



Hastanede Yatırılan Çocuklarda Antibiyotikle İlişkili Advers İlaç Olayları

Antibiotic-associated Adverse Drug Events in Hospitalized Children

Eren Güzeloğlu (iD), Mehmet Karacı (iD)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Güzeloğlu E, Karacı M. Hastanede yatırılan çocuklarda antibiyotikle ilişkili advers ilaç olayları. J Pediatr Inf 2022;16(3):195-201.

Öz

Giriş: Çocuk kliniğine yatırılan hastalarda antibiyotik kullanımı yüksektir. Antibiyotik kullanımına bağlı yan etkiler sık görülür. Bu çalışmanın amacı, genel pediatri kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda antibiyotik ilişkili advers ilaç olaylarını (ADE) ortaya çıkarmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında hastanemiz çocuk kliniğinde yatan hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Antibiyotikle ilişkili advers ilaç olayları kaydedilmiştir.

Bulgular: Bu dönemde hastaneye 1.350 vaka yatırılmıştır. Bu hastalardan 617 (%45.7)'si en az 24 saat antibiyotik almış ve analize dahil edilmiştir. Yan etki görülen olguların %51.3 (n= 78)'ü kadın, %48.7 (n= 74)'si erkek olmak üzere toplam 152 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları bir ile 216 ay arasında değişmekte olup, ortalama 24.29 ± 38.6 ay olarak saptanmıştır. ADE'li olguların %54'ü akut alt solunum yolu enfeksiyonları, %21.7'si bakteriyemi ve sepsis, %20.2'si idrar yolu enfeksiyonları, %2.7'si deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tanısı ile serviste takip edilmiştir. Toplam 152 (%24.6) hasta en az bir antibiyotik ile ilişkili ADE yaşanmıştır. ADE'lere en sık neden olan antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporinler (%46.7), ampicilin-sulbaktam (%21.7) ve aminoglikozidler (%9.9)'dir. En sık görülen yan etkiler sırasıyla gastrointestinal sistem (%63.9), hepatobilyer sistem (%16.5), deri bulguları (%9.2) ve anafilaksi (%6.6) olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Antibiyotikler doğru kullanıldığında kritik rol oynayabilir de, özellikle anafilaksi gibi ciddi sonuçları olabilen bulgularımız nedeniyle uygun endikasyonlara göre antibiyotik başlanması gerekmektedir. Ayrıca yan etkiler açısından da dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotikler, yan etkiler, ishal, anafilaksi

Abstract

Objective: Antibiotic use is high in patients hospitalized in the pediatric clinic. Side effects are common in association with antibiotic use. The aim of this study was to reveal antibiotic-associated adverse drug events (antibiotic-associated ADEs) in patients receiving inpatient treatment in the general pediatric clinic.

Material and Methods: File records of the patients hospitalized in the pediatric clinic of our hospital between June 2018 and October 2019 were retrospectively analyzed. Antibiotic-associated adverse drug events were recorded.

Results: One thousand three hundred and fifty cases were hospitalized in this period. Of these patients, 617 (45.7%) received antibiotics for at least 24 hours and were included in the analysis. A total of 152 cases, 51.3% (n= 78) girls and 48.7% (n= 74) boys, were included in the study. The ages of the cases ranged from 1 to 216 months, with a mean of 24.29 ± 38.6 months. Fifty-four percent of the cases with ADEs were followed up in the service with the diagnosis of acute lower respiratory tract infections, 21.7% bacteremia and sepsis, 20.2% urinary tract infections, and 2.7% skin and soft tissue infections. A total of 152 (24.6%) patients experienced ADE associated with at least one antibiotic. The most common antibiotics causing ADEs were 3rd generation cephalosporins (46.7%), ampicillin-sulbactam (21.7%) and aminoglycosides (9.9%). The most common side effects were determined as gastrointestinal system (63.9%), hepatobiliary system (16.5%), skin findings (9.2%) and anaphylaxis (6.6%), respectively.

Conclusion: Although antibiotics can play a critical role when used properly, it is necessary to start antibiotics according to the appropriate indications, especially due to our findings that can have severe consequences such as anaphylaxis. In addition, one should be alert in terms of side effects.

