



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATARAK
ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA GÖRÜLEN ADVERS
OLAYLAR VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE
İLACA AİT KISA ÜRÜN BİLGİSİ İLE KIYASLANMASI**

Dr. Oręun SOYSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATARAK ANTİBİYOTİK
TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA GÖRÜLEN ADVERS OLAYLAR VE İLİŞKİLİ
RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE İLACA AİT KISA ÜRÜN BİLGİSİ
İLE KİYASLANMASI**

Dr. Orçun SOYSAL

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. İrfan ŞENCAN**

Ankara/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren tