilaç kullanımının başlıca kriterlerinden olan uygunluluk ve güvenlilik advers ilaç reaksiyonları ile yakından ilişkilidir. Hastaya uygun ilacın seçilmesi konusunda dikkatsiz davranılması sonucu uygunsuz ilaç kullanımı ile ilaçlara bağlı advers reaksiyonlar önemli ölçüde artacaktır. Bu bağlamda hastada hafif bir reaksiyondan ölüme kadar uzanabilen geniş bir yelpazede advers reaksiyon ortaya çıkma riski artmaktadır. Yapılan son çalışmalar hastane başvurularının yaklaşık %3-4'ünün advers ilaç reaksiyonlarına bağlı olduğunu göstermektedir (21-23). Ayrıca Avrupa'da her yıl yaklaşık 197.000 ölümün nedeninin advers ilaç reaksiyonlarından kaynaklı olduğu bildirilmiştir (24). Bu açıdan bakıldığında akılcı ilaç kullanım kriterlerine göre ilaç seçilmesi, sadece tedavinin etkinliği değil aynı zamanda advers reaksiyon görülme sıklığı açısından da önem arz etmektedir.

Akılcı ilaç kullanımının gereklerine uyulmaması durumu olarak tanımlanan “akılcı olmayan ilaç kullanımı” (AOİK) günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. AOİK’de karşımıza çıkan en önemli problemler; gerekli olmadığı halde çoklu ilaç kullanımı, endikasyon dışı yazılan reçeteler, etkinliği bilinen ilaç yerine maliyeti daha yüksek olan yeni ilacın seçilmesi, hastaların kendi kendilerine ilaç kullanmaları veya daha fazla ilaç kullanımı için direnç göstermeleri olarak sıralanabilir (25, 26). Bu durum sonucunda AOİK ile etkin olmayan tedavi,

advers ilaç reaksiyonları, antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç, hastaya ve topluma ekonomik yük oluşması gibi sorunlar da beraberinde gelmektedir.

Antimikrobiyal direnç küresel bir sağlık sorunudur (27). Dünya genelinde 700.000 ölüm için antimikrobiyal ilaç direnci suçlanmaktadır (28). Antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişiminin kontrolündeki en önemli noktalardan biri de akılcı ilaç kullanımıdır. Fakat toplumun bu konudaki bilgi eksikliği bu sürecin yönetimi zorlaştırmaktadır. Direnç gelişimini engellemek ve akılcı ilaç kullanımını etkin olarak uygulayabilmek adına sorumluluğu ön planda olan paydaşlardan hekimlerin, hemşirelerin, eczacıların ve konu ile ilgili sorumlu tüm sağlık personelinin; toplumu ve hastaları akılcı ilaç kullanımı konusunda bilinçlendirmesi son derece önemlidir (29). Almanya’da yapılan bir çalışmada; 9 yıl ara ile çoklu ilaç kullanımı olan iki hasta grubu prospektif incelenmiş, gelişen advers olaylar iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Sonuçta yıllar geçtikçe advers olay insidansında belirgin azalma görülmüş ve bu düşüş akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşmasına, hekimlerin advers ilaç reaksiyonları hakkında farkındalığının artmasına bağlanmıştır (8).

Antimikrobiyal ilaçların akılcı olmayan kullanımının yalnız bireyi değil toplumu da büyük oranda etkilediği akıldan çıkarılmamalıdır. Akılcı ilaç kullanımının benimsenmesi ve yaygınlaşması ile özellikle antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimi de önemli oranda azaltılabilir ve bu toplum sağlığı sorununun önüne geçilebilir.

2.3. Advers İlaç Reaksiyonları

Advers ilaç reaksiyonu bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan yanıttır (30). Yanıt terimi ilaç ve advers olay arasında nedensellik ilişkisi olduğunu gösteren en azından bir olasılık olduğu anlamını taşımaktadır.

2.3.1. Advers ilaç reaksiyonu sınıflandırması

Advers ilaç reaksiyonları görülme sıklığına, ciddiyetine ve tipine göre farklı şekillerde sınıflandırılır (Tablo 1) (31).

Tablo 1. Görülme sıklığına göre advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100 - <1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1000 - <1/100$
Seyrek	$\geq 1/10000 - <1/1000$
Çok seyrek	$<1/10000$

Tiplerine göre AİR sınıflandırılması ise 6 grupta yapılmaktadır (30, 31). Sınıflamada kullanılan harfler ingilizce tanımlarının ilk harflerinden oluşmaktadır. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tip A (augmented/ artırılmış): Bu tip reaksiyonlar normal kullanım dozunda verilen bir ilacın normal etkisinin artışı olarak düşünülebilir. Bu gruptaki advers reaksiyonlar ilacın farmakolojik etkisinden kaynaklanan, sıklıkla doza bağlı olarak

ortaya çıkan ve öngörülebilir advers reaksiyonlardır. Advers etkilerin %80'ini oluşturur ve genellikle mortalite oranı düşüktür. Bu tür ilaç reaksiyonlarında ilaç dozu ayarlanması ve/veya birlikte kullanılan diğer ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi gerekebilir. Varfarin kaynaklı kanama, opioidlere bağlı oluşan solunum depresyonu veya digital toksisitesi bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip B (bizarre/ beklenmeyen): Bu tip reaksiyonlar doz bağımlı olmayan, düşük doz veya yüksek doz alımlarda reaksiyon şiddeti değişmeyen ve farmakolojik olarak öngörülmeleyen reaksiyonlardır. Düşük dozlarda bile görülebildiğinden potansiyel olarak daha ciddi advers etkilerdir, tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Penisiline bağlı görülen anafilaksi veya klozapine bağlı agranülositoz bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip C (chronic/ kronik): Bu tip reaksiyonlar doz ve zaman ilişkilidir, genellikle uzun süreli kullanımda ortaya çıkan ve kümülatif doza bağlı gelişen etkilerdir. Bu tip reaksiyonların ilaçla ilişkilerinin kanıtlanabilmesi zordur ve uygun yöntemlerle çok sayıda istatistiksel analiz yapılmasını gerektirir. Bu nedenle Tip C reaksiyonlara “istatistiksel reaksiyonlar” adı da verilir. Uzun süre tolbutamid kullanan diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık kaynaklı mortalitenin artması bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip D (delayed/ gecikmiş): Bu tip reaksiyonlar ilacın kullanımının üzerinden belirli bir zaman geçtikten sonra ortaya çıkan, genellikle doz bağımlı advers

etkilidir. Gecikmiş tip reaksiyonlar olduklarından tespit edilebilmeleri zordur. Nörolepetiklerin kullanımı sonucu görülen tardiv diskinezi bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip E (end of use/ kesim ilişkili): Bu tip reaksiyonlar ilacın kullanımının kesilmesi (ilacın çekilmesi) ile ilişkilidir. İlacın azaltılarak ve doz ayarı yapılarak kesilmesi ile önlenebilir. Opiyatların ani kesilmesi ile görülen çekilme ve yoksunluk sendromu veya beta blokör kullanımının kesilmesi ile gelişen miyokardial iskemi bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip F (failure/ başarısızlık): Bu tip reaksiyonlar tedavinin başarısızlığı ile ilişkilidir. Doz bağımlı veya ilaç etkileşimlerinden kaynaklı olabilir. Dozun artırılması düşünülebilir. Spesifik enzim indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında oral kontraseptif dozunun ve buna bağlı koruyuculuğunun yetersiz kalması bu gruba örnek olarak verilebilir.

Tip G (genetic/ genetik): Bu tip reaksiyonlar ise genetik kökenli advers etkileri kapsamaktadır.

Tablo 2. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması (30)

Tipi	Özellikleri	Örnekler	Yönetim
Tip A: Doz bağımlı	• Yaygın, düşük mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili • Öngörülebilir	• Digoksin toksisitesi • SSRI'lara bağlı serotonin sendromu • Trisiklik antidepresanların antikolinerjik etkileri	• Dozu azaltın veya kesin • Eşlik eden tedavilerin etkilerini göz önünde bulundurun
Tip B: Doz bağımsız	• Nadir, yüksek mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili değildir • Öngörülemez	• Penisilin hipersensitivitesi • Akut porfiri • Malign hipertermi	• Tekrar kullanımından kaçının
Tip C: Doz bağımlı ve zaman ilişkili	• Nadir • Kümülatif doz ile ilişkili	• Kortikosteroidler tarafından hipotalamo hipofizer-adrenal aksın baskılanması	• Dozu azaltın veya kesin; çekilme semptomları uzayabilir
Tip D: Zaman ilişkili	• Nadir • Genellikle doz bağımlı • İlacın kullanımından sonra belirlenir	• Teratojenler (dietilstilbestrol ile vajinal adenokarsinom) • Nöroleptiklere bağlı tardiv diskinezi	• Genellikle inatçıdır
Tip E: Çekilme	• Nadir • İlacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar	• Opiyatların çekilme sendromu • Beta blokör çekilmesine bağlı myokardiyal iskemi	• Tekrar başlayın ve doz ayarı yaparak yavaşça azaltın
Tip F: Beklenmedik tedavi başarısızlığı	• Yaygın, doz bağımlı • Genellikle ilaç etkileşimlerinden kaynaklanır	• Spesifik enzim indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında oral kontraseptif dozunun yetersiz kalması	• Doz artışı düşünün • Eşlik eden tedavilerin etkilerini düşünün

Advers ilaç reaksiyonlarının ciddiyetine göre sınıflandırılması şu şekilde tanımlanmıştır (31):

- Minör AİR: Herhangi bir tedavi veya antidot gerektirmez, hastanede yatış süresinin uzamasına neden olmaz.
- Orta AİR: İlaç tedavisinde değişiklik veya özel tedavi gerektiren ya da hastanede yatışı en az bir gün uzatan reaksiyonlardır.
- Ciddi AİR: Yaşamı tehdit eden, geri dönüşümsüz ve kalıcı hasara neden olabilen reaksiyonlardır.
- Ölümcül AİR: Direkt veya indirek yoldan hastanın ölümüne sebep olur.

2.3.2. Advers olayların değerlendirilmesi ve nedensellik kavramı

Hastanede yatan bir hastanın tedavi süresince ortaya çıkabilen her türlü amaçlanmayan ve zararlı (advers) olaylar söz konusu olduğunda hastanın mevcut kullandığı uzun süreli ilaçlar, bitkisel ilaçlar veya yeni başlanan ilaçlar sorgulanmalıdır. Bu çerçevede hastanın advers ilaç reaksiyonunun tespit edilmesi, tedavisinin de etkin şekilde ilerlemesi için büyük önem arz etmektedir.

Advers ilaç reaksiyonları birer şüpheden ibarettir bu nedenle ortaya çıkan olay için; ilaçla kesin ilişkilidir veya olayla hiç ilişkisi yoktur şeklinde bir değerlendirmede bulunmak oldukça güçtür ve doğru bir yaklaşım değildir. Bir istenmeyen olay ile buna neden olabilecek ilaç arasındaki ilişkinin her zaman kesin olduğu kanısına

varılamaz (16). Bu durumun önüne geçilmek için, şüphelenilen bir AİR ortaya çıkması durumunda kullanılan ilaçlar ile arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla nedensellik değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan bir çok yöntem bulunmaktadır (32, 33).

Nedensellik değerlendirme yöntemlerinin çoğunun kendi avantajları ve dezavantajları vardır. Standart AİR değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmek istenme amacı, advers reaksiyonlar ve şüpheli ilaçların ilişkilendirilmesine yönelik güvenilir, tekrarlanabilir ve onaylanmış yöntemleri uygulamaktır. Bunlardan bazıları; Naranjo olasılık ölçeği (34), DSÖ nedensellik sınıflaması (35), Austin Bradford-Hill kriterleri (36), Bayes teoremine dayanan nedensellik sınıflaması-Bayes advers reaksiyonlar tanı aracı (BARDI) (37) şeklinde sıralanabilir. Literatürde standartlaştırılmış, evrensel olarak kabul edilmiş tek bir ölçek henüz olmamakla beraber çalışmaların çoğunda DSÖ nedensellik değerlendirme ölçeği ve Naranjo olasılık ölçeği yaygın olarak tercih edilmektedir (38).

Objektif bir nedensellik değerlendirmesi dört temel ilkeden oluşur (39):

- I. **Zamansal uygunluk:** İlaç kullanımı ve advers reaksiyonun ortaya çıkışı arasında geçen süre anlamlı mı?
- II. **Sataşmayı-Karşılaşmayı kaldırma (dechallenge):** Advers reaksiyonun sebebi olduğundan şüphelenilen ilacın kullanımının kesilmesi ile advers reaksiyon ortadan kalkıyor mu?

- III. **Tekrar sataşma-karşılaşma (rechallenge):** Şüpheli ilaç tekrar verildiğinde aynı advers reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?
- IV. **Karıştırıcı faktörler:** Reaksiyon hastanın klinik durumu veya eşlik eden ilaçlarının bilinen özellikleri ile makul bir şekilde açıklanabilir mi?

2.3.3. Dünya Sağlık Örgütü nedensellik sınıflaması

DSÖ nedensellik kategorileri literatürde en çok kabul gören sınıflamalardandır ve Uppsala İlaç İzleme Merkezi (UMC) tarafından uluslararası ilaç izleme programına dahil olan ülkeler için geliştirilmiştir. İlaça bağlı advers olay geliştiğinde nedensellik değerlendirmesi yapılırken kullanılan kriterler Tablo 3’de açıklanmıştır (35,40).

Tablo 3. DSÖ-UMC nedensellik kategorileri (35)

Sınıflandırma	Kriterler
Kesin (Certain)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasında mantıklı/ geçerli zamansal ilişki vardır • Başka hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamaz • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile mantıklı klinik yanıt alınır • Olay farmakolojik veya fenomenolojik olarak kesin kanıtlanmıştır • Gerekirse tekrar maruziyet (sataşma/ rechallenge) ile aynı bulguların ortaya çıkıp çıkmayacağı konusunda tekrar değerlendirilir
Olası / olabilir (Probable/Likely)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Hastalığa veya diğer ilaçlara bağlanabilmesi olası değildir • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile makul klinik yanıt alınır • Tekrar sataşma (rechallenge) gerekli değildir
Mümkün/ olanaklı (Possible)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Başka hastalık ve diğer ilaçlar ile açıklanabilir • İlacın kesilmesi ile beklenen düzelme ile ilgili bilgi yetersiz veya belirsizdir
Olasılık dışı (Unlikely)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasındaki zamanın uygunsuz/ uyumsuzdur (ancak imkansız değil) • Başka hastalık veya diğer ilaçlar ile mantıklı/makul olarak açıklanabilir
Koşullu/ sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği vardır • Ancak uygun değerlendirme için daha fazla veri veya muayene bulgusu gereklidir
Değerlendirilemez/ sınıflandırılmaz (Unassessable / Unclassifiable)	• Advers reaksiyona işaret eden bildirim vardır • Ancak yetersiz bilgi, verilerin desteklenemez veya doğrulanamaz olması nedeni ile değerlendirilemez

2.3.4. Uppsala İlaç İzleme Merkezi (UMC)

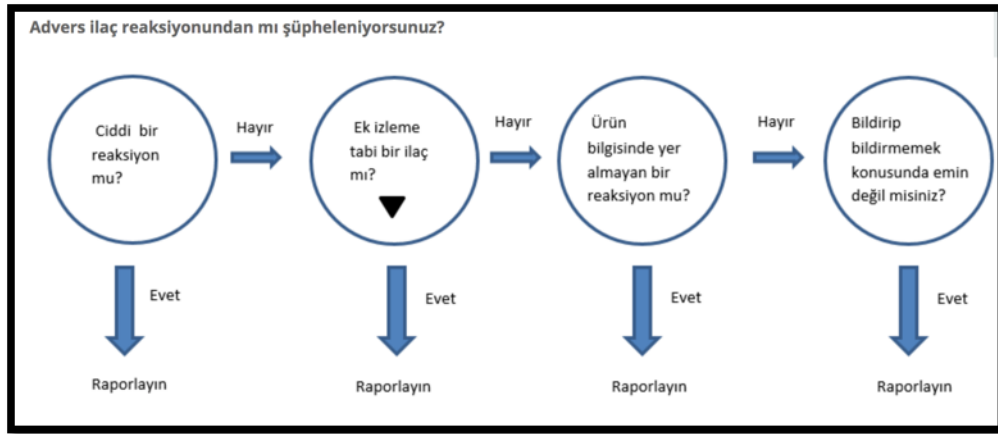
Uppsala İzleme Merkezi 1978 yılında İsveç Uppsala’da DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Merkezi olarak kurulan, bağımsız, kar amacı gütmeyen, uluslararası hizmet veren bir bilimsel araştırma merkezidir. İlaçların risklerini ve faydalarını keşfetmek ve anlamak için farmakovijilans bilimini kullanarak hastalar için daha güvenli ilaç kullanımını teşvik etmeyi amaçlar (41). Bu amaçla program, uluslararası olarak bir çok kaynaktan ilaçların olumsuz etkileri hakkında bilgi toplamaya çalışarak, ilaçlardan kaynaklanabilecek tehlikelerin kaçırılmamasını sağlamıştır. UMC, DSÖ'nün dünya çapındaki farmakovijilans ağının teknik ve bilimsel faaliyetlerini yürütmektedir.