Keywords: Antibiotics, adverse effects, diarrhea, anaphylaxis

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Eren Güzeloğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-mail: dr.erenguzeloglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 01.11.2021

Kabul Tarihi: 01.03.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 29.09.2022

Giriş

Ülkemizde ve dünyada antibiyotik kullanımı çok yüksektir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, advers ilaç reaksiyonu (ADR), "zararlı, istenmeyen ve normalde insanlarda hastalığın profilaksisi, teşhisi veya tedavisi için kullanılan dozlarda meydana gelebilecek herhangi bir ilaca verilen yanıt olarak tanımlanır." (3). Advers ilaç olayları (ADE'ler) hastaneye yatışlarda yaygındır. Bu olaylar önemli morbidite ve mortaliteye ve finansal maliyetlere yol açabilir (3). Erişkin hastalarda hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %50'si hastanede kaldıkları süre boyunca en az bir antibiyotik alırlar ve yatış günlerinin tahmini %20 ile %30'u gereksiz kabul edilir (3-6). Türkiye'de aile hekimi reçeteleri incelendiğinde, 2017 yılında yazılan reçetelerin %24.9'u en az bir antibiyotik içerdiğini görülmektedir (1). 2019 yıllık sağlık istatistikleri verilerine göre Türkiye'de günde 1.000 kişinin antibiyotik tüketimi 35.3 olarak saptanmıştır. Bu oran OECD (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı) ülkelerinin verilerine göre oldukça yüksektir (1.000'de 20.7) (7). DSÖ verilerine göre Türkiye'nin bulunduğu Avrupa bölgesinde en sık kullanılan oral antibiyotikler, amoksisilin ve amoksisilin/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu iken, parenteral antibiyotikler seftriakson ve gentamisin olarak belirtilmektedir. (8). Hastanede yatan hastalarda parenteral antibiyotik kullanımı yaygındır ve antibiyotiğe bağlı ADE'ler yaygındır (9). Türkiye'de yapılan bir çalışmada antibiyotik kullanımının en fazla olduğu kliniklerin yoğun bakım (%100) ve çocuk klinikleri (%65) olduğu saptanmıştır (10). Hastanede yatan hastalarda antibiyotikle ilişkili ADE'lerin insidansına ilişkin tahminler genellikle mevcut değildir. Bu konuda literatürde erişkinler üzerinde yapılan en kapsamlı çalışmada, yatarak antibiyotik alan hastaların %20'sinde en az bir antibiyotiğe bağlı ADE görülmüştür (2).

Hastanede yatan pediyatrik hastalarda antibiyotikle ilişkili ADE'lerin genel insidansına ilişkin tahminler genellikle mevcut değildir. Çalışmamızda kliniğimizde yatan hastalarda antibiyotiğe bağlı yan etkilerin gelişimini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Haziran 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak bir akademik kamu pediatri kliniğinde yatarak tedavi gören bir ay ile 18 yaş arasındaki hastalardan oluşan retrospektif bir kohorttur. En az 24 saat süreyle parenteral ve/veya oral antibiyotik tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada anamnezi olan olguların bilgileri kaydedildi. Hastanede yatışı sırasında kaydedilen antibiyotiklere bağlı tüm yan etkiler çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri, net sonlandırma tarihleri olmayan profilaktik antibiyotik kullanımını, topikal veya inhale antibiyotiklerin uygulanmasını, tüberküloz rejimlerini ve önceden var olan kronik hastalıkları içermiştir. Yoğun bakım hastalarımız daha fazla antibiyotik tedavisi aldığı ve birden fazla komorbid hastalığı olduğu için sadece serviste yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler, önceden var olan tıbbi durumlar, antibiyotik rejimleri ve ADE'ler, hasta tıbbi kayıt incelemesi yoluyla toplanmıştır. Gastrointestinal, dermatolojik, kas-iskelet, hematolojik, hepatobiliyer, renal, kardiyak ve nörolojik yan etkiler kaydedildi. Hastalarda antibiyotik ile ilişkili yan etkiler Tablo 1'deki verilere göre tanımlandı. Tanımlar mevcut literatürden, kullanma talimatından ve/veya mevcut çalışma ile ilgili fikir birliği görüşlerinden elde edildi. ADE'lerin genel oranı hesaplamaları için payda, antibiyotik alan tüm hastaları içermiştir (n= 617). Önlenilebilir ADE'ler, antibiyotik tedavisinin endike olmadığı düşünülen hastalarda meydana gelen genel ADE'lerin oranı olarak tanımlandı. ADE'leri antibiyotiklerle ilişkilendirmek için, Tamma ve arkadaşlarının yetişkin

Tablo 1. Antibiyotiğe bağlı advers ilaç olayları için kullanılan kriterler

Olumsuz ilaç olayı	Tanım
<i>Clostridium difficile</i> ile ilişkili olmayan diyare	Antibiyotik uygulamasıyla ilişkili ve Bristol skalası tip 5-6'da tanımlandığı gibi müshil kullanımı veya önceden var olan enterit yokluğunda tıbbi kayıtlarda "ishal" olarak belgelenen gevşek dışkı. <i>C. difficile</i> test sonucu pozitif olan hastalar bu kategoriden çıkarıldı.
Bulantı ve kusma	Alternatif bir açıklamanın yokluğunda antibiyotik uygulamasına bağlı bulantı ve kusma
Hepatobiliyer	Kolestaz (toplam bilirubin düzeyi > 1.5 mg/dL) veya transaminit (aspartat transaminaz veya alanin transaminaz düzeyi, hastanın başlangıç seviyesinin >3 katı), mevcut hepatobiliyer hastalık veya yeni biliyer enstrümantasyon yokluğunda
Hematolojik	Anemi (hemoglobin seviyesi yaşa ve cinsiyete göre -2SD'nin altında), lökopeni (beyaz küre sayısı < 4500 hücre/µL) veya trombositopeni (trombosit sayısı < 150 × 10 ³ /µL), seviyeleri hastanın başlangıç seviyesinin altında ve yokluğunda kanama veya miyelosupresif tedaviler
Renal	Serum kreatininde artış (intravenöz kontrast alınması veya geçmiş böbrek hastalığı gibi akut böbrek hasarı için hızlandırıcı faktörlerin yokluğu)
Dermatolojik	Kurdeşen, kurdeşen olmayan döküntüler ve kırmızı adam sendromu dahil olmak üzere, geçici olarak antibiyotik uygulamasıyla ilişkili ve antibiyotiğin kesilmesiyle çözülen döküntü; vankomisin ilişkili kırmızı adam sendromu hariç
Kardiyak	İki elektrokardiyograma göre önceden mevcut aritmilerin yokluğunda erkeklerde QTc > 440 milisaniye (ms) veya kadınlarda > 460 ms.
Anafilaksi	Dünya Alerji Örgütü Anafilaksi Yönergeleri: 2013 kanıta dayalı güncellemeye göre teşhis konanlar.
Nörolojik	Değişmiş mental durum, periferik nöropati veya önceden var olan nörolojik durumların veya enfeksiyöz sendromların yokluğunda nöbetler

çalışmasının yöntemini izledik (2). Bu nedenle, hem alternatif açıklamaları ekarte etmek hem de ADE'leri uygun şekilde kategorize etmek için her olayın muhtemelen antibiyotikle ilişkili olduğundan emin olmak için tüm potansiyel ADE'ler hastanın tıbbi geçmişi ve klinik seyri bağlamında karara bağlandı. Daha sonra her bir ADE, o antibiyotiğin spesifik ADE'ye neden olma olasılığına ve antibiyotiğin uygulanmasının ADE ile geçici ilişkisine dayalı olarak tek bir antibiyotiğe bağlandı. Örneğin, vankomisin ve seftriakson alan bir hastada akut böbrek hasarı sadece vankomisin kullanımına bağlanabilir. Bu adım, kohortumuzdaki hastaların bir kısmı hastaneye yatışları sırasında birden fazla antibiyotik aldığından, ADE insidansını olduğundan fazla tahmin etmekten kaçınmak için gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın kısıtlılığı taburculuk sonrası oluşabilecek yan etkileri takip edememiş olmamız olabilir. Bu çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından 2021/101 sayılı karar ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (IBM Corp. yayımlandı 2012. IBM SPSS Statistics for Windows Versiyon 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve Microsoft Excel (MS Office 2010) kullanıldı. Verileri sunmak için frekanslar ve yüzdeler gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı ve farklılıkların istatis-

tiksel olarak anlamlılığı için p değeri <0.05 kullanıldı. Ayrıca, ADE'lerle ilişkili faktörleri bulmak için lojistik regresyon analizi ve Pearson's R korelasyonu yapıldı.

Bulgular

Çalışma süresi boyunca çocuk servisimizde toplam 1.350 hasta izlendi. Bu dönemde 1.350 vaka hastaneye yatırılmıştır. Bu hastalardan 617 (%45.7)'si en az 24 saat antibiyotik almış ve analize dahil edilmiştir. İstenmeyen etki görülen olguların %51.3 (n= 78)'ü kadın, %48.7 (n= 74)'si erkek olmak üzere toplam 152 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları bir ile 216 ay arasında değişmekte olup, ortalama 24.29 ± 38.6 ay idi. En sık antibiyotik tedavisi endikasyonları, akut solunum yolu enfeksiyonları (en sık toplum kökenli pnömoni) (%52.1) idrar yolu enfeksiyonları (%15.4), bakteriyemi ve sepsis (%9.2), deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (%4.7). ADE'li olgularda en sık görülen tanılar; %54 (n= 82) akut alt solunum yolu enfeksiyonları, %21.7 (n= 33) bakteriyemi ve sepsis, %20.2 (n= 31) idrar yolu enfeksiyonları ve %2.7 (n= 4) deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Altta yatan en yaygın komorbid hastalıklar Tablo 2'de belirtilmiştir. Medyan hastanede yatış süresi beş gündü (2-14 gün). ADE gelişimine neden olan en yaygın antibiyotikler üçüncü kuşak sefalosporin rejimleri (n= 71,-46,7),