Günümüzde çoğu ülkede ilaçların güvenliğini ve kullanımını izlemek için aktif, iyi kurulmuş sistemler bulunmaktadır. UMC bu sistemlerin ortaya çıkmasında, geliştirilmesinde ve desteklenmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bu amaçla tüm ulusal merkezler için standart bir raporlama sistemi ve veri tabanı geliştirmeye çalışmış, ülkeler arası hızlı iletişim ve sinyal tespitini teşvik etmiştir. 2020 yılı itibari ile 136 ülke DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programının tam üyesidir, Türkiye 1987 yılında programa 28. sırada dahil olmuştur (42).

2.3.5. Türkiye’de mevcut sistem ve AİR bildirimi

Türkiye’de advers olayların toplanması, incelenmesi ve değerlendirilmesi ile ilgili ulusal farmakovijilans çalışmaları, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yürütülmektedir.

Advers reaksiyon bildirimi yapmak için ilacın advers reaksiyona sebep olduğundan şüphelenmek yeterlidir, emin olmak veya ilaç ile ilişkilendirmek gerekli değildir. Ciddi olarak değerlendirilen tüm advers reaksiyonlar, çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelen advers reaksiyonlar, gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan advers reaksiyonlar, ek izlemeye tabi olan (ters siyah üçgen amblemi bulunduran) ilaçlar veya ürün prospektüs bilgisinde yer almayan ilaçlarla meydana gelen reaksiyonlar özellikle bildirilmelidir (43) (Şekil 1).



Şekil 1. TÜFAM bildirim şeması

Bildirim yapılırken TÜFAM Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Formu kullanılır. Sağlık profesyonelleri, ruhsat sahibi veya hastalar da advers ilaç reaksiyonu bildirimini yapabilirler. Bildirimde kullanılan formlar Ek 2 ve 3’de gösterilmiştir.

Bildirimler TÜFAM’a ulaştıktan sonra eğer bildirimde eksiklikler varsa ya da ek bilgiler gerekiyorsa bildirim yapan kişiye dönülerek eksiklikler tamamlanmaya çalışılır. Bildirim yapıldıktan sonra, TÜFAM tarafından advers ilaç reaksiyonu ile kullanılan ilaç arasında nedensellik değerlendirmesi yapılır. Bu süreçte araştırılan advers reaksiyonun daha önce dökümente edilip edilmediğine ve ilacın kısa ürün bilgisi (KÜB) içinde yer alıp almadığına bakılır. KÜB’de yer almayan reaksiyonlar için TÜFAM veri tabanı, DSÖ-UMC veri tabanı veya diğer uluslararası bilgi kaynakları kontrol edilerek benzer vakalar araştırılır.

Advers reaksiyonla ilgili nedensellik değerlendirmesi yapıldıktan sonra, ilgili ilaca bağlı olduğu düşünülen reaksiyon TÜFAM veri tabanına kayıt edilerek, sinyal analizi yapılmak amacıyla DSÖ-UMC veri tabanına da gönderilir (12).

Değerlendirmeler sonucu ortaya çıkan sinyal sonunca yarar-risk analizi yapılarak; dozlam değişikliği, veriliş yolu değişikliği, kısa ürün bilgisine uyarı konmasından ilacın ruhsatının tekrar değerlendirilmesi, iptal edilmesi veya ilacın piyasadan toplatılmasına kadar gidebilen önlemler uygulanır.

2.4. Antimikrobiyal İlaçlar ve Önemi

Farklı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan antimikrobiyal ilaçlar; antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparaziter olarak dört gruba ayrılır. Doğru ve uygun antimikrobiyal ilaç seçimi sayesinde çoğu enfeksiyon hastalığının klinik seyri ve prognozu değişmektedir.

2.4.1. Antibiyotiklerin önemi ve sınıflandırılması

Antibiyotiklerin çocuk enfeksiyon hastalıklarında morbidite ve mortalitenin azalmasında olumlu katkıları yadsınamaz olmasına rağmen, bu gibi yararlarının haricinde, akılcı kullanılmazsa neden olabileceği istenmeyen zararlı etkiler, hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması veya direnç gelişmesi gibi olumsuz sonuçlarını da unutmamak gerekir. Enfeksiyon durumunun kontrol altına alınması süresince kullanılan antimikrobiyal ilaçların seçimi, uygunluğu ve kar/zarar dengesinin kurulması hem doğru tedavinin verilmesini sağlamak ve direnç gelişimini önlemek, hem de maliyetleri azaltmak adına büyük önem arz etmektedir.

Özellikle son 20 yıl içinde yeni antibiyotik sınıfları geliştirilmiş olsa da, yıllar içinde gittikçe artan antibiyotik direnç sorunu nedeni ile yeni geliştirilen antibiyotik sayısı giderek azalmaktadır. Küresel antibakteriyel direnç giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Hemen hemen tüm mevcut antibakteriyellerden dirençli bakteriler tespit edilmiştir (44).

Antibiyotikler bakteri üzerinde etki ettikleri bölgelere ve etki mekanizmalarına göre 5 gruba ayrılabilir (45). Bunlar; hücre duvarı sentezini bozanlar, hücre zarı geçirgenliğini artıranlar, protein sentezini bozanlar, nükleik asit sentezini önleyenler ve antimetabolit aktiviteliler olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde sık kullanılan antibiyotikler incelenecektir.

2.4.2. Sık kullanılan parenteral antibiyotiklerin özellikleri ve advers etkileri

a. Beta laktam grubu antibiyotikler

Beta laktam grubu antibiyotikler; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta laktamaz inhibitörlerini içerir. Etkilerini bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterir. Genellikle bakterisidal etkilidir.

Sık görülen advers etkileri arasında; Ig-E ilişkili alerjik reaksiyonlar, serum hastalığı gibi immünolojik reaksiyonlar; anafilaksi, anafilaktik şok, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları; flebit, makülopapüler cilt döküntüleri, selülit, dermatit, ürtiker gibi dermatolojik bulgular; ensefalopati, aseptik menenjit, bilinç değişikliği, konvülziyon ve koma gibi nörolojik bulgular; bulantı, kusma, Clostridium difficile ile ilişkili ishal, psödomembranöz kolit, oral kandidiyazis gibi gastrointestinal sistem bulguları; plevral efüzyon, pnömotoraks, dispne, eozinofilik pnömoni gibi pulmoner sistem bulguları; akut interstisyel nefrit, renal tübüler hastalık, artmış kreatinin, böbrek yetmezliği gibi renal bulgular; kolestatik sarılık, artmış karaciğer enzimleri, artmış serum alkalen fosfataz, hepatit gibi hepatobiliyer sistem bulguları;

agranülositoz, anemi, eozinofili, hemolitik anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz, nötropeni, nötropeni gibi hematolojik bulgular; hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalemi, asidoz, hipernatremi, hiponatremi, hipofosfatem, hipomagnezemi, hipoalbüminemi gibi endokrinolojik bulgular ve elektrolit bozuklukları yer alır (46).

Penisilin grubu antibiyotikler (*penisilin G, ampisilin, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam*); bakteriyel hücre duvarı sentezine engel olarak duyarlı bakterilere karşı güçlü bakterisidal aktiviteye neden olan, toksisitesi az ve en sık kullanılan beta laktam grubu antibiyotiklerdendir. Penisilin grubu antibiyotikler genellikle solunum sistemi, gastrointestinal sistem, üriner sistem enfeksiyonlarında, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlarda, toplumdan kazanılmış pnömoni, selülit, menenjit, endokardit, akut romatizmal ateş, sepsis gibi hastalıkların tedavisinde ve kore, kardit gibi hastalıkların profilaksisinde kullanılırlar. Literatüre bakıldığında bu grup ilaçların en sık görülen advers olayları; enjeksiyon yerinde ağrı (%3-16), ishal (%3-11), baş ağrısı (%8), hipersensitivite reaksiyonları (%1-5), tromboflebit (%3) ve cilt döküntüleri (%2) olarak özetlenebilir (47-50).

Sefalosporin grubu antibiyotikler (*sefazolin, sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, sefepim*); bakteriyel hücre duvarı biyosentezini inhibe ederek etki gösteren sefalosporin olan beta laktam grubu antibiyotiklerdir. Kullanım endikasyonları her kuşakta farklı olmak üzere genellikle; solunum yolu

enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, safra yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, genitoüriner sistem enfeksiyonları, sepsis, menenjit, endokardit, peritonit olarak özetlenebilir. Sefazolin gibi gram pozitif bakterilere daha etkili birinci kuşak sefalosporinler cerrahi profilakside sık olarak kullanılırken (51), sefepim gibi anti-psödomonal etkili geniş spektrumlu dördüncü kuşak sefalosporinler daha sık çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların tedavisinde kullanılır (52, 53). Bu grupta en yaygın kullanılan antibiyotik uzun etkili ve geniş spektrumlu üçüncü kuşak sefalosporin olan seftriaksondur (54). Sefalosporin grubunda en sık görülen advers olaylar; seftriakson (54) ile enjeksiyon yerinde ağrı (%5-17), eozinofili (%6), trombositoz (%5), ishal (%3), transaminaz artışı (%3) ve cilt döküntüleri (%2); seftazidim (55) ile; eozinofili (%8), transaminaz artışı (%7) ve LDH yüksekliği (%6); sefepim (56) ile daha sık direk coombs pozitifliği (%16), ishal (%3) ve hipofosfatemi (%3) şeklinde özetlenebilir.

Karbapenem grubu antibiyotikler (*ertapenem, imipenem, meropenem*); bakteriyel hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösteren güçlü bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Etki spektrumu beta laktam antibiyotikler içinde en geniş olan bu grup antibiyotikler; solunum yolu enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, pelvik enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, menenjit, febril nötropeni, endokardit, sepsis gibi endikasyonlarda ve standart tedaviye dirençli bakterilerin sebep olduğu

enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar (57). Karbapenem grubunda en sık görülen advers olaylar şu şekilde özetlenebilir: Ertapenem için ishal (%6-12), bulantı ve kusma (%4-10), karın ağrısı (%4-5), transaminaz artışı (%4-9) gibi gastrointestinal sistem bulguları, trombositopeni (%7), nötropeni (%6), diaper dermatit (%5), makülopapüler cilt döküntüsü (%2-3) ve hipopotasemi (%2) daha sık görülürken (58, 59); imipenem için hemoglobin düşüklüğü (%15), eozinofili (%9-13), transaminaz artışı (%6-18), nöbet (%6) (60); meropenem için baş ağrısı (%2-8), makülopapüler cilt döküntüsü (%2-3), bulantı ve kusma (%4-8) daha sık olarak görülmüştür (61, 62). Farklı olarak imipenemin neden olduğu nörolojik bulgular diğer karbapenemlere kıyasla daha sık görülmektedir (63).

b. Non-beta laktam grubu antibiyotikler

Non-beta laktam antibiyotikler; aminoglikozidler, linkozamidler, oksazolidindionlar, florokinolonlar olarak gruplandırılabilir. Etkilerini bakteriyel protein sentezini engelleyerek, DNA-girazi inhibe ederek veya hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterebilirler.

Aminoglikozid grubu antibiyotikler (*amikasin, gentamisin*); 30S ribozomal alt birimlere bağlanarak bakteriyel protein sentezini engelleyen, özellikle gram negatif etkili olan; üriner sistem enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, menenjit, solunum yolları enfeksiyonları, endokardit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerdir (64, 65). Aminoglikozidlerin en sık görülen advers olayları arasında; nörotoksisite,

nefrotoksisite ve amikasinde daha fazla olmak üzere ototoksisite (%1-10) yer almaktadır (66-68).

Linkozamid grubu antibiyotikler (*klindamisin*); geri dönüşümlü olarak 50S ribozomal alt birimlerine bağlanarak bakteriyel protein sentezini önleyen, ilaç konsantrasyonuna, enfeksiyon bölgesine ve mikroorganizmaya bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal olarak değişebilen, gram pozitif ve anaerob bakterilere etkili antibiyotiklerdir (69). Solunum sistemi enfeksiyonları, genitoüriner sistem enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, otitis media, intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Sık görülen advers etkileri arasında; görülme sıklığı değişken olacak şekilde bulantı ve kusma, ishal, cilt döküntüleri, kaşıntı, nötorpeni, trombositopeni, eozinofili, transaminaz artışı ve hipotansiyon, psödomembranöz kolit (%1-10) yer almaktadır (70, 71).

Oksazolidinon grubu antibiyotikler (*linezolid*); 50S alt biriminin bakteriyel 23S ribozomal RNA'sına bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe eden, fonksiyonel 70S kompleksinin oluşumunu önleyen; enterokoklara ve stafilokoklara karşı bakteriyostatik ve çoğu streptokok suşuna karşı bakterisidal etki gösteren, çoklu ilaç direnci olan bakterilere etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir (72). En sık görülen istenmeyen olayları; nötropeni (%2-12), trombositopeni (%10), anemi (%6), eozinofili (%2), ishal (%8-11), baş ağrısı (3-9), bulantı ve kusma (%3-9), transaminaz artışı (%2-10) şeklinde özetlenebilir (73, 74).

Florokinolon grubu antibiyotikler (siprofloksasin, levofloksasin); DNA-giraz (topoizomeras II) enzimini inhibe ederek nükleik asit sentezini ve DNA replikasyonunu bozarak bakterisidal etki eden, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Solunum sistemi enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, cilt ve eklem enfeksiyonları, genitoüriner enfeksiyonlarda ve şarbon, tüberküloz, endokardit, menenjit, tedavisinde kullanılırlar (75, 76). Sık görülen advers etkileri; kas iskelet sistemi bulguları (%9-22), karın ağrısı (%3), ishal (%2-5), cilt döküntüleri (%2)'dir (76-78).