Tablo 2. Hastaların özellikleri

Özellikleri	ADEs		p	Toplam Hasta n/(%)*	
	Evet n/(%)	Hayır n/(%)			
Cinsiyet	Erkek	78 (23.8)	250 (76.2)	0.53	328 (53.2)
	Kız	75 (26)	214 (74)		289 (46.8)
En sık komorbidite	Astım ve/veya reaktif hava yolu hastalığı				66 (10.7)
	Nörolojik hastalıklar				15 (2.4)
	Doğuştan kalp hastalıkları				13 (2.1)
	Gastrointestinal hastalıklar				6 (0.8)
	Metabolik hastalıklar				4 (0.6)
	Down sendromu				4 (0.6)
En sık antibiyotik endikasyonları	Akut solunum yolu enfeksiyonları (çoğunlukla toplum kökenli pnömoni)	82 (25.5)	239 (74.5)	0.0001	321 (52.1)
	İdrar yolu enfeksiyonları	32 (33.7)	63 (66.3)		95 (15.4)
	Bakteriyemi ve sepsis	34 (59.6)	23 (40.4)		57 (9.2)
	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	4 (13.8)	25 (86.2)		29 (4.7)
	Diğer	2 (1.7)	113 (98.3)		115 (18.6)
Hastalar için öngörülen antibiyotik sayısı	1	117 (25.5)	341 (74.5)	0.0001	458 (74.2)
	2	71 (44.7)	88 (53.3)		159 (25.8)
En sık kullanılan antibiyotikler	Üçüncü kuşak sefalosporinler	71 (29.5)	170 (70.5)	0.28	241 (39.1)
	Ampicillin + sulbaktam	34 (23.9)	108 (76.1)		142 (23)
	Makrolidler	13 (20.6)	50 (79.4)		63 (10.2)
	Aminoglikozidler	16 (28.1)	41 (71.9)		57 (9.2)
	Ampisilin	12 (23.1)	40 (76.9)		52 (8.4)
	Diğerleri	10 (16.1)	52 (83.9)		62 (10.1)

*Yüzdeler toplam ADE'lere (n= 617) göre hesaplanmıştır.

ampisilin + sulbaktam (n= 33,-21,7), aminoglikozid rejimleri (n= 15-9,%9) ve makrolid rejimleridir (n= %12-8) (Tablo 3). Hastaların %25 (n= 8)'i hastanedeyken birden fazla antibiyotik kullanmıştı. Hasta başına medyan tedavi günü (DOT) beş gündü (3-14 gün). Toplam 152 (%24.6) hasta en az bir antibiyotik ilişkili ADE yaşadı. Ayrıca çalışmamızda antibiyotik rejimlerinin 67 (%10.9)'sinin klinik ve laboratuvar olarak belirtilmediğini düşündük. Viral etiyolojilerin baskın olduğu bronşiolit gibi akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanıldığını bulduk. Altmış yedi endike olmayan antibiyotik rejiminden altısı (%8.9) bir ADE ile ilişkilendirilmiştir. ADE geliştirmeye kadar geçen medyan süre dört gün (1-8 gün) idi. En sık görülen istenmeyen etkiler sırasıyla gastrointestinal sistem (Antibiyotik ilişkili diyare %63.9), hepatobilyer sistem (yüksek karaciğer enzimleri %16.5), deri döküntüleri (%9.2) ve anafilaksi (%6.6) olarak belirlendi. Anafilaksi gibi hayatı tehdit eden istenmeyen etkiler en sık sefotaksim (%50) ile ortaya çıkmıştır. Çocuk hastalarımızda ise nörolojik istenmeyen etkiler, pankreatit ve miyozit görülmedi (Tablo 3). Hastalarımızda özellikle septisemi tedavisinde ve birden fazla antibiyotik kullanımında ADE değerleri anlamlı olarak yüksekti (p= 0.0001) (Tablo 2). Neyse ki, çalışmamızda herhangi bir antibiyotiğe bağlı ADE'ye atfedilebilecek ölüm olmadı.

Tartışma

Gereksiz antibiyotik kullanımı özellikle endişe vericidir, çünkü antibiyotikler alerjik reaksiyonlar, son organ toksik etkileri, ardından antibiyotiğe dirençli organizmalarla enfeksiyon dahil olmak üzere bir dizi ADE'yle ilişkili olabilir (2,11,12). ADE'lerin çoğu, ilaç işleme, reçete yazma, transkripsiyon, dağıtma, uygulama, uyum veya bir ilacı izlemenin herhangi bir aşamasında ilaç hatalarının bir sonucu olarak ortaya çıktıkları için önlenabilir (13).

Hastanede yatan hastalarda çeşitli nedenlerle daha fazla ADE görülmesi muhtemeldir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastaların %63.2'sinin antibiyotik tedavisi altında olduğu bildirilmiştir (14). ABD'de 2011-2015 yılları arasında antibiyotiklere bağlı yan etkiler nedeniyle 19 yaşın altındaki çocuklarda yılda ortalama 69.464 acil servis ziyareti bulundu. Antibiyotiğe bağlı ilaç yan etkileri nedeniyle acil servise başvuruların %40.7'sini iki yaş altı çocuklar oluştururken, %86.1 oranında alerjik reaksiyon bildirilmiştir (15). Vaughn ve arkadaşlarının (16) yaptığı retrospektif kohort çalışmada hastaların %67.8'inin aşırı antibiyotik tedavisi aldığı bildirilmiştir. Bunların çoğunun taburcu olurken reçete edilen antibiyotiklerden oluştuğu belirlendi. Son olarak erişkinlerle yapılan bir çalışmada hastanede yatan hastalarda antibiyotik başlama oranı %27 olarak bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda ise hastanede yatan hastalarda en az bir antibiyotik başlama oranımız %45.7 idi. Aslında oranımız diğer pediatri kliniklerine benzer ancak erişkin kliniklerine göre daha yüksektir. Çünkü erişkinlerdeki birçok enfeksiyon ayaktan oral antibiyotiklerle

Tablo 3. Sistemik antibiyotik tedavisi alan ve advers ilaç olayları geliştiren 152 hastanın oranı

Antibiyotik Ajan No (%)	Toplam ADEs sayısı	Gastrointestinal ^c	Hepatobilyer	Ürtiker veya diğer döküntü	Anafilaksi	Renal	Hematolojik	Kardiyak	Diğer Olaylar ^d	Toplam ADEs
Seftriakson	54 (35.5)	38 (70.4)	8 (14.9)	5 (9.2)	2 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	55 (100)
Sefotaksim	17 (11.2)	4 (23.6)	3 (17.6)	5 (29.4)	5 (29.4)	0	0	0	0	17 (100)
Ampisilin-sulbaktam	33 (21.7)	28 (84.8)	4 (13.5)	0	1 (3.5)	0	0	0	0	33 (100)
Aminoglikozidler	15 (9.9)	9 (60)	3 (20)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	15 (100)
Ampicilin	11 (7.2)	6 (54.5)	4 (36.4)	0	1 (9.1)	0	0	0	0	11 (100)
Azitromisin	3 (2)	3 (100)	0	0	0	0	0	0	0	3 (100)
Klaritromisin	9 (6)	7 (77.8)	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)	0	9 (100)
Klindamisin	2 (1.3)	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2 (100)
Vankomisin	5 (3.2)	0	2 (40)	0	0	2 (40)	0	0	1 (20)	5 (100)
Meropenem	3 (2)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	3 (100)
Toplam antibiyotikler ^b	152 (100)	97 (63.9)	25 (16.5)	14 (9.2)	10 (6.6)	3 (2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	152 (100)

^a Diğer ADE'ler arasında vankomisin ile ilişkili kırmızı adam (1), ^b Bazı hastalar [34 (22.4%)] 1'den fazla antibiyotik almıştır, ^c Bulanti, kusma ve antibiyotiklerle ilişkili diyareyi içerir.

tedavi edilebilir. Çocuk kliniklerindeki çocukların çoğu akut enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatırıldığı için antibiyotik başlama oranımızın daha yüksek olması doğaldır. Antibiyotik ilişkili ADE'ler erişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda yaygındır (17).

Yatan hastalarda antibiyotikle ilişkili ADE'ler ayaktan hastalara göre daha yüksektir. Bunun bir nedeni, hastanede yatan hastalara sıklıkla yüksek dozlarda intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmasıdır ve bu antibiyotikler ayakta tedavi ortamında daha sık reçete edilen oral rejimlerden farklı istenmeyen etki profillerine sahip olabilir (2,18). Diğer bir neden ise hastanede yatan hastalara sıklıkla birden fazla ilacın aynı anda verilmesi ve bu da ADE gelişme riskinde potansiyel olarak sinerjik bir artışa neden olmasıdır (2,19). Literatürde çocuklarda ADE değerlendirmeleri tek antibiyotik sınıfları veya tek enfeksiyon sendromları ile sınırlandırılmıştır (20). Tüm antibiyotikleri ve tüm hastalıkları değerlendirmemize dahil ettik.

Literatürde erişkinler üzerinde yapılan en kapsamlı çalışmada toplam 298 istenmeyen etkinin %73'ü yatışının ilk beş gününde, %27'si taburcu olduktan sonraki ilk 30 gün içinde meydana gelmiştir. (2) Çalışmadan taburcu olduktan sonra ortaya çıkan istenmeyen etki olmadı. Ancak ülkemizde meydana gelen yan etkiler ortalama olarak ilk dört gün içinde gözlenmiştir.