Glikopeptit grubu antibiyotikler (vankomisin, teikoplanin); glikopeptid polimerizasyonunu bloke ederek ve peptidoglikan oluşumunu engelleyerek bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe eden, gram pozitif bakterilere bakterisidal etki eden yarı sentetik antibiyotiklerdir (79). Teikoplanin gram pozitif bakterilere karşı vankomisinden çok daha etkilidir, daha düşük bir toksisiteye ve daha üstün farmakokinetik profile sahiptir (80). Genel olarak santral sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi, sepsis, kemik ve eklem enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına karşı kullanılırlar (81). En sık görülen advers etkileri arasında değişken sıklıkta olmak üzere; nefrotoksisite, ototoksisite, transaminaz artışı, ishal, makülopapüler döküntü, anafilaktoik reaksiyonlar, trombositopeni, nötropeni ve eozinofili görülebilir (79, 82, 83). Ayrıca vankomisin kullanan hastalarda sıklıkla (%4-50) red man sendromu bildirilmiştir (84).

2.4.3. Antifungal ilaçların önemi ve sınıflandırılması

Günümüzde fungal enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin en önemli ve artan nedenidir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan çocuklarda, yoğun bakım hastalarında ve malignitelere bağlı immunsuprese hastalarda artmış fungal enfeksiyon riski ile yüksek oranda mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır (85). Bu nedenle fungal enfeksiyon riskinin ve fungal patojenlerin de artması ile antifungal kullanım ihtiyacı özellikle riskli grup hastalarda hayati bir öneme sahip olmuştur.

Antifungal ilaçlar bilindiği gibi antibiyotiklere oranla daha nadir kullanılmaktadır. Antifungal ilaçların kullanım alanları, enfeksiyöz ilaçla karşılaşmadan önce enfeksiyonu önlemek amacıyla profilaktik olarak veya tedavi amacı ile kullanım şeklinde ikiye ayrılabilir. Antifungal seçiminde en önemli aşama ise fungisidal ve fungostatik ilaçların belirlenmesidir.

Son yıllarda HIV enfeksiyonu, solid organ ve kök hücre nakilleri, maligniteler ve yanık benzeri immünsüpresyon gelişen hastaların sayısının artması sonucu nazokomiyal mantar enfeksiyonlarının artışı; antifungal tedavi seçiminde gereksiz ilaç kullanımı, uygun olmayan doz ve tedavi süresi, doğru olmayan ilaç seçimi, doğru olmayan endikasyonda kullanımı ile; hem antifungal direnci hem de istenmeyen ve amaçlanmayan etkileri artmıştır (86). Bu nedenle antifungal tedavi yönetiminde; etken, hasta, altta yatan risk faktörleri, ek tedaviler klinisyen tarafından detaylıca

sorgulanmalı, tercih edilecek antifungal ilaç en dar spektrumlu, en ucuz, en kolay uygulanabilen, en az istenmeyen etkisi olan ve en iyi tolere edilen ilaç olmalıdır.

Antifungal ilaçlar etki mekanizmalarına göre 5 grupta incelenirler (87). Bunlar; polien türevleri (klasik amfoterisin B, lipozomal amfoterisin B, nistatin), primidin türevleri (5-flusitozin), ekinokandin türevleri (kaspofungin, mikafungin, anidulofungin), azol türevleri (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol, isavukonazol), alilamin türevleri (terbinafin, naftidin) olarak sınıflandırılabilir. Bu bölümde sık kullanılan antifungallerden bahsedilecektir.

2.4.4. Sık kullanılan parenteral antifungal ilaçlar ve advers etkileri

a. Polien türevleri

Polien türevi antifungaller (*klasik amfoterisin B, lipozomal amfoterisin B*); fungal membranda yer alan ergosterole bağlanıp, membran geçirgenliğini artırır ve tek değerlikli iyonların sızmasına neden olarak mantar hücrelerini öldürür (88). Aspergillozis, blastomikozis, mukormikozis, histoplazmozis, mukozal ve invaziv kandidiyazis, koksidiomikozis ve kriptokokozis gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (86). İnsan hücre membranındaki ergosterole de bağlanabilmesi nedeni ile toksik etkileri fazladır. Bu etkiler arasında; hipotansiyon (%7-14), hipertansiyon (%8-10), taşikardi (%9-19), baş ağrısı (%9-14), flebit (%9-11), cilt döküntüleri (%5-25) gibi istenmeyen etkilerin yanı sıra hipokalemi (%31-51), hipomagnezemi (%15-50), hiperglisemi (%8-23), hiponatremi (%9-12) gibi metabolik etkiler ve elektrolit

bozuklukları görülebilir (89, 90). Lipid formülasyonlarının avantajı daha az toksisite ve daha az infüzyon reaksiyonu olmasına rağmen (91); bu ilaçların yararlılığını potansiyel olarak sınırlayan yüksek maliyetleri ise dezavantajlarından (92).

b. Ekinokandin türevleri

Ekinokandin türevleri (*kaspofungin*, *mikafungin*); fungal hücre duvarının beta 1,3-glukan sentezini inhibe ederek etki gösteren; invaziv aspergillozis, azollere dirençli kandidiyazis tedavisinde ve immünsuprese hastalarda ampirik veya profilaktik olarak kullanılabilen antifungallerdir (88, 93). Memeli hücrelerinde glukan bulunmadığından toksik etkileri diğer antifungallere göre daha azdır (91). Mikafunginin histamin salınımına bağlı advers etkileri kaspofungine oranla daha düşüktür. Sık görülen advers olayları; flebit (%19), anemi (%18), makülopapüler cilt döküntüleri (%4-23), kusma (%6-17), ishal (%7-11), taşikardi(%7-11) baş ağrısı (%9-15), hipotansiyon (%9), ateş (%9-13) ve transaminaz artışı (2-5) şeklinde özetlenebilir (94, 95).

c. Azol türevleri

Azol türevleri (*flukonazol*, *vorikonazol*, *posakonazol*, *itrakonazol*); sitokrom p-450 enzimi aktivitesini bozarak ve ergosterol sentezini inhibe ederek hücre zarı oluşumunu engelleyen triazol grubu antifungallerdir (87). 1. kuşak antifungal olan flukonazol invaziv ve mukozal kandidiyazis tedavisinde ve profilakside, kriptokokkozis, koksidiomikozis, histoplazmozis tedavisinde kullanılır fakat

aspergillus, fusarium ve mukor türlerine karşı etkisizdir (96). 2. kuşak triazol grubu antifungal olan vorikonazol ise aspergilloziz, kandidiyaziz, koksidiomikozis, histoplazmozis, penisiliosis tedavisinde kullanılırken, mukor türlerine (zygomycete) karşı etkisizdir (96). En geniş etki spektrumlu 2. kuşak antifungal olan posakonazol aynı zamanda zigomycete mantarlarına karşı klinik aktiviteye sahip tek azoldür (91). Azol grubu antifungaller için sık görülen advers olaylar; baş ağrısı (%2-28), bulantı ve kusma (%7-38), karın ağrısı (%2-12), ishal (%2-12), cilt döküntüleri (%2-13) olarak sayılabilir. Hipertansiyon (%8-11), hipokalemi (%11), hipomagnezemi (%10-13), ateş (%21-45), transaminaz artışı (%2-22), hiperbilirubinemi (%19) ve kreatin yüksekliği (%5) gibi istenmeyen etkiler ise vorikonazol ve posakonazol kullanımında flukonazole göre daha sık görülmektedir (97-100). Fototoksik bir antifungal olan vorikonazol kullanan hastalarda görme bozukluğu (%14-26) görülme riski yüksektir (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem ve Çalışma Grubu

Aralık 2018 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde (GÜTFH) yatan ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü tarafından parenteral antimikrobiyal ilaç başlanan 573 çocuk hasta verileri geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya en az 24 saat parenteral antimikrobiyal ilaç tedavisi alan hastalar dahil edildi. Antimikrobiyal ilaç ile eş zamanlı profilaktik antimikrobiyal ilaç alan hastalar, enfeksiyon dışı nedenlerle antimikrobiyal ilaç alan hastalar, aktif kemoterapötik ilaç alan hastalar, oral/inhale veya topikal antimikrobiyal ilaç alan hastalar ve anti-tüberküloz tedavi alan hastalar tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek advers olay ile nedensellik ilişkisi kurmak zor olacağından çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarda kullanılan antimikrobiyal ilaçların etken maddeleri; beta-laktam antibiyotikler (ampisilin, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, sefazolin, seftriakson, seftazidim, sefotaksim, sefoperazon-sulbaktam, sefepim, ertapenem, meropenem, imipenem), beta laktam olmayan antibiyotikler (amikasin, gentamisin, klindamisin, linezolid, siprofloksasin, levofloksasin, vankomisin, teikoplanin) ve antifungal ilaçlar (azol grubu, amfoterisin b, ekinokandin grubu) olarak sınıflandırıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmada en sık kullanılan parenteral antimikrobiyal ilaçların etken maddeleri

B-Laktam Antibiyotikler	Non B-Laktam Antibiyotikler	Antifungaller
Ampisilin	Amikasin	Flukonazol
Ampisilin-sulbaktam	Gentamisin	Vorikonazol
Piperasilin-tazobaktam	Klindamisin	Posakonazol
Sefazolin	Linezolid	Lipozomal amfotericin B
Seftriakson	Siprofloksasin	Klasik amfotericin B
Sefotaksim	Levofloksasin	Kaspofungin
Seftazidim	Vankomisin	Mikafungin
Sefoperazon-sulbaktam	Teikoplanin	
Sefepim	Kolistin	
Ertapenem	Trimetoprim-sulfametoksazol	DİĞER (ekleyiniz..)
Meropenem		
İmipenem		

Hastalarda görülen advers reaksiyonlar Ek 1 formda yer aldığı şekilde sistemlere göre sınıflandırıldı. Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olaylar Tablo 5’de gösterildiği şekilde DSÖ ilaç ilişkili advers reaksiyonlar terminolojisine uygun olarak tanımlandı.

Tablo 5. Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olayların tanımları (31, 101)

Advers ilaç reaksiyonu	Tanımı
Gastrointestinal sistem bulguları	İshal (gaita tetkiklerinde adenovirüs ve rotavirüs negatif olması koşulu ile önceden bilinen enterit tablosu olmadan gelişen, günde en az 3 sulu ishal), bulantı ve kusma (altta yatan ek patoloji olmadan, başka bir nedenle açıklanamayan ve yaşam kalitesini etkileyen bulantı ve kusma)
Hematolojik sistem bulguları	Anemi (yaşa göre referans aralığının altında), trombositopeni (platelet sayısı $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$), nötrojeni (absolü nötrofil sayısı $<1500/\mu\text{L}$), lenfopeni (lenfosit sayısı $<1000/\mu\text{L}$), eozinofili (absolü eozinofil sayısı $>500/\mu\text{L}$)
Kardiyak bulgular	Taşikardi ve bradikardi (yaşa göre sınırlar), hipotansiyon ve hipertansiyon (yaşa göre sınırlar), Qtc uzunluğu (en az 2 elektrokardiyogramda Qtc >460 ms, 6 ay altında: Qtc >480 ms)
Anafilaksi	İlacın uygulamasını takiben dakikalar içinde başka nedenle açıklanamayan akut solunum yetmezliği, hipotansiyon veya son organ disfonksiyonunun başlangıcı
Hepatobiliyer sistem bulguları	Transaminazlar (normal değerin 3 katı artış, anormal bazal değer varsa 1.5 katı artış), hiperbilirubinemi (normal değerin 1.5 katı artış), GGT yüksekliği (normal değerin 2.5 katı artış), ALP artışı (normal değerin 2.5 katı artış), koagülopati (aPTT >36 sn ve INR $>1,2$)
Renal bulgular	Serum kreatinin normal referans değerinden yüksek olması veya bazal değere göre 1.5 kat artışı, proteinüri (idrar tetkikisinde +1 pozitif, <1 gr/gün proteinüri veya idrar protein/ kreatin oranı >0.5)
Dermatolojik bulgular	Antibiyotik kesilmesi ile gerileyen makülopapüler döküntüler, ürtiker veya dermatit bulguları (vankomisine bağlı red man sendromu ayrıca belirtilmiştir)
Nörolojik bulgular	Önceden var olan nörolojik semptomlar olmadan görülen bilinç değişikliği, görme bozukluğu, baş ağrısı, periferik nöropati veya konvülsiyon
Biyokimyasal değişiklikler	Hipoglisemi (<50 mg/dL), hiperglisemi (>100 mg/dL), hiponatremi (<135 mmol/L), hipernatremi (>145 mmol/L), hipopotasemi ($<3,5$ mmol/L), hiperpotasemi (>5.1 mmol/L), hipokalsemi (<8.8 mg/dL), hiperkalsemi (>11 mg/dL), hipomagnezemi (<1.9 mg/dL), hipermağnezemi (>2.5 mg/dL), hipofosfatemi (<4 mg/dL), hiperfosfatemi (>7 mg/dL)

3.2. Çalışma Verileri ve Verilerin Değerlendirilmesi

Başlanan antimikrobiyal ilaçlarla ilişkili advers olayların değerlendirilmesi amacı ile tedavi süresince gelişen advers reaksiyonlarla ilgili veriler Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafından oluşturulan “Antimikrobiyal İlaç İlişkili Advers Olay Bildirim Formu”ndan elde edildi (Ek 1).

Meydana gelen advers olay ile ilgili başlangıç/bitiş tarihi, advers olayın antimikrobiyal ilacın kaçınıcı gününde meydana geldiği, advers olayın sonucu ve gereklilik halinde tedavi süreci ile ilgili ek bilgiler yine aynı formdan toplandı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri yaş, cinsiyet, boy, kilo, eşlik eden komorbid hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar, ek klinik özellikleri de hasta dosyaları, hemşire gözlem formları, yatış epikrizleri ve hastane laboratuvar kayıtlarından elde edildi.

Hastaların izleminde ortaya çıkan advers olayları değerlendirirken vaka bir bütün olarak değerlendirildi. Advers olay ile ilaç arasındaki ilişkinin derecesinin tespiti yani nedensellik değerlendirmesi DSÖ-UMC tarafından bu amaçla oluşturulan aşağıdaki nedensellik kategorilerine göre yapıldı (35).

- Kesin (Certain)
- Olası/olabilir (Probable/Likely)
- Mümkün (Olanaklı) (Possible)
- Olasılık-dışı (Unlikely)

- Koşullu/sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)
- Değerlendirilemez/sınıflandırılmaz (Unassessable/Unclassifiable)

Değerlendirme yapılırken meydana gelen advers olaylar her ilaç için ayrı ayrı kaydedildi. Örneğin; bir hasta klindamisin ve ampisilin-sulbaktam kullanırken, x bir advers olay meydana geldiyse; bu hem klindamisin hem ampisilin-sulbaktam için 1'er advers olay olmak üzere toplam 2 advers olay olarak kaydedildi ve her antimikrobiyal ilaca özel olarak değerlendirildi ve kategorize edildi.

İlaç kullanımı ve advers olayın ortaya çıkışı arasında geçen zamanın anlamlı olması nedensellik ilişkisini kuvvetlendireceği için değerlendirmenin yapılması sırasında ilaç kullanımı ve advers olayın ortaya çıkışı arasında geçen süreye dikkat edildi.

Hastanın eşlik eden hastalıklarının advers olayın ortaya çıkışında etkisi olabileceğinden hastaların tıbbi öyküsü ve komorbid hastalıkları da veri toplarken detaylıca kaydedildi ve değerlendirilme yapılırken göz önünde bulunduruldu.