İngiltere'de hastanede yatan hastalarda ADE prevalansı %3.2, Almanya %4.8 ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %5.6 olarak saptanmıştır (12). Ayrıca antibiyotiğe bağlı ADE varlığının uzun süreli hastanede kalış ve toplam hastane maliyetlerinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır (12). Araştırmacılar, en az 24 saat antibiyotik tedavisi alan hastanede yatan hastaların %20'sinde ADE buldu (2). Bulgular, hastaların %38.9'unda genel olarak antibiyotik ilişkili ADE'lerin saptandığını gösterdi. Saatlerce antibiyotik tedavisi, antibiyotikle ilişkili bir ADE geliştirdi (20). Sonuçlarımıza benzer şekilde, bir Avustralya üçüncü basamak hastanesinde yürütülen bir çalışma, bildirilen toplam vakaların %29'unda antibiyotikle ilişkili önlenemeyen ADE'lerin nedeninin antibiyotik reçetelenmesi olduğunu ortaya koymuştur (21). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde antibiyotiğe bağlı ADE gelişme oranı %24.6 olarak bulundu.

Çalışmamızda en sık kullanılan antibiyotikler sırasıyla üçüncü kuşak sefalosporinler (%46.7), ampisilin + sulbaktam (%21.7) ve aminoglikozidler (%9.9) idi. Erişkinlerde en sık görülen istenmeyen etkiler seftriakson, intravenöz vankomisin ve sefepimle ilişkilendirilirken, karma hastaların alındığı bir çalışmada; florokinolonlar (%11.8), makrolidler (%11.6) ve sefalosporinler (%10.9) (2,20).

Çalışmamızda en sık görülen istenmeyen etkiler gastrointestinal sisteme aitti (%63.9). Antibiyotik ilişkili diyare hastalarında en sık seftriakson (%25), ampisilin-sulbaktam (%18.4)

ve makrolid (%6.6) tedavilerinin uygulandığı görülmektedir. Antibiyotiğe başlanan hastalarımıza da rehberde yer aldığı için rutin olarak probiyotiklere başlıyoruz. Anafilaksi ve makülopapüler döküntü en sık sefotaksim tedavisi sonrası (%50 %35.7) meydana geldi. Tamma ve arkadaşlarının (2) 1.488 erişkin hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %20'sinde antibiyotiklere bağlı yan etkiler görülmüştür. En sık görülen antibiyotik yan etkileri sırasıyla gastrointestinal (%42), renal (%24) ve hematolojik (%15) olarak tespit edilmiştir. Hum ve arkadaşları (19) tarafından akut otitis media tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yan etkileri üzerine yapılan bir meta-analizde diyare insidansı en düşük azitromisin (%2.2) ve en yüksek doz amoksisilin/klavulanattır (%18.9). Aynı çalışmada jeneralize döküntü insidansı en az azitromisin (%1.4) ve en yüksek doz amoksisilin (%6.5) olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Hindistan'da yapılan bir çalışmada, antibiyotik ilişkili ADR'ler nedeniyle en çok etkilenen organ sistemi olarak gastrointestinal sistem ortaya konmuştur (22). İftikhar ve arkadaşları (17) Pakistan'da hem erişkin hem de pediyatrik hastalarla yaptıkları çok merkezli kesitsel bir çalışmada, antibiyotiklere bağlı yan etkilerden en çok etkilenen sistemin %38 ile gastrointestinal sistem olduğunu belirtmişlerdir. Antibiyotiğe bağlı toplam 486 yan etki olduğu ve yan etkilerin çoğunun (%43.6) önlenemez olduğu vurgulanmıştır.