Hastaların kullandığı her bir ilacın başlangıcından, tedavinin tamamlanmasına kadar geçen gün sayısı antimikrobiyal maruziyet günü (AMG) olarak tanımlandı. Bir AMG, 24 saatlik süre boyunca en az 1 doz antimikrobiyal ilaç kullanmak olarak tanımlandı. Hastaya uygulanan her bir antimikrobiyal ilaç için ayrı ayrı AMG kaydedildi. Örneğin; 3 gün boyunca hem vankomisin hem seftriakson kullanan hastanın toplam AMG sayısı 6 olarak kaydedildi.

Hastanın eş zamanlı kullandığı diğer ilaçları ya da daha önce kullandığı ancak uzun yarı ömre sahip ilaçları da değerlendirme esnasında göz önünde bulunduruldu. Hastanın eş zamanlı kullandığı antimikrobiyal dışı ilaç varlığı durumunda advers olay ile nedensellik ilişkisi kurmak zor olacağı için; çalışmamızda hastalara ait demografik özellikler, antimikrobiyal ilaç kullanım endikasyonları, hastaların eşlik eden hastalıkları ve tedavilerinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların dağılımı gibi bulgular toplam hasta sayısı üzerinden sunulmuş fakat hastalarda advers olay durumlarının dağılımı, advers olayların kategorizasyonu ve sistemlere göre incelenmesi, advers olayların antimikrobiyal ilaçlara göre dağılımı gibi bulgular ve istatistiksel veriler, ek ilaç kullanımı olmayan ve yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise median, minimum, maksimum ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılım göstermediği saptandı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U

testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Advers olay görölme durumu üzerine belirleyici faktörler ayrıca lojistik regresyon analizi ile ayrıntılı incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından 01 sayılı toplantısında, 07.01.2020 tarihinde 91610558-604.01.02 karar numarası ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya Aralık 2018 ile Nisan 2020 tarihleri arasında GÜTFH Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü tarafından parenteral antimikrobiyal ilaç tedavisi başlanan 573 hasta dahil edildi.

Hastaların 302'si (%52,7) erkek ve 271'i (%47,3) kız cinsiyette idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, kilo, boy ve yatış sürelerinin dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tek başına antimikrobiyal ilaç alan hasta sayısı 398 (%69,5) iken 175 hastanın (%30,5) antimikrobiyal dışı ek ilaç kullandığı saptandı. Takip edilen hastaların 295'inde (%51,5) advers olay görülürken, 278'inde (%48,5) advers olay saptanmadı.

Hastaların 240'ında (%41,9) eşlik eden en az bir komorbid hastalık olduğu görüldü. Eşlik eden komorbid hastalıkların, gelişen advers olayların, hastaların kullandıkları antimikrobiyal dışı ek ilaçların ve hastalara başlanan antimikrobiyal ilaç sayılarının dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler

	Hastalar (n=573)
Cinsiyet, n(%)*	
Kadın	271 (47,3)
Erkek	302 (52,7)
Yaş, ay	
Median (Min-maks)	45 (0-216)
Kilo, kg	
Median (Min-maks)	15 (0,5-110)
Boy, cm	
Median (Min-maks)	100 (33-185)
Yatış süresi, gün	
Median (Min-maks)	8 (2-232)
Eşlik eden hastalık, n(%)	
Var	240 (41,9)
Yok	333 (58,1)
Eşlik eden hastalık sayısı, n(%)	
1	222 (92,5)
2	15 (6,3)
3	3 (1,3)
Hastaların kullandığı antimikrobiyal ilaç sayısı, adet	
Median (Min-maks)	1 (1-4)
Hastaların kullandığı antimikrobiyal ilaç sayısı, n(%)	
1	363(63,4)
2	171 (30,0)
3 ve üzeri	38(6,6)
Hastaların ek ilaç kullanım durumu, n(%)	
Var	175 (30,5)
Yok	398 (69,5)
Hastaların kullandığı ek ilaç sayısı, adet	
Median (Min-maks)	3 (1-10)
Takipte gelişen advers olay durumu, n(%)	
Var	295 (51,5)
Yok	278 (48,5)
Takipte gelişen advers olay sayısı, adet	
Median (Min-maks)	1 (1-8)

*: Sütun yüzdesi Sonuçlar n(%), median ve minimum(min)-maksimum(maks) olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda antimikrobiyal ilaç kullanım endikasyonları incelendiğinde; hastalara en sık (%33,3) pnömoni, ikinci sıklıkta (%15,2) idrar yolu

enfeksiyonu/pyelonefrit, üçüncü sıklıkta (%6,6) postoperatif enfeksiyon nedeni ile antimikrobiyal ilaç başlandığı görüldü. Hastaların antimikrobiyal ilaç kullanım endikasyonları Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların antimikrobiyal ilaç kullanım endikasyonları

	Sayısı (n=573)	Yüzdesi (%)
Pnömoni	191	33,3
İdrar yolu enfeksiyonu/piyelonefrit	87	15,2
Postoperatif enfeksiyon	38	6,6
Sepsis	37	6,5
Nötropenik ateş	30	5,2
Menenjit	24	4,2
Derin boyun absesi	24	4,2
Okült bakteriyemi	22	3,8
Akut gastroenterit	22	3,8
Preseptal/ orbital selülit	16	2,8
Diş absesi	16	2,8
Nazokomiyal enfeksiyon	14	2,4
Selülit	13	2,3
Septik artrit	11	1,9
Osteomiyelit	6	1,0
Mastoidit	4	0,7
Lenfadenit	4	0,7
Katater enfeksiyonu	4	0,7
Anal abse	3	0,5
Panoftalmi	2	0,3
Sinüzit	1	0,2
Parotit	1	0,2
Otit	1	0,2
Kondrit	1	0,2
Kolesistit	1	0,2

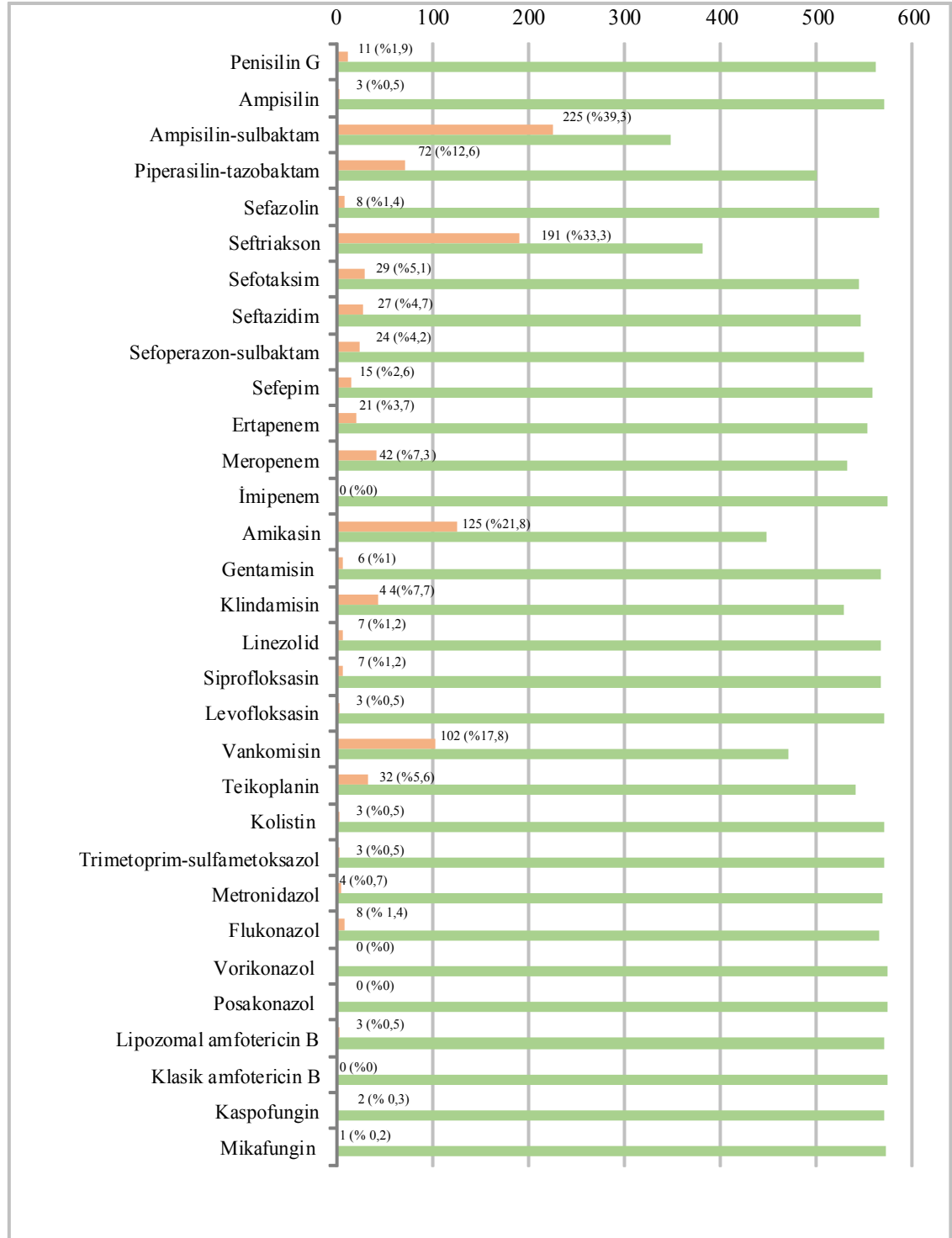
Çalışmaya dahil edilen hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları Tablo 8’de özetlenmiş olup, en sık görülen komorbid hastalık nörolojik hastalıklar (%37,4), ikinci sıklıkta nefrolojik hastalıklar (%18,7) ve üçüncü sıklıkta gastrointestinal sistem hastalıkları (%14,9) olarak görüldü.

Tablo 8. Antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların eşlik eden hastalıkları

Hastalıklar*	Sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Nörolojik hastalıklar	90	37,4
Nefrolojik hastalıklar	45	18,7
Gastrointestinal sistem hastalıkları	36	14,9
Onkolojik hastalıklar	20	8,3
Metabolizma hastalıkları	20	8,3
Kardiyolojik hastalıklar	12	4,9
Alerji ve immünoloji hastalıkları	11	4,6
Solunum sistemi hastalıkları	9	3,7
Endokrinolojik hastalıklar	7	2,9
Romatolojik hastalıklar	6	2,4
Hematolojik hastalıklar	5	2,1

*: Birden fazla durum mevcut olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavilerinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların kullanım oranları Şekil 2’de belirtilmiştir. Buna göre en sık kullanılan üç antimikrobiyal ilaç sırası ile; ampicilin-sulbaktam (%39,3), seftriakson (%33,3) ve amikasin (%21,8) idi.



Şekil 2. Hastaların tedavilerinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların kullanım oranları

4.2. Yalnızca Antimikrobiyal İlaç Kullanan Hastaların Değerlendirilmesi

Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan 398 hastanın 185'inde (%46,5) en az bir advers olay görüldü. 213 hastada (%53,5) ise advers olay meydana gelmedi. Hastaların %90,2'sinde 1 veya 2 advers olay ortaya çıktığı görülürken, %9,8'sinde 3 ve daha fazla advers olay saptandı. Hastalarda görülen advers olay sayısı maksimum 6 idi. Advers olayların ortaya çıkma zamanının median değeri 4 gün (1-22) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda advers olay görülme durumlarının incelenmesi

	Hastalar (n=398)
Advers olay durumu, n(%)*	
Var	185 (46,5)
Yok	213 (53,5)
Advers olay ortaya çıkan hasta sayısı, n(%)	
1 advers olay	123 (67,0)
2 advers olay	44 (23,2)
3 advers olay	12 (6,6)
4 advers olay	3 (1,6)
5 advers olay	2 (1,1)
6 advers olay	1 (0,5)
Advers olay sayısı, adet	
Median (min-maks)	1 (1-6)
Advers olayın ortaya çıkma zamanı, gün	
Median (min-maks)	4 (1-22)

*: Sütun Yüzdesi Sonuçlar n(%), median ve minimum(min)-maksimum(maks) olarak verilmiştir.

Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olup advers olay ortaya çıkan 185 hastada toplam 386 advers olay meydana geldi. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olay sayısı en sık (%29,0) “kesin” kategorisinde değerlendirilirken; antimikrobiyal dışı ek ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olaylar ise en sık (%36,6) “olasılık dışı” kategorisinde saptandı. Advers olayların tamamı beraber değerlendirildiğinde ise en sık “olasılık dışı” ve “mümkün-olanaklı” grubunda advers olay saptandı. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan ve antimikrobiyal dışı ek ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olayların kategorizasyonlara göre sayısal dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Kategorizasyonlara göre advers olayların sayısal dağılımı

Kategorizasyon*	Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olay sayısı n(%)	Antimikrobiyal dışı ek ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olay sayısı n(%)	Total n(%)
Kesin	112 (29,0)	45 (14,9)	157 (22,0)
Olası-olabilir	76 (19,7)	42 (13,9)	118 (17,1)
Mümkün-olanaklı	83 (21,5)	91 (30,0)	174 (25,0)
Olasılık dışı	96 (24,9)	111 (36,6)	207 (30,0)
Koşullu-sınıflanmamış	7 (1,8)	0 (0,0)	7 (1,0)
Değerlendirilemez-sınıflandırılmaz	12 (3,1)	14 (4,6)	26 (3,7)
Total	386 (100)	303 (100)	689 (100)

*: Birden fazla durum mevcut olabilir.

Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda (n=185) advers olay görülme durumuna (n=386) bakıldığında; cinsiyet ve yaş grupları ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,872$, $p=0,304$).

Antimikrobiyal maruziyet günü ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p<0,001$**). Buna göre antimikrobiyal maruziyet günü 0-7 gün arasında olan hastalarda advers olay görülme sıklığı %32,2, 8-14 gün arasında olan hastalarda %59,8, 15-21 gün arasında olan hastalarda %55,6 ve 21 gün ve üzeri olan hastalarda ise %71,2 olarak bulundu.

Eşlik eden hastalık varlığı ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (**$p=0,010$**). Buna göre eşlik eden hastalığı olanlarda advers olay görülme sıklığı anlamlı yüksek bulundu.

Kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı ile advers olay görülme durumu değerlendirildiğinde; yalnızca bir antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların, birden fazla antimikrobiyal ilaç kullanan hastalara göre advers olay görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (**$p<0,001$**) (Tablo 11).

Tablo 11. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastaların advers olay dağılımı

		Advers olay görülme durumu				p**
		Var (n=185)		Yok (n=213)		
		Sayı	(%)*	Sayı	(%)*	
Cinsiyet						
	Kadın	84	46,9	95	53,1	0,872
	Erkek	101	46,1	118	53,9	
Yaş grubu						0,304
	0-2 yaş	80	52,3	73	47,7	
	3-5 yaş	37	45,1	45	54,9	
	6-11 yaş	45	42,1	62	57,9	
	12-18 yaş	23	41,1	33	58,9	
Antimikrobiyal maruziyet günü (AMG)						<0,001
	0-7 gün	68	32,2	143	67,8	
	8-14 gün	55	59,8	37	40,2	
	15-21 gün	20	55,6	16	44,4	
	>21 gün	42	71,2	17	28,8	
Eşlik eden hastalık durumu						0,010
	Var	53	58,2	38	41,8	
	Yok	132	43,0	175	57,0	
Kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı						<0,001
	1 antimikrobiyal ilaç	107	39,2	166	60,8	
	2 antimikrobiyal ilaç	66	62,9	39	37,1	
	>3 antimikrobiyal ilaç	12	60,0	8	40,0	

*: Satır Yüzdesi **: Ki-Kare Testi uygulanmıştır

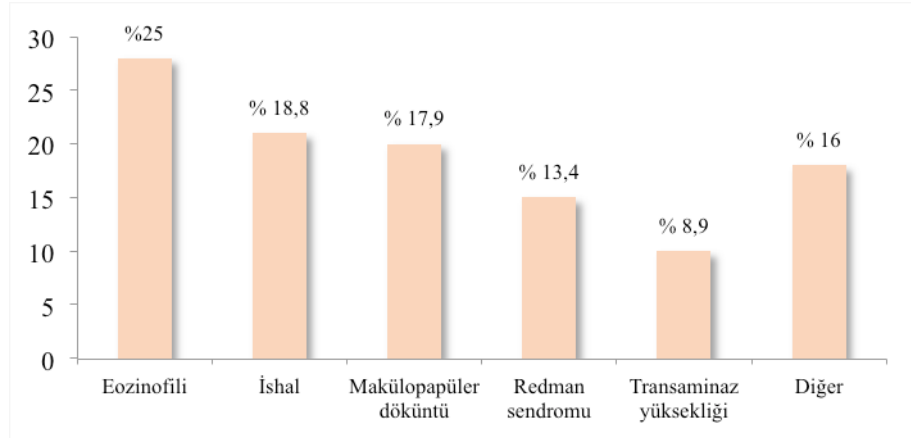
Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda (n=185) meydana gelen advers olayların (n=386) sistemlere göre dağılımı sıklık sırası ile hematolojik sistem

bulguları (n=117, %30,3), gastrointestinal sistem bulguları (n=105, %27,2) ve dermatolojik bulgular (n=73, %18,9) idi. Kesin kategorisinde değerlendirilen advers olaylar ise sırası ile; dermatolojik bulgular (n=39, %10,1), hematolojik sistem bulguları (n=33, %8,5) ve gastrointestinal sistem bulguları (n=20, %5,1) olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda meydana gelen advers olayların sistemlere göre kategorik olarak dağılımı

	Kesin	Olası-olabilir	Mümkün-olanaklı	Olasılık dışı	Koşullu-sınıflanmamış	Değerlendirilemez-sınıflanmaz	n(%)
Hematolojik sistem	33	25	30	27	0	2	117 (30,3)
Gastrointestinal sistem	20	26	26	25	6	2	105 (27,2)
Dermatolojik bulgular	39	11	12	11	0	0	73 (18,9)
Biyokimyasal bulgular	1	1	5	19	1	6	33 (8,5)
Hepatobiliyer sistem	14	6	3	5	0	1	29 (7,5)
Kardiyovasküler sistem	3	2	2	6	0	1	14 (3,6)
Nörolojik sistem	2	3	1	2	0	0	8 (2,1)
Renal bulgular	0	2	4	0	0	0	6 (1,6)
Anafilaksi	0	0	0	1	0	0	1 (0,3)
Total (n)	112	76	83	96	7	12	386

Ek olarak kesin kategorisinde en sık görülen advers olaylar sırasıyla; eozinofili (%25), ishal (%18,8) ve makülopapüler döküntü (%17,9) olarak görüldü (Şekil 3).



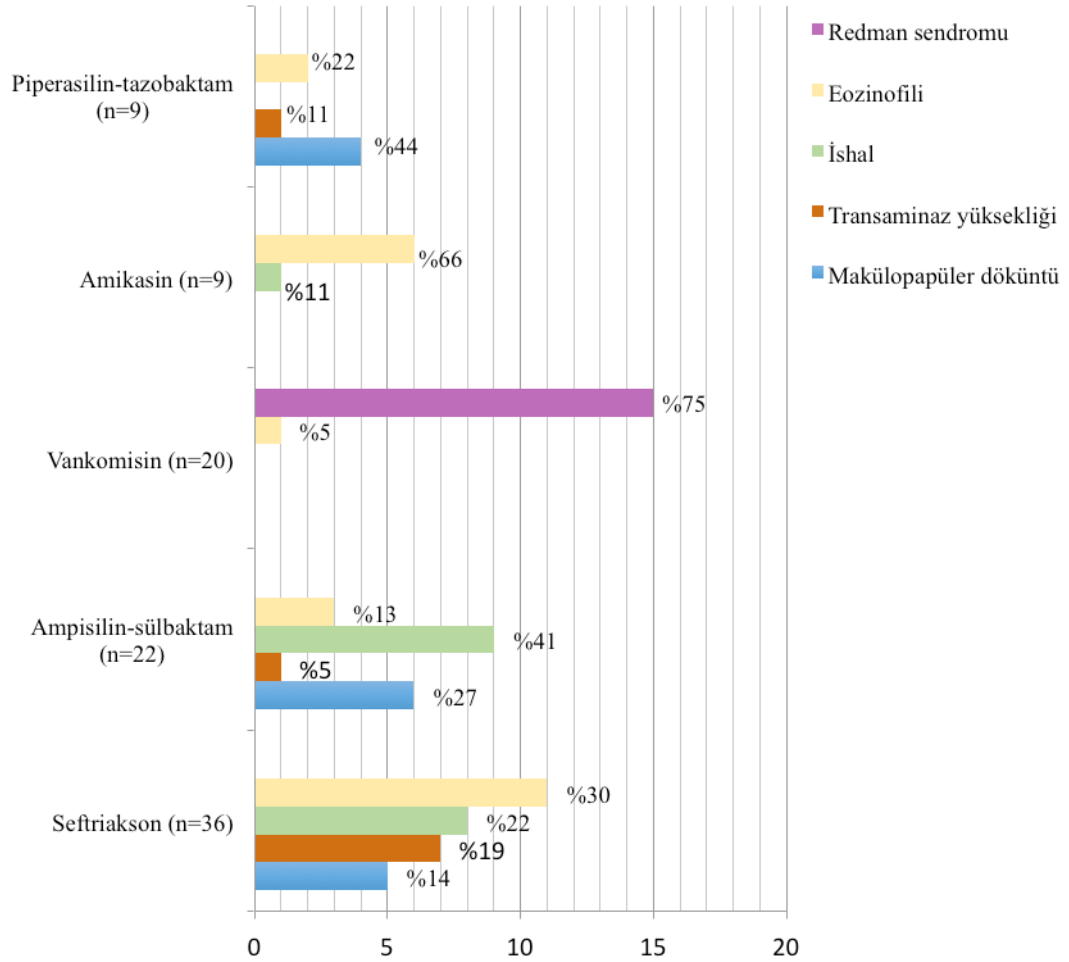
Şekil 3. Kesin kategorisinde en sık görülen advers olayların yüzdelik dağılımı

Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalarda (n=185) meydana gelen ve kesin kategorisinde değerlendirilen en sık üç advers olaya sebep olan antimikrobiyal ilaçların dağılımı Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. En sık görülen üç advers olayın antimikrobiyal ilaçlara göre dağılımı

		n (%)
Eozinofili	Seftriakson	11 (39,3)
	Amikasin	6 (21,4)
	Ampisilin-sulbaktam	3 (10,7)
	Piperasilin-tazobaktam	2 (7,1)
	Teikoplanin	2 (7,1)
	Diğer	4 (14,4)
İshal	Ampisilin-sulbaktam	9 (42,9)
	Seftriakson	8 (38,1)
	Diğer	4 (19)
Makülopapüler döküntü	Ampisilin-sulbaktam	6 (30,0)
	Seftriakson	5 (25,0)
	Piperasilin-tazobaktam	4 (20,0)
	Diğer	5 (25,0)

Kesin kategorisinde değerlendirilen advers olaylara en sık sebep olan antimikrobiyal ilaçlar; seftriakson (n=36, %32,1), ampisilin-sulbaktam (n=22, %19,6), vankomisin (n=20, %17,8), amikasin (n=9, %8) ve piperasilin-tazobaktam (n=9, %8) idi. Bu antimikrobiyal ilaçların en sık sebep olduğu advers olaylar Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. En sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlarla en sık görülen advers olaylar

Advers olay görülme durumu üzerine etkili faktörler ile lojistik regresyon analizi yapıldığında; antimikrobiyal maruziyet gününün, eşlik eden hastalık varlığının ve kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısının advers olay görülme durumu ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tek değişkenli analizler sonucu anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modellerine dahil edilerek incelendi. Model I'e yaş, cinsiyet durumu, antimikrobiyal maruziyet günü ve eşlik eden hastalık durumu, Model II'ye ise yaş, cinsiyet durumu, kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı ve eşlik eden hastalık durumu dahil edildi. Yaş, cinsiyet durumuna göre düzeltilerek kurulan çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelleri ile elde edilen sonuçlar şu şekildedir (Tablo 14):

- Eşlik eden hastalık varlığının advers olay görülme durumu açısından daha riskli olduğu saptandı. Buna göre eşlik eden hastalığı olanlarda advers olay görülme durumu 2,3 kat daha fazla bulundu [**OR:2,32 (1,41-3,84); $p=0,011$**].
- Antimikrobiyal maruziyet gününün advers olay görülme durumu üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. Buna göre 0-7 gün AMG olanlara göre advers olay görülme durumu; 8-14 gün arası AMG olanlarda 3,02 kat, 15-21 gün AMG olanlarda 2,94 kat ve 21 gün üzeri AMG olanlarda 5,33 kat daha fazla bulundu [**OR: 3,02 (1,79-5,09); $p<0,001$, OR: 2,94 (1,41-6,11); $p=0,004$, OR: 5,33 (2,79-10,20); $p<0,001$**].
- Kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısının advers olay görülme durumu üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı. Buna göre 1 antimikrobiyal ilaç kullanımı olan

hastalara göre; 2 antimikrobiyal ilaç kullananlarda 3,09 kat, 3 ve üzeri antimikrobiyal ilaç kullananda 2,39 kat daha fazla advers olay görüldü [OR: 3,09 (1,91-5,03); p<0,001, OR: 2,39 (0,92-6,23); p=0,073].

Tablo 14. Advers olay görülme durumu üzerine etkili faktörlerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Model-I)		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Model-II)	
	OR (95%GA)	p	OR (95%GA)	p	OR (95%GA)	p
Yaş						
0-2 yaş	Ref		ref		ref	
3-5 yaş	0,75 (0,44-1,28)	0,296	0,81 (0,45-1,44)	0,481	0,73 (0,42-1,28)	0,272
5-11 yaş	0,66 (0,40-1,09)	0,105	0,60 (0,35-1,02)	0,063	0,58 (0,35-0,98)	0,042
12-18 yaş	0,64 (0,34-1,18)	0,152	0,54 (0,28-1,06)	0,075	0,55 (0,28-1,05)	0,070
Cinsiyet						
Erkek (ref:kız)	0,97 (0,65-1,44)	0,872	1,12 (0,73-1,73)	0,578	1,02 (0,67-1,53)	0,907
Antimikrobiyal maruziyet günü(AMG)						
0-7 gün	ref		ref		-	-
8-14 gün	3,12 (1,88-5,19)	<0,001	3,02 (1,79-5,09)	<0,001	-	-
15-21 gün	2,63 (1,28-5,39)	0,008	2,94 (1,41-6,11)	0,004	-	-
>21 gün	5,19 (2,75-9,78)	<0,001	5,33 (2,79-10,20)	<0,001	-	-
Eşlik eden hastalık durumu						
Var (ref: yok)	1,84 (1,15-2,97)	0,011	1,74 (1,05-2,90)	0,032	2,32 (1,41-3,84)	0,001
Kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı						
1 antimikrobiyal ilaç	ref		-	-	Ref	
2 antimikrobiyal ilaç	2,62 (1,65-4,17)	<0,001	-	-	3,09 (1,91-5,03)	<0,001
>3 antimikrobiyal ilaç	2,32 (0,92-5,88)	0,074	-	-	2,39 (0,92-6,23)	0,073

GA: Güven aralığı OR: Odds ratio Ref: Referans

5. TARTIŞMA

Antimikrobiyal ilaçların uygunsuz ve akılcı olmayan kullanımı nedeni ile hem ilaçlara karşı direnç artmakta hem de zararlı ve amaçlanmayan advers olay gelişme riski artmaktadır (4). Akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşması, bu konuda bilinç düzeyinin artması ve bildirim sistemlerinin yaygın kullanılması ile advers olay görülme sıklığı yıllar içinde azalmaktadır (102).

Çalışmamızda parenteral antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların tedavi süresi boyunca %46,5’inde en az bir advers olay saptanmıştır. Benzer şekilde literatürde parenteral antibiyotik tedavisi alan hastalarda advers olay görülme oranı %19 ile %51 arasında değişmektedir (103-109). Tamma ve ark. tarafından ABD’de yapılan bir çalışmada, 1488 erişkin hasta; oral ve parenteral antibiyotik kullanımı sonrası 30 gün incelenmiş, meydana gelen advers olaylar değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık %20’sinde en az bir antibiyotik ilişkili advers olay tanımlanmıştır (7). Çocuklarda ise yapılan az sayıda çalışma mevcuttur. Silva ve ark. tarafından 239 çocuk hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada; yoğun bakımda tedavi görmekte olan ve antibiyotik, diüretik, sedatif, analjezik, steroid gibi birçok farklı gruptan ilaç tedavisi kullanan hastalar değerlendirilmiş ve hastaların %35,1’inde en az bir advers olay gösterilmiştir (9). Advers olay görülme sıklığı antimikrobiyal ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaşması ile azaltılabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile antimikrobiyal ilaca bağlı advers olay grlme sıklığı ve ilişkili faktörler açıklanmaya çalışılmaktadır (110-112). lkemizde ise bu konu ile ilgili ocuk yaş grubunda yayınlanmış bir araştırma henüz yoktur. Yaptığımız alışma; parenteral antimikrobiyal ilaç tedavisi alan çocuklarda antimikrobiyal ilaçlarla ilişkili advers olayların grlme durumu ile bu duruma etkili olabilecek faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Bu alışma sonucunda; eşlik eden komorbid hastalık, antimikrobiyal maruziyet günü ve kullanılan antimikrobiyal sayısı ile advers olay grlme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda saptanan advers olaylar nedensellik kategorilerine göre incelendiğinde, DSÖ-UMC nedensellik kategorisinde “kesin” olarak değerlendirilen advers olay sıklığı %29 olarak saptanmıştır. Salas ve ark. (113) tarafından Kolombiya’da yapılan çalışmada, 0-6 yaş arasında herhangi bir grup ilaç kullanan 176 ocuk prospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların %19’unda en az bir advers olay saptanmış; fakat “kesin” olarak değerlendirilen advers olaylar yalnızca %0,6 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmadan farklı olarak Salas ve ark. (113)’nın yaptığı çalışmada “kesin” kategorisinde değerlendirilen advers olay insidansının çalışmamıza göre çok daha düşük grlmesi, hasta seçiminde hastaların ek ilaç durumlarının göz önünde bulundurulmaması nedeni ile doğru bir nedensellik değerlendirilmesi yapılamamış olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda advers olayları değerlendirirken yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastaların

seçilmesi nedeni ile, “kesin” kategorisinde advers olay insidansı literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuş olabilir.

Yaptığımız çalışmada tüm hastalar arasında en sık advers olay “mümkün-olanaklı” ve “olasılık dışı” kategorisinde bulunmuştur. Değerlendirmeyi daha doğru yapabilmek adına, antimikrobiyal dışı ek ilaç kullanımı olan hastaları advers olay kategorizasyon değerlendirmesine dahil etmeden, yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan hastalar ayrıca değerlendirildiğinde görülen advers olaylar en sık “kesin” kategorisinde bulunmuştur. İftikhar ve ark. tarafından yapılan, 1249 hastanın (384 erişkin hasta ve 865 çocuk hasta) Naranjo olasılık ölçeği kullanılarak değerlendirildiği prospektif çalışmada; advers olaylar en sık “olası-olabilir” ve “mümkün” grubunda bulunmuş, bu durumu da eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı çoklu ilaç kullanımına bağlamışlardır (114). Khan ve ark. (115)’nin üçüncü basamak bir hastanede erişkin popülasyonda; Issac ve ark. (116)’nin ise pediatrik popülasyonda yapmış olduğu prospektif çalışmada aynı sonuçlar elde edilmiş, advers olayların çoğu “olası-olabilir” ve “mümkün” grubunda bulunmuştur. Bu değerlendirme zorluğunun önüne geçebilmek adına yapılacak ileri çalışmaların hem komorbid hastalığı olmayan, hem de ek ilaç kullanmayan hasta grubunda yapılması planlanabilir.