Başka bir çalışma, hastanede yatan hastalarda florokinolon tedavisi günlerinin yaklaşık %40'ünün gereksiz olduğunu ve bunların sonucunda gastrointestinal olaylar (%14), çoklu ilaca dirençli organizma enfeksiyonu kolonizasyonu (%8) ve *Clostridium difficile* enfeksiyonları (CDI'ler) (%4) geliştiğini göstermektedir (23). Son olarak, Macy ve Contreras (24) sefalosporin ile ilişkili ADE'lerin insidansını değerlendirmiş ve en sık bildirilen şiddetli ADE'lerin hastaların yaklaşık %1'inde meydana gelen CDI olduğunu bulmuşlardır. Yine bir çalışmada, araştırmacılar antibiyotik rejimlerinin %19'unun klinik olarak endike olmadığını, en yaygın olarak asemptomatik bakteriyüri tedavisi veya enfeksiyöz olmayan alt solunum yolu koşullarının tedavisi nedeniyle belirlendiğini belirlediler. Belirtilmeyen antibiyotik rejimlerinin %20'si bir ADE ile ilişkilendirilmiştir (2). Bir tahmine göre yatan hastaların yaklaşık %50'si hastanede kaldıkları süre boyunca bir antibiyotik almakta ve vakaların %20-30'unda antibiyotik kullanımı tedavi açısından gerekli değildir (25,26). Çalışmamızda antibiyotik başlanan hastaların %10.9'unun endike olmadığını düşündük. Ek olarak, bu hastaların %8.9'u bir ADE ile ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda birden fazla antibiyotik kullanma ihtiyacı her zaman yetişkinlere göre daha azdır. Erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, birden fazla hastada antibiyotik başlama oranının %79 olduğunu bulmuşlardır (2). Hastalarımızda birden fazla antibiyotiğe başlama oranımız %25.8 idi. Bu hastalarda ADE geliştirme oranı daha yüksekti. Bu da gerekmedikçe potansiyel yan etki riski arttığından antibiyotik kombinasyonlarına dikkat etmemiz gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bir meta-analizin bulguları ABD’de yılda 100.000 hastanın ADR’ler nedeniyle öldüğünü göstermiştir (21). Anafilaksi gibi yaşamı tehdit edebilen ADE’ler çok önemlidir. Literatürde %24’ü ağır ila yaşamı tehdit edici olarak değerlendirmiştir (2). Bizim çalışmamızda ise anafilaksi oranı %6.6 idi. Yine başka bir çalışmada, her 10 DOT, ek olarak %3’lük bir ADE riski vermiştir (2). Tedavinin her ekstra günü, hastaların taburcu olduktan sonra bildirdiği antibiyotiğe bağlı yan etkilerin olasılığında %5’lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (20).

Bir çalışmada ADE’ler en sık 18-52 yaş arası kadınlarda, astım ve akut solunum yolu hastalarında ve ikiden fazla antibiyotik alan hastalarda görülmüştür (20). Çin’de yatan pediatrik hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma da ADE’lerin ortaya çıkmasının ilaç sayısı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, ancak yaş ve cinsiyet gibi diğer faktörlerle ilişkili olmadığını göstermiştir (27). Bunun başlıca nedeni, daha fazla ilaç reçete edildiğinde hastaların ilaç etkileşimi riskinin artması ve bu da ADE’lerin gelişmesine yol açması olabilir (28). Çin’deki çalışmaya benzer şekilde yaş, cinsiyet, kullanılan antibiyotikler ve ADE’ler arasında bir ilişki bulamadık. Ancak literatürdeki çalışmalarda (2,21,27,29) olduğu gibi birden fazla antibiyotik alan ve bakteriyemi/septisemi tedavisine başladığımız hastalarda daha fazla ADE gördük. Bunun nedeni genellikle bu hastalarda ikili tedaviye başlamamız olabilir.

ADE’lerin anlaşılması, tanınması ve önlenmesi yöntemi kapsayan bilimsel terim farmakovijilans olarak bilinmektedir (30). Farmakovijilansın temel amacı bu istenmeyen etkileri önleyerek hasta güvenliğini sağlamaktır (31). Özellikle anafilaksi gelişen hastalarımızda farmakovijilans değerlendirmesi sonucunda üretici firmalar ile gerekli yazışmalar yapılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri yetersiz hasta izlemi olabilir. İlk olarak, çalışmamız akademik bir hastanede tek merkezli bir çalışmaydı. Bu, çok merkezli pediatri kliniklerinin yaygın olduğu ve farklı hastalık gruplarına ayırdığı büyük çalışmalarla desteklenmelidir. İkincisi, ayrıca, bazı antibiyotiklerin reçeteleri çok seyrek olduğu için (örneğin, klindamisin, vankomisin, meropenem), bazı ilaca özgü ADE’lerin doğru tahminleri hesaplanamadı. Üçüncüsü, hastanemizde güçlü bir antibiyotik yönetim programı bulunmamaktadır. Bu nedenle antibiyotiğe bağlı ADE’leri tam olarak gösterdiğimizizi söyleyemeyiz. Dördüncüsü, hastaların taburcu olduktan sonra oluşabilecek yan etkilerini tespit edemedik.

Sonuç

En az 24 saat antibiyotik tedavisi alan hastanede yatan hastaların %24.6’sında antibiyotik ilişkili ADE geliştirdiğini bulduk. Klinik pratiğimizde antibiyotikle ilişkili yan etkiler yaygındır. Bu bulgular, antibiyotikle ilişkili ADE’lerin neden olabileceği zararı azaltmak için akılcı antibiyotik başlanmasının önemini vurgulamaktadır. Özellikle anafilaksi gibi hayatı tehdit eden