Çalışmamızda meydana gelen advers olayların sistemlere göre dağılımı sırasıyla; hematolojik sistem bulguları, gastrointestinal sistem bulguları ve dermatolojik bulgular olarak saptanmıştır. Hematolojik sistem bulguları arasında en

sık eozinofili görülürken, gastrointestinal sistem bulgularından ishal en sık görülen advers olay olarak bulunmuştur. Noblat ve ark. (117) tarafından yapılan, 0-60 yaş arası hastaların dahil edildiği çalışmada, en sık advers olay hematolojik sistem bulgularından pansitopeni olarak saptanmıştır. Fakat antimikrobiyal dışı ilaç kullanımı olan hastaların dışlanmadığı bu çalışmada, hastaların almakta olduğu antineoplastik ilaçlar da hematolojik sistem bulgularının sıklığında artışa sebep olmuş olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde 703 çocuk hastada advers olayların gözlemsel ve bilgisayarlı tarama ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği, Haffner ve ark. tarafından Almanya’da yapılan prospektif çalışmada; gözlemsel değerlendirmede en sık advers olay gastrointestinal sistem bulgularından ishal ve kusma iken, laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde en sık saptanan advers olay hematolojik sistem bulgularından lökopeni ve eozinofili olarak saptanmıştır (118). Uzun dönem oral ve parenteral antibiyotik kullanan 0-18 yaş arası hastalarda yapılan 6 yıllık retrospektif bir çalışmada; hematolojik sistem bulgularından nötropeni ilaca bağlı en sık görülen advers olay olarak tanımlanmış, makülopapüler döküntü ve ishalden sonra eozinofili ise dördüncü sıklıkta bulunmuştur (103). Benzer çalışmalarda en sık görülen advers olaylar ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları olarak saptanmış iken (112-115); bazı araştırmalarda ise makülopapüler döküntü, ürtiker gibi cilt bulguları en sık görülen advers olaylar olarak bulunmuştur (119-121). Yapılan çalışmalarda saptanan advers olayların sistemlere göre dağılımındaki farklılıklar, çalışmalarda kullanılan ilaçların değişkenliğinden kaynaklanmış olabilir.

İshal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları ve döküntü, ürtiker, kaşıntı gibi cilt bulguları; hem sağlık profesyoneli olmayan kişiler tarafından anlaşılması daha kolay, hem de hastane yatışlarında sağlık profesyonelleri tarafından tespiti daha kolay yapılan advers olaylardandır. Yapılan çalışmalarda çoğunlukla bu iki sistem bulgularının görülmesi, bu sistemlere bağlı advers olayların tespitinin daha kolay olmasına bağlı olabilir. Oysa ki hematolojik sistem bulguları, renal bulgular ve hepatolojik sistem bulgularının tespiti için laboratuvar tetkiklerinin de değerlendirilmesi gereklidir. Hastaların bu açıdan araştırılmaması ve yetersiz laboratuvar testleri, bu sistemlerde görülen advers olayların daha az sıklıkta raporlanmasına sebep olabilir. Ek olarak, yapılan benzer çalışmalarda gastrointestinal sistem bulgularının daha fazla görülmesinin nedeni, antibiyotiklerin oral yoldan uygulandığında bağırsakta bulunan normal florayı baskılayarak, patojenik veya patojenik olmayan mikroorganizmaların kolonizasyonuna bağlı olabilir (114, 122). Çalışmamızda gastrointestinal sistem bulgularının hematolojik sistem bulgularından sonra ikinci sıklıkta görülmesinin nedeni, çalışmaya yalnızca parenteral antimikrobiyal kullanımı olan hastaların dahil edilmesinden kaynaklı olabilir.

Bu çalışmada advers olay görülme sıklığı ile cinsiyet ve yaş grupları arasında ilişki saptanmamıştır. Fattahi ve ark. (120)'nın 0-14 yaş grubu pediatrik popülasyonda yaptığı prospektif çalışma ile Andrade ve ark. (112)'nin 0-15 yaş grubu çocuklarda yaptığı kohort çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet ile advers olay görülme durumu arasında ilişki saptanmamıştır. Farklı olarak Salas ve

ark. (113)'nın, 0-6 yaş arası çocuklarda yaptığı prospektif çalışmada; ilaca bağlı advers olay görülme riskinin erkeklerde 1,6 kat daha riskli olduğunu göstermiş, 2 yaş altındaki hasta grubunda ise daha sık advers olay görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Silva ve ark. (111) tarafından 239 hastanın dahil edildiği çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılan prospektif çalışmada ise; erkeklerde advers olay görülme riskinin 1,3 kat daha fazla olduğu, 2 yaş altındaki çocuklarda ise bu riskin 2,1 kat daha artığı gösterilmiştir. Kidon ve ark. tarafından pediatrik popülasyonda yapılan retrospektif bir çalışmada da benzer şekilde advers olay görülme sıklığının erkeklerde 1,7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (110). Mouton ve ark. tarafından yapılan 1050 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaş ile advers olay arasında ilişki bulunamamasına rağmen (123); Symyth ve ark. tarafından yapılan, toplam 102 pediatrik çalışmanın incelendiği sistematik bir derlemede, yer alan çalışmaların çoğunluğunda advers olay oluşumu ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunmuştur (124). Literatürden farklı olarak çalışmamızda yaş ile advers olay görülme durumu arasında ilişki olmaması, verilerin yaş grupları arasında eşit dağılım göstermemesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda antimikrobiyal maruziyet gününün advers olay gelişimi için daha riskli olduğu saptanmış, antimikrobiyal maruziyet günü arttıkça advers olay görülme riskinin de arttığı gösterilmiştir. Antimikrobiyal maruziyetinin 7 gün uzaması; advers olay görülme riskini 3,02 kat, 21 gün uzaması ise 5,33 kat artırmıştır. Tamma ve ark.

tarafından yapılan çalışmada, antibiyotik maruziyet gününün her 10 gün uzaması ile antibiyotik ilişkili advers olay riskinin yaklaşık %3 oranında arttığı bulunmuştur (7).

Yapılan bazı çalışmalarda da antimikrobiyal maruziyet günü yerine hastanede yatış süresi ile advers olay arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (111, 112, 125). Örneğin; İsveç'te 0-18 yaş grubunda 600 çocuk hasta ile yapılan çalışmada; çocuk acil servis, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, çocuk cerrahi servisi ve genel çocuk servisinde yatan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiş, yatış süresi uzadıkça advers olay görülme riskinin arttığı ve advers olay insidansının hasta yatış süresinin daha kısa olduğu acil serviste daha az olduğu bulunmuştur (125). Silva ve ark. yaptıkları çalışmada her bir advers olayın hastanede yatış süresini 2,7 gün artırdığını söylerken (111), erişkin hasta grubunda yapılan bir başka araştırmada ise bir advers olaya maruz kalmanın hastanede yatış süresini 4,6 gün uzattığı bulunmuştur (126). Fakat hastanede yatış süresinin uzaması ile oluşabilecek hastane enfeksiyonlarına bağlı olarak, hastanın daha fazla antimikrobiyal ilaç kullanımı advers olay görülme sıklığını artırabileceği için; hastanede yatış süresi yerine antimikrobiyal ilaç kullanım süresinin kullanılması ile daha doğru bir değerlendirilme yapılabilir.

Yaptığımız çalışmada kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı arttıkça advers olay görülme riskinin de arttığı bulunmuş; 2 antimikrobiyal ilaç kullananlarda 3,09 kat, 3 ve üzeri antimikrobiyal kullananlarda 2,39 kat daha fazla advers olay görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Pakistan'da antibiyotik tedavisi alan 1249 erişkin ve çocuk hastanın dahil edildiği çalışmada; bir ve üzeri antibiyotik reçete edilen

hastalarda advers olay görölme riskinin 0,49 kat arttığı gösterilmiştir (114). Brezilya’da yapılan 265 çocuk hastanın değerlendirildiği araştırmada, 5 ve üzerinde ilaç kullanımının advers olay gelişme riskini 7,4 kat; 11 ve üzerinde ilaç kullanımının advers olay gelişme riskini 20,3 kat artırdığı gösterilmiştir (119). Mouton ve ark. (123) tarafından yapılan bir başka çalışmada; antimikrobiyal ilaç ile birlikte çoklu ilaç kullanımı olan 1050 hastada gelişen advers olaylar değerlendirilmiş, her bir ek ilaç artışı ile advers olay görölme riskinin 1,09 kat arttığı bulunmuştur. Silva ve ark. (9) kullanılan ilaç sayısındaki artışın advers olay sayısı ile korele olduğunu; 5 ve üzerinde ilaç kullanımının advers olay riskini 2,1 kat artırdığını göstermiştir. Yapılan diğer çalışmalarda farklı grup ilaçların bir arada kullanıldığı hastalar değerlendirildiği için, advers olay riski çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuş olabilir. Bu çalışma çocuk hasta grubunda yapılan ve yalnızca antimikrobiyal ilaçların değerlendirildiği bir çalışma olmasından dolayı literatürdeki diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Eşlik eden komorbid hastalık durumu da advers olay görölmesi için bir risk faktörüdür. Kronik hastalığı olan hastaların aynı zamanda çoklu ilaç kullanması (polifarmasi) da bu duruma neden olur (110, 127). Yaptığımız çalışmada eşlik eden komorbid hastalığı olan hastalarda advers olay görölme riski olmayanlara göre 2,3 kat artmış olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Silva ve ark. (111) tarafından pediyatrik hasta grubunda yapılan prospektif bir çalışmada, kronik hastalık olması durumu advers olay görölme riskini 0,7 kat artırırken; Kidon ve ark. tarafından yine pediyatrik hasta grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada ise kronik hastalık olması

durumunun advers olay görölme riskini 3,5 kat artırdığı saptanmıştır (110).

Çalışmamız hastanede yatarak parenteral antimikrobiyal tedavi başlanan çocuk hastalarda advers olayları değerlendiren ölkemizde yapılan ilk çalışma olmasına rağmen birkaç kısıtlayıcı ve zayıf yönü mevcuttur. Bunlardan bir tanesi çalışmanın retrospektif olarak planlanmasıdır. Diğer kısıtlayıcı yönü ise hasta grubu haricinde kontrol ve plasebo grubunun olmaması ve eşlik eden komorbid hastalığı olmayan çocuklarda benzer advers olayların değerlendirilememesidir. Hasta sayısının yetersizliği, yenidoğan hasta popölasyonun az olması gibi nedenler ile yaş grupları arasında homojen dağılım olmaması da çalışmanın eksik yönlerinden biridir. Çalışmanın zayıf yönlerinden biri de taburculuk sonrası hasta verilerinin bulunmaması, geç dönemde antimikrobiyal ilaca bağılı advers olayların değerlendirilememesidir.

Sonuç olarak uygun şekilde kullanıldığında enfeksiyonların tedavisinde kritik bir rol oynayan parenteral antimikrobiyal ilaçlara bağılı advers olay görölme sıklığı, hastanede yatan çocuklarda yüksek olarak görölmektedir. Advers olay riskini artıran faktörler; eşlik eden komorbid hastalık, antimikrobiyal maruziyet günü ve kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı olarak sıralanabilir. Advers olaylar ile ilişkili risk faktörleri araştırılırken daha kesin sonuçlar için; karıştırıcı faktörlerin dışlandığı, farklı yaş gruplarına göre ayrılmış, daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastanede yatan çocuklarda amaçlanmayan ve istenmeyen advers olayların

azaltılması için öncelikle akılcı ilaç kullanımı yaygınlaştırılmalı ayrıca antimikrobiyal ilaç kullanan hastalar tedavi süreçleri boyunca meydana gelebilecek advers olaylar açısından yakın takip edilmeli ve advers olayların bildirimi yaygınlaştırılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada hastanede yatarak parenteral antimikrobiyal tedavi alan çocuklarda meydana gelen, istenmeyen ve amaçlanmayan advers olaylar araştırıldı ve şu sonuçlara ulaşıldı:

1. Çalışmaya parenteral antimikrobiyal ilaç tedavisi alan 573 hasta dahil edildi.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların %41,9’unda eşlik eden komorbid hastalık saptandı (Tablo 6).
3. Hastaların en sık pnömoni, ikinci sıklıkta idrar yolu enfeksiyonu, üçüncü sıklıkta postoperatif enfeksiyonlar nedeni ile antimikrobiyal ilaç başlandığı bulundu (Tablo 7).
4. Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavilerinde en sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar sırası ile; ampisilin-sulbaktam, seftriakson ve amikasin olarak bulundu (Şekil 2).
5. Yalnızca antimikrobiyal ilaç alan 398 hastanın 185’inde (%46,5) en az bir advers olay görüldü (Tablo 9).
6. Yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olup advers olay ortaya çıkan 185 hastada toplam 386 advers olay saptandı (Tablo 10).
7. Antimikrobiyal dışı ek ilaç kullanımı olan hastalarda görülen advers olaylar en sık (%36,6) “olasılık dışı”, yalnızca antimikrobiyal ilaç kullanımı olan

hastalarda görülen advers olay sayısı en sık (%29,0) “kesin” kategorisinde bulundu (Tablo 10).

8. Çalışmada advers olay görülme durumu ile ilişkili faktörler incelendiğinde; yaş ve cinsiyet ile advers olay arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).
9. Antimikrobiyal maruziyet günü, eşlik eden hastalık varlığı ve kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısı ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 11).
10. Çalışmaya dahil edilen hastalarda meydana gelen advers olayların sistemlere göre dağılımı sıklık sırasına ile; hematolojik sistem bulguları, gastrointestinal sistem bulguları ve dermatolojik bulgular olarak saptandı (Tablo 12).
11. Kesin kategorisinde en sık görülen advers olaylar sırası ile; eozinofili, ishal ve makülopapüler döküntü olarak bulundu (Şekil 3).
12. Kesin kategorisinde değerlendirilen advers olaylara en sık sebep olan antimikrobiyal ilaçlar sıklık sırası ile; seftriakson, ampisilin-sulbaktam, vankomisin, amikasin ve piperasilin-tazobaktam olarak bulundu (Şekil 4).
13. Advers olay görülme durumu üzerine etkili faktörler ile lojistik regresyon analizi yapıldığında antimikrobiyal maruziyet gününün, eşlik eden hastalık varlığının ve kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısının advers olay görülme durumu ile anlamlı ilişkili olduğu saptandı (Tablo 14).

14. Eşlik eden komorbid hastalığı olan hastalarda advers olay görülme riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 14).
15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda antimikrobiyal ilaç sayısı arttıkça advers olay görülme riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 14).
16. Çalışmada antimikrobiyal maruziyet gününün advers olay gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı ve antimikrobiyal maruziyet günü arttıkça advers olay görülme riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 14).