yan etkiler açısından uyanık olmak gerekir. Yan etkileri en aza indirmek için akılcı antibiyotik kullanımı konusunda toplumsal farkındalık artırılmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehir Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2021/104, Tarih: 10.02.2021).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EG, MK; Tasarım - EG, MK; Denetleme - EG, MK; Kaynaklar - EG, MK; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EG, MK; Analiz ve/veya yorum - EG, MK; Literatür taraması - EG, MK; Yazıyı yazan - EG, MK; Eleştirel inceleme - EG, MK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. İşli F, Aksoy M, Aydingöz Emre S, Kadı E. Rational use of antibiotics by family physicians in Turkey during primary healthcare service: A cross sectional analysis through the prescription information system. *TJFMPC* 2020;14(1):87-95. [CrossRef]
2. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177(9):1308-15. [CrossRef]
3. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331-36. [CrossRef]
4. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA et al. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, may-september 2011. *JAMA* 2014;312(14):1438-46. [CrossRef]
5. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: Current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163(8):972-8. [CrossRef]
6. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ et al. CDC prevention epicenter program. Evaluation of post prescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: A multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(4):374-80. [CrossRef]
7. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: Pre-prescription authorization or post-prescription review with feedback? *Clin Infect Dis* 2017;64(5):537-43. [CrossRef]
8. Bora Başara B, Aygün A, Soyuyutan Çağlar İ, Kulali B. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 2020. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/39024,haber-bulteni-2019pdf.pdf?0>.
9. WHO. Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016-2018 Early implementation. World Health Organization 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>.

10. Karahocagil MK, Er A, Kırıkçı AD, Sünnetçioğlu M, Yapıcı K, Bilici A et al. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde yatan hastalarda antibiyotik kullanımının incelenmesi. *Van Tıp Derg* 2007;14(2):46-51.
11. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: An analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res* 2014;14:125. [\[CrossRef\]](#)
12. Lin RY, Nuruzzaman F, Shah SN. Incidence and impact of adverse effects to antibiotics in hospitalized adults with pneumonia. *J Hosp Med* 2009;4(2):E7-E15. [\[CrossRef\]](#)
13. Pharmacists ASoH-S. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(2):165-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Devrim I, Gülfidan G, Tavlı V, Dizdärer C, Yaşar N, Oruç Y, et al. Point-prevalence study relating to antibiotic usage in Dr. Behçet Uz Children Hospital point-prevalence study for Antibiotics. *J Pediatr Inf* 2009;3:11-3.
15. Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutra KE, Shebab N, Sapiano MRP, Budnitz DS. US emergency department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(5):384-91. [\[CrossRef\]](#)
16. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multi hospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171(3):153-63. [\[CrossRef\]](#)
17. 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. [\[CrossRef\]](#)
18. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(9):1965-72. [\[CrossRef\]](#)
19. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic review and meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):666-74. [\[CrossRef\]](#)
20. Hum SF, Shaikh KJ, Musa SS, Shaikh N. Adverse events of antibiotics used to treat acute otitis media in children: A systematic meta-analysis. *J Pediatr* 2019;215:139-43.e7. [\[CrossRef\]](#)
21. Trubiano JA, Cairns KA, Evans JA, Ding A, Nguyen T, Dooley MJ et al. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infect Dis* 2015;15:572. [\[CrossRef\]](#)
22. 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. *IJBCP* 2013;2(5):548-53. [\[CrossRef\]](#)
23. Werner NL, Hecker MT, Sethi AK, Donskey CJ. Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2011;11:187. [\[CrossRef\]](#)
24. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: a retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(3):745-52. [\[CrossRef\]](#)
25. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Shahid S, Javaid S, Ikram H et al. WHO/INRUD prescribing indicators and prescribing trends of antibiotics in the Accident and Emergency Department of Bahawal Victoria Hospital, Pakistan. *Springerplus* 2016;5(1):1928. [\[CrossRef\]](#)
26. Sarwar MR, Saqib A, Iftikhar S, Sadiq T. Knowledge of community pharmacists about antibiotics, and their perceptions and practices regarding antimicrobial stewardship: A cross-sectional study in Punjab, Pakistan. *Infect Drug Resist* 2018;11:133-45. [\[CrossRef\]](#)
27. Ji H-h, Song L, Xiao J-w, Guo Y-x, Wei P, Tang T et al. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: A retrospective review using the Global Trigger Tool. *Sci Rep* 2018;8(1):2573. [\[CrossRef\]](#)
28. Fushiki Y, Kinoshita K, Tokuda Y. Polypharmacy and adverse drug events leading to acute care hospitalization in Japanese elderly. *J Gen Fam Med* 2014;15(2):110-16. [\[CrossRef\]](#)
29. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-05. [\[CrossRef\]](#)
30. Khan LM, Al-Harhi SE, Saadah OI, Al-Amoudi AB, Sulaiman MI, Ibrahim IM. Impact of pharmacovigilance on adverse drug reactions reporting in hospitalized internal medicine patients at Saudi Arabian teaching hospital. *Saudi Med J* 2012;33:863-68.
31. Khan LM, Al-Harhi SE, Saadah OI. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. *Saudi Pharm J* 2013;21(3):261-66. [\[CrossRef\]](#)