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. The importance of pharmacovigilance. 2002.
2. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu 2014 [Available from: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>].
3. Organization WH. Conference of experts on the rational use of drugs, Nairobi, Kenya. WHO/CONRAD/WP/RI, 25-9; 1985.
4. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs Z, Dumyati G, Kainer M, et al. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208.
5. Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *Journal of drug assessment*. 2019;8(1):13-20.
6. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND. Adverse drug reaction reporting pattern in Turkey: analysis of the national database in the context of the first pharmacovigilance legislation. *Drugs-real world outcomes*. 2016;3(1):33-43.
7. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA internal medicine*. 2017;177(9):1308-15.
8. Oehme A-K, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PloS one*. 2012;7(9).
9. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ open*. 2013;3(2):e001868.
10. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete [Turkey Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Legislation on Drug Safety Official Gazette] No: 28973 2014 [Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm>].
11. Aydinkarahaliloglu ND, Aykaç E, Atalan Ö, Demir N, Hayran M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by consumers in comparison with healthcare professionals in Turkey from 2014 to 2016. *Pharmaceutical Medicine*. 2018;32(5):353-64.

12. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu - Türkiye Farmakovijilans Merkezi [Available from: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>].
13. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharmacy world & science*. 2008;30(5):556-62.
14. Farmakovijilans Derneği - Tanımlar Sözlüğü [Available from: <http://www.farmakovijilansdernegi.org/icerik.php?id=108>].
15. Satar S. Acilde Klinik Toksikoloji: Nobel Kitabevi; 2009.
16. Farmakovijilansın Önemi: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi; 2007.
17. Organization WH. Effective Public Education. promoting rational drug use WHO Programme on Essential Drugs and International Network for the Rational Use of Drugs, Nairobi. 1987.
18. Organization WH. Antimicrobial resistance: a threat to global health security. rational use of medicines by prescribers and patients. Geneva: World Health Organization. 2005.
19. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2002;11(1):65-72.
20. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(6):458-62.
21. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade. *Drug safety*. 2012;35(12):1171-82.
22. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC health services research*. 2014;14(1):125.
23. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Services Research*. 2020;20(1):5.
24. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integrated pharmacy research & practice*. 2017;6:91.
25. Ambwani S, Mathur A. Chapter–2 Rational Drug Use. *Health administrator*. 2006;19(1):5-7.

26. Akici A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Oktay Ş. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *European journal of clinical pharmacology*. 2004;60(3):211-6.
27. Jee Y, Carlson J, Rafai E, Musonda K, Huong TTG, Daza P, et al. Antimicrobial resistance: a threat to global health. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(9):939-40.
28. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance. 2014. 2019.
29. Slama TG, Amin A, Brunton SA, File Jr TM, Milkovich G, Rodvold KA, et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. Elsevier; 2005.
30. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
31. Organization WH. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 1989.
32. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug safety*. 2008;31(1):21-37.
33. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2012;24(1):41-54.
34. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(2):239-45.
35. Uppsala Monitoring Centre - WHO causality assessment [Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf]
36. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology. *Drug Safety*. 2002;25(6):467-71.
37. Nahler G. Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI). *Dictionary of Pharmaceutical Medicine*: Springer; 2009. p. 13-4.
38. KUMAR AP, BHOOPATHI D, SUNKARA H, CHALASANI SH. AN OVERVIEW OF VARIOUS SCALES USED IN CAUSALITY ASSESSMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS *Int J Pharm Pharm Sci*. 2020;12(5):1-5.

39. Turner WM. The Food and Drug Administration algorithm: special workshop—regulatory. Drug information journal. 1984;18(3-4):259-66.
40. Meyboom R, Royer R. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 1992;1(2):87-97.
41. Uppsala Monitoring Centre - What is UMC? [Available from: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>].
42. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring [10.05.2020]. Available from: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>.
43. Bakanlığı S. Sağlık Bakanlığı Türkiye ila ve Tıbbi Cihaz Kurumu - Advers ila reaksiyonları hakkında genel bilgiler [10.05.2020]. Available from: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>.
44. Bax R, Mullan N, Verhoef J. The millennium bugs—the need for and development of new antibacterials. International journal of antimicrobial agents. 2000;16(1):51-9.
45. Saran B, Karahan ZC. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. Turk Urol Sem. 2010;1:216-20.
46. Uptodate. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects [09.07.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects?search=beta%20laktam%20antibiyotikler&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H18.
47. Uptodate. Penicillin G (intravenous and short-acting intramuscular): Pediatric drug information [15.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/penicillin-g-intravenous-and-short-acting-intramuscular-pediatric-drug-information?search=penicillin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~137&usage_type=panel&display_rank=2#F207686.
48. Uptodate. Ampicillin and sulbactam: Pediatric drug information [15.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ampicillin-and-sulbactam-pediatric-drug-information?search=ampicillin%20sulbactam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1#F135117.
49. Uptodate. Piperacillin and tazobactam: Drug information [16.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/piperacillin-and-tazobactam-drug-information?search=piperacillin%20tazobactam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~100&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F210418.

50. Ampicillin Side Effects [updated 201815.05.2020]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/ampicillin-side-effects.html#moreResources>.
51. Uptodate. Cefazolin: Drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cefazolin-drug-information?search=cefazolin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~126&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F147058.
52. O'Connor A, Eranki AP. Cefepime. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019.
53. Chapman TM, Perry CM. Cefepime. American Journal of Respiratory Medicine. 2003;2(1):75-107.
54. Uptodate. Ceftriaxone: Drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ceftriaxone-drug-information?search=ceftriaxone&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F148166.
55. Uptodate. Ceftazidime: Drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-drug-information?search=ceftazidime&source=panel_search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F147902.
56. Uptodate. Cefepime: Drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cefepime-drug-information?search=cefepime&source=panel_search_result&selectedTitle=1~85&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F147337.
57. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. European journal of medicinal chemistry. 2017;131:185-95.
58. Uptodate. Ertapenem: Pediatric drug information [14.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ertapenem-pediatric-drug-information?search=ertapenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~48&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1#F166562.
59. Keating GM, Perry CM. Ertapenem. Drugs. 2005;65(15):2151-78.
60. Uptodate. Imipenem and cilastatin: Pediatric drug information [15.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/imipenem-and-cilastatin-pediatric-drug-information?search=imipenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1#F182092.
61. Uptodate. Meropenem: Pediatric drug information [15.05.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/meropenem-pediatric-drug->

- information?search=meropenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~102
&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatic&display_rank=1#F193368.
62. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem. *Drugs*. 2008;68(6):803-38.
 63. Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 2020*: Am Acad Pediatrics; 2019.
 64. Nieves I, Hally C, Viappiani C, Agut M, Nonell S. A porphycene-gentamicin conjugate for enhanced photodynamic inactivation of bacteria. *Bioorganic Chemistry*. 2020;97:103661.
 65. Cunha BA. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. *The Medical clinics of North America*. 2006;90(6):1089-107.
 66. Hayward RS, Harding J, Molloy R, Land L, Longcroft-Neal K, Moore D, et al. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(2):223-38.
 67. Uptodate. Amikacin (systemic): Pediatric drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/amikacin-systemic-pediatric-drug-information?search=amikacin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~105&usage_type=panel&display_rank=2#F51959323.
 68. Uptodate. Gentamicin (systemic): Pediatric drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/gentamicin-systemic-pediatric-drug-information?search=gentamicin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~142&usage_type=panel&display_rank=2#F8107266.
 69. Spížek J, Řezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Applied microbiology and biotechnology*. 2004;64(4):455-64.
 70. Alikhani A, Salehifar E. An unreported clindamycin adverse reaction: wrist monoarthritis. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2012;11(3):959.
 71. Uptodate. Clindamycin (systemic): Pediatric drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clindamycin-systemic-pediatric-drug-information?search=clindamycin&source=panel_search_result&selectedTitle=2~145&usage_type=panel&display_rank=2#F8008116.
 72. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Annals of internal medicine*. 2003;138(2):135-42.
 73. French G. Safety and tolerability of linezolid. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;51(suppl_2):ii45-ii53.
 74. Uptodate. Linezolid: Drug information [17.05.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/linezolid-drug->

information?search=linezolid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F188934.

75. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. *Drugs*. 1996;51(6):1019-74.
76. Uptodate. Ciprofloxacin (systemic): Pediatric drug information [18.04.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ciprofloxacin-systemic-pediatric-drug-information?search=ciprofloxacin%20children&source=panel_search_result&selectedTitle=1~142&usage_type=panel&display_rank=1#F9611306.
77. Carbon C. Levofloxacin adverse effects, data from clinical trials and pharmacovigilance. 2001.
78. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *The Lancet*. 2000;356(9247):2069-70.
79. Bruniera F, Ferreira F, Saviolli L, Bacci M, Feder D, da Luz Goncalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(4):694-700.
80. Li T-L, Huang F, Haydock SF, Mironenko T, Leadlay PF, Spencer JB. Biosynthetic gene cluster of the glycopeptide antibiotic teicoplanin: characterization of two glycosyltransferases and the key acyltransferase. *Chemistry & biology*. 2004;11(1):107-19.
81. Uptodate. Vancomycin: Drug information [17.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-drug-information?search=vancomycin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F233298.
82. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(10):4069-79.
83. Wilson A. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *International journal of antimicrobial agents*. 1998;10(2):143-52.
84. Martel TJ, Jamil RT, King KC. Red Man Syndrome. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2020.
85. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(1):120-8.
86. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(Supplement_1):S28-S39.

87. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2012;20(19):5678-98.
88. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*. 2003;11(6):272-9.
89. Uptodate. Liposomal amphotericin B: Drug information [18.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/liposomal-amphotericin-b-drug-information?search=anfotericina%20b%20liposomal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#F134859.
90. Uptodate. Amphotericin B deoxycholate (conventional): Pediatric drug information [18.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/amphotericin-b-deoxycholate-conventional-pediatric-drug-information?search=anfotericina%20b&source=search_result&selectedTitle=2~2&usage_type=default&display_rank=2#F134703.
91. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. *Medical Journal of Australia*. 2007;187(7):404.
92. Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. *Dermatologic clinics*. 2003;21(3):565-76.
93. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents. *Drugs*. 2004;64(18):1997-2020.
94. Uptodate. Caspofungin: Drug information [19.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/caspofungin-drug-information?search=caspofungin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~48&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F146762.
95. Uptodate. Micafungin: Drug information [18.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/micafungin-drug-information?search=micafungin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F21664241.
96. Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infectious Disease Clinics*. 2016;30(1):51-83.
97. Uptodate. Fluconazole: Drug information [18.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fluconazole-drug-information?search=fluconazole&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F171707.
98. Uptodate. Voriconazole: Drug information [18.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/voriconazole-drug-information?search=voriconazole&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F51193560.

99. Uptodate. Posaconazole: Drug information [20.05.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/posaconazole-drug-information?search=posaconazole&source=panel_search_result&selectedTitle=1~96&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F3339756.
100. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(12):775-85.
101. Savarese DM. Common terminology criteria for adverse events. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2013.
102. Murni IK, Duke T, Kinney S, Daley AJ, Soenarto Y. Reducing hospital-acquired infections and improving the rational use of antibiotics in a developing country: an effectiveness study. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(5):454-9.
103. Murphy JL, Fenn N, Pyle L, Heizer H, Hughes S, Nomura Y, et al. Adverse events in pediatric patients receiving long-term oral and intravenous antibiotics. *Hospital Pediatrics*. 2016;6(6):330-8.
104. Gomez M, Maraqa N, Alvarez A, Rathore M. Complications of outpatient parenteral antibiotic therapy in childhood. *The Pediatric infectious disease journal*. 2001;20(5):541-3.
105. Maraqa NF, Gomez MM, Rathore MH. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in osteoarticular infections in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2002;22(4):506-10.
106. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clinical infectious diseases*. 2008;47(6):735-43.
107. Faden D, Faden HS. The high rate of adverse drug events in children receiving prolonged outpatient parenteral antibiotic therapy for osteomyelitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(6):539-41.
108. Le J, San Agustin M, Hernandez EA, Tran TT, Adler-Shohet FC. Complications associated with outpatient parenteral antibiotic therapy in children. *Clinical pediatrics*. 2010;49(11):1038-43.
109. Olson SC, Smith S, Weissman SJ, Kronman MP. Adverse events in pediatric patients receiving long-term outpatient antimicrobials. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2015;4(2):119-25.
110. Kidon M, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J*. 2004;45(12):574-7.
111. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ open*. 2013;3(2).

112. Andrade PHS, Santos AdS, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Therapeutic advances in drug safety*. 2017;8(6):199-210.
113. Salas Rdl, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colombia Médica*. 2016;47(3):142-7.
114. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PloS one*. 2018;13(6):e0199456.
115. Khan FA, Nizamuddin S, Huda N, Mishra H. A prospective study on prevalence of adverse drug reactions due to antibiotics usage in otolaryngology department of a tertiary care hospital in North India. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2013;2(5):548-53.
116. Issac A, Yogananda R, Shehin M. Assessment of prescription pattern and monitoring adverse drug reaction of antibiotics in paediatric inpatients. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2016;3(3):1071-5.
117. Noblat ACB, Noblat LACB, de Toledo LAK, de Moura Santos P, de Oliveira MGG, Tanajura GM, et al. Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia. *Revista Da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2011;57(1):42-5.
118. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards. *Drug safety*. 2005;28(5):453-64.
119. dos Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(9):635-40.
120. Fattahi F, Pourpak Z, Moin M, Kazemnejad A, Khotaei GT, Mamishi S, et al. Adverse drug reactions in hospitalized children in a department of infectious diseases. *Journal of clinical pharmacology*. 2005;45(11):1313-9.
121. Sindhu AR, Sebastian M, Panicker PR, Muthusamy S, Nallasamy V, Ramanathan S, et al. A study on adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2019;9(09):072-6.
122. Hadjibabaie M, Rastkari N, Rezaie A, Abdollahi M. The adverse drug reaction in the gastrointestinal tract: an overview. *Int J Pharmacol*. 2005;1(1):1-8.
123. Mouton JP, Fortuin-de Smidt MC, Jobanputra N, Mehta U, Stewart A, de Waal R, et al. Serious adverse drug reactions at two children's hospitals in South Africa. *BMC pediatrics*. 2020;20(1):3.
124. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PloS one*. 2012;7(3):e24061.

125. Nydert P, Unbeck M, Härenstam KP, Norman M, Lindemalm S. Drug Use and Type of Adverse Drug Events—Identified by a Trigger Tool in Different Units in a Swedish Pediatric Hospital. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2020;12:31.
126. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Jama*. 1997;277(4):307-11.
127. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(1):77-83.

8. ÖZET

Hastanede Yatarak Parenteral Antimikrobiyal Tedavi Alan Çocuklarda Zararlı ve Amaçlanmayan (Advers) Olayların Değerlendirilmesi

Antimikrobiyal ilaçlar çocuklarda mortalite ve morbiditeyi azaltarak enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kritik bir rol oynasa da, bu ilaçlara bağlı advers olay görülme sıklığı azımsanamayacak kadar yüksektir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada amacımız, hastanede yatarak parenteral antimikrobiyal tedavi alan çocuklarda kullanılan ilaçları değerlendirmek, ortaya çıkan advers olayları kategorize etmek, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün belirlediği kriterlere göre kullanılan ilaçla advers olayın nedensellik ilişkisini belirlemek; bu sayede farmakovijilans konusundaki farkındalığı artırmak ve advers olay bildirimlerinin sistematik ve düzenli şekilde yapılmasının önemini vurgulamaktır.

Bu çalışmada Aralık 2018 ile Nisan 2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü tarafından parenteral antimikrobiyal tedavi başlanan 573 çocuk hasta verileri geriye dönük olarak incelenmiş; istenmeyen ve amaçlanmayan advers olaylar araştırılmıştır. Çalışmaya en az 24 saat parenteral antimikrobiyal ilaç tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Antimikrobiyal ilaç ile eş zamanlı profilaktik antimikrobiyal ilaç alan hastalar, enfeksiyon dışı nedenlerle antimikrobiyal ilaç alan hastalar, aktif kemoterapotik ilaç alan hastalar, oral/inhale veya topikal antimikrobiyal ilaç alan

hastalar ve anti-tüberküloz tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalarda görülen advers olaylar sistemlere göre sınıflandırılmış, nedensellik ilişkisi kurulurken DSÖ nedensellik değerlendirme ölçeği kullanılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesi ile parenteral antimikrobiyal ilaçlara bağlı advers olay görülme sıklığı %46,5 bulunmuştur. Advers olayların sistemlere göre dağılımı sıklık sırasına ile; hematolojik sistem bulguları, gastrointestinal sistem bulguları ve dermatolojik bulgular olarak saptanmıştır. Advers olay görülme durumuna etkili faktörler, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; antimikrobiyal maruziyet günü, eşlik eden hastalık varlığı ve kullanılan antimikrobiyal ilaç sayısının advers olay görülme riskini artırdığı bulunmuştur ($p<0,05$).

Akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşması ve ileri farmakovijilans sistemlerinin oluşturulması ile antimikrobiyal ilaçlara bağlı oluşabilecek amaçlanmayan ve istenmeyen advers olaylar azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, Advers olay, Antimikrobiyal ilaçlar

9. SUMMARY

Unintended and Undesired (Adverse) Events of Parenteral Antimicrobial Therapy in Hospitalised Children

Although antimicrobial agents have a critical role in treatment of infectious diseases by reducing mortality and morbidity in children, the incidence of drug-related adverse events are too high to be underestimated. Therefore, our aim is to evaluate the drug used in children receiving inpatient parenteral antimicrobial therapy, to categorize the adverse events that occur, to determine the causality relationship between the drugs used according to the criteria determined by the World Health Organization (WHO); thereby to increase the awareness of pharmacovigilance and to emphasize the importance of reporting adverse events in a systematic and orderly way.

In this study, 573 hospitalized pediatric patients in Gazi University Faculty of Medicine, whose parenteral antimicrobial treatment was started by the Department of Pediatric Infectious Diseases, were investigated and analyzed for undesirable and unintended adverse events retrospectively between December 2018 and April 2020. All patients who received antimicrobial agents for at least 24 hours were included. Exclusion criteria included prophylactic antibiotic use, antibiotics used for non-infectious indications, chemotherapeutic drugs, topical or inhaled antibiotics, and antituberculosis regimens. Adverse events were classified by the systems, and WHO

causality assessment scale was used to determine the causality.

By the evaluation of the data, the incidence of adverse events due to parenteral antimicrobial drugs was found to be 46.5%. Adverse events were determined as hematological system findings, gastrointestinal system findings and dermatological findings in order of frequency .

Reasons affecting the adverse event occurrence were evaluated by logistic regression analysis. Days of therapy, presence of concomitant disease and number of antimicrobial drugs proved to be at a significant risk for adverse events ($p < 0.05$).

Nevertheless unintended and undesired adverse events due to antimicrobial drugs can be reduced with the widespread use of rational drugs and the establishment of advanced pharmacovigilance systems.

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse event, Antimicrobial agents

10.EKLER

Ek 1: Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olay bildirim formu:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ ANTİMİKROBİYAL İLAÇ İLİŞKİLİ ADVERS OLAY BİLDİRİM FORMU:		
1) HASTAYA AİT BİLGİLER:		
- ADI-SOYADI: - YAŞ: - CİNSİYET: - KİLO: - BOY: - EŞLİK EDEN HASTALIKLAR: - KULLANDIĞI EK İLAÇLAR: - YATIŞ TARİHİ:		
2) HASTAYA VERİLEN PARENTERAL ANTİBİYOTİK / ANTİFUNGAL TEDAVİ:		
Kullanılan ilaç : (Tablodan seçiniz...)		
B-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER	NON B- LAKTAM ANTİBİYOTİKLER	ANTİFUNGALLER
Ampisilin	Amikasin	Flukonazol
Ampisilin-sulbaktam	Gentamisin	Vorikonazol
Piperasilin-tazobaktam	Klindamisin	Posakonazol
Sefazolin	Linezolid	Lipozomal amfotericin B
Seftriakson	Siprofloksasin	Klasik amfotericin B
Seftazidim	Levofloksasin	Kaspofungin
Sefotaksim	Vankomisin	Mikofungin
Sefoperazon-sulbaktam	Teikoplanin	
Sefepim	Kolistin	
Ertapenem	Trimetoprim-sulfametaksazol	
Meropenem		DİĞER (ekleyiniz...)
İmipenem		
- Kullanılan günlük doz (mg/kg/gün): - Doz sıklığı : x1 x2 x3 x4 - Kullanılan süre: - Kullanım şekli: İV İM - Kullanım endikasyonu: - Yatış süresi:		
Sayfa 1 / 3		

Ek 1: Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olay bildirim formu (devamı):

3) ANTİMİKROBİYAL İLAÇ İLİŞKİLİ ADVERS OLAY SINIFLANDIRMASI: Var olanları işaretleyiniz...

• <u>GASTROİNTESTİNAL BULGULARI:</u> ○ İshal/kabızlık ○ Bulantı/kusma ○ Oral mukozit/özefajit ○ Hematemez ○ Hematokezya ○ Karın ağrısı ○ Diğer (açıklayınız...)	• <u>NÖROLOJİK BULGULAR:</u> ○ Bilinç değişikliği ○ Konvulzyon ○ Periferik nöropati ○ Görme bozukluğu ○ Diğer (açıklayınız...)
• <u>HEMATOLOJİK BULGULAR:</u> ○ Anemi ○ Trombositopeni ○ Trombositoz ○ Lökopeni ○ Lökositoz ○ Pansitopeni ○ Eozinofili ○ Diğer (açıklayınız...)	• <u>RENAL BULGULAR:</u> ○ Üre artışı ○ Kreatin artışı ○ Proteinüri ○ Oligüri/ anüri ○ Böbrek yetmezliği ○ Diğer (açıklayınız...)
• <u>KARDİYAK BULGULAR:</u> ○ Taşikardi/ bradikardi ○ Hipotansiyon/ hipertansiyon ○ QTc uzaması ○ Kalp yetmezliği ○ Diğer (açıklayınız...)	• <u>DERMATOLOJİK BULGULAR:</u> ○ Makulopapüler döküntü ○ Peteşi/purpura ○ Dermatit ○ Ürtiker ○ Redman sendromu ○ Diğer (açıklayınız...)
• <u>ANAFİLAKSİ:</u>	
• <u>HEPATOBİLİYER SİSTEM BULGULARI:</u> ○ Transaminaz yüksekliği ○ Hiperbilirubinemi ○ GGT yüksekliği ○ Koagulopati ○ Karaciğer yetmezliği ○ Diğer (açıklayınız...)	• <u>BİYOKİMYASAL DEĞİŞİKLİKLER:</u> ○ Hipoglisemi/hiperglisemi ○ Hiponatremi/hipernatremi ○ Hipokalsemi/hiperkalsemi ○ Hipopotasemi/hiperpotasemi ○ Hipofosfatemi/hiperfosfatemi ○ Diğer (açıklayınız...)

Sayfa 2 / 3

Ek 1: Antimikrobiyal ilaç ilişkili advers olay bildirim formu (devamı):

4) ANTİMİKROBİYAL İLAÇ İLİŞKİLİ ADVERS OLAY ÖZELLİKLERİ:

- Başlangıç Tarihi:
- Bitiş Tarihi:
- Ciddiyeti : (tanımlayınız...)
 - Ciddi olmayan:
 - Ciddi: (tanımlayınız...)
 - Hayatı tehdit edici
 - Hastanede yatış süresini uzatma (..... gün)
 - Kalıcı veya belirgin sakatlığa yol açacak seke
 - Ölüm
 - Diğer:
- Sonuç:
 - İyileşti/düzeldi
 - Sekel bırakarak iyileşti
 - Devam ediyor
 - Ölümle sonuçlandı
 - Diğer:
- Tedavi süreci:
 - İlaç kesildi
 - Doz azaltıldı
 - Başka ilaca geçildi
 - Diğer:

5) EK BİLGİLER: Bu bölüme varsa kan tetkikleri not edilecektir.

- Hemogram:
- Biyokimya:
- Koagülasyon parametreleri:
- Diğer: (belirtiniz...)

Ek 2. Sağlık Bakanlığı Türkiye Farmakovijilans Merkezi advers reaksiyon bildirim formu

 ADVERS REAKSİYON BİLDİRİM FORMU TÜRKİYE FARMAKOVİJİLANANS MERKEZİ									
A. HASTAYA AİT BİLGİLER									
1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:		2. Doğum Tarihi:		2a. Yaş:	3. Cinsiyet	4. Boy: _____ cm	5. Ağırlık: _____ kg	2. Ciddiyet Kriteri	
		Gün	Ay	Yıl	☐ Kadın ☐ Erkek			☐ Ciddi ☐ Ciddi olmayan ☐ Ciddi ise aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz: ☐ Ölüm ☐ Hayatı Tehdit Edici ☐ Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (...gün) ☐ Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma ☐ Konjenital Anomali ve/veya Doğum Kusuru ☐ Tıbbi olarak önemli (lütten açıklayınız)	
B. ADVERS REAKSİYONLAR (LER)									
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız		Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)		Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)		Sonuç		Hasta öldü ise ölüm nedeni:	
						☐ İyileşti/Düzeltilti ☐ İyileşiyor/Düzeliyor ☐ Sekel bırakarak İyileşti /Düzeltilti ☐ Devam Ediyor ☐ Ölümle sonuçlandı ☐ Bilinmiyor ☐ Diğer		☐ Evet ☐ Hayır (Evet ise ilgili dokümanı ekleyin.)	
i. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)									
ii. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon...v.b) Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstruasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)									
C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)									
1. Şüphe Edilen İlaçın Adı:	2. Veriliş Yolu:	3. Günlük Doz:	4. İlaça Başlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5. İlaçın Kesildiği Tarihi(gün/ay/yıl)	6. Endikasyon:	7. İlaç kesildi mi?	8. İlaç kesilince veya doz azaltınca advers reaksiyon azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10. İlaç Yeniden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Reaksiyonun Tedavisi İçin Kullanılanlar Hariç)						12. Diğer Gözlemler ve Yorum: (Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi İlgili Bir Sorundan Şüphe Ediliyorsa, Lütten Şüphe Edilen Ürünü Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)			
13. Advers Reaksiyonun Tedavisi: (tedavi için kullanılan ilaçlar ve kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)									
D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER									
1. Adı, Soyadı :		2. Meslek :		3. Tel. No:		1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı :		1a. İletişim Bilgileri:	
								Tel:	
								Faks:	
								Adres:	
								2a. Tel:	
								Faks:	
								E-posta:	
f. İmza :		8. Rapor firmaya da bildirildi mi?		2b. Adresi:		2c. İmzası:			
		☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor							
3. Rapor Tarihi:		10. Rapor tipi:		3. Ruhsat/izin Sahibinin rapor numarası:		4. 4. Ruhsat/izin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:		5. Raporun TUFAM'a bildirilme Tarihi:	
		☐ İlk ☐ Takip							
		Kayıt no:		6. Rapor tipi:					
				☐ İlk ☐ Takip					

Ek 3. Sağlık Bakanlığı ilaç yan etkisi bildirim formu



İLAÇ YAN ETKİSİ BİLDİRİM FORMU

(Bu Form Hasta ve Hasta Yakınları İçindir)

Lütfen * işaretli tüm bölümleri doldurun ve mümkün olduğunca fazla bilgi vermeye çalışın!

1 Yan etkiyi yaşayan kişiye ait bilgiler:

Adı Soyadı ya da ad-soyad baş harfleri: ☐ Kadın ☐ Erkek

*Yaşı ya da doğum tarihi: Boyu: Kilosu:

Diğer bilgiler (Hastanın tıbbi öyküsü, şeker hastalığı, yüksek tansiyon, alerji gibi hastalıkları var mı, hasta gebe mi, gebe ise son adet tarihi bilgileri vb.):

2 Yan etki hakkındaki bilgiler:

*Yaşanan yan etkiyi ve nasıl meydana geldiğini tanımlayın (bu alan yeterli gelmediği takdirde forma sayfa ilave edebilirsiniz):

Ne zaman başladı? (tam tarih bilinmiyorsa yan etkinin ilaç kullanımına başladıktan ne kadar süre sonra ortaya çıktığını yazabilirsiniz) :

*Yan etki hastanın yaşamını nasıl etkiledi? (Lütfen uygun olan seçeneğin kutucuğunu işaretleyin)

☐ Hafif ☐ Rahatsız edici, ancak günlük yaşamı etkilemedi ☐ Günlük yaşamı etkiledi

☐ Hastaneye yatışa sebep oldu ☐ Kalıcı sakatlığa neden oldu ☐ Doğumsal bir kusura neden oldu

☐ Çok ciddi bir hastalığa sebep oldu ☐ Ölümle sonuçlandı ☐ Diğer _____

*Yan etkiyi yaşayan kişinin şimdiki durumu nasıl?

☐ Yan etki tamamen düzeldi/iyileşti ☐ İyileşiyor ☐ Belirtiler devam ediyor/iyileşmedi

☐ Hastalığı şiddetlendi ☐ Öldü ☐ Diğer _____

Daha fazla bilgi verebilir misiniz? Örneğin hasta yan etkinin tedavisi için başka ilaçlar kullandı mı? Yan etki nedeniyle ilacı almayı bıraktı mı?

* işaretli tüm bölümleri doldurduğunuzdan emin olun. Lütfen sayfayı çevirin 

Ek 3. Sağlık Bakanlığı ilaç yan etkisi bildirim formu (devamı)

3 Yan etkiye yol açtığından şüphe edilen ilaç hakkındaki bilgiler:

Yan etkiye sebep olduğundan şüphe ettiğiniz ilaç hakkında bilgi veriniz.

*İlacın Adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?

☐ Evet

☐ Hayır

Eş zamanlı olarak kullanılan başka ilaçlar var mı? Varsa lütfen bu ilaçlar hakkında da bilgi veriniz. Birden çok ilaç için bilgi vermek isterseniz sayfa ilave edebilirsiniz. Kullanılan bitkisel ürün ya da alternatif tedaviler varsa bunlarla ilgili detayları da lütfen belirtiniz.

Diğer ilacın adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni: |

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Bu ilacın da raporladığınız yan etkiye sebep olabileceğini düşünüyor musunuz (lütfen uygun kutucuğu işaretleyin) ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Belki

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?

☐ Evet

☐ Hayır

4 Yan etkiyi raporlayan kişi hakkındaki bilgiler:

Gerektiğinde ilave bilgi sağlamak için iletişim bilgilerinizi vermeniz bizim için önemlidir!

*Adı Soyadı:

Telefon:

e-posta adresi:

*Adres:

Doktorunuzun adı soyadı adresi ya da çalıştığı kurum (isteğe bağlı):

Daha detaylı tıbbi bilgiye ihtiyaç duymamız halinde doktorunuzla iletişime geçmemizi onaylıyor musunuz? ☐ Evet ☐ Hayır

Formu doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Formu merkezimize faks, e-posta ya da posta yoluyla ulaştırabilirsiniz.

Adres: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Söğütözü Mahallesi 2176. Sokak No:5 Kat: 8

Faks: 0 312 218 35 99 e-posta: tufam@titck.gov.tr

Sorularınız ve bildirimleriniz için 0 800 314 00 08 nolu ücretsiz hattımızdan TÜFAM'a ulaşabilirsiniz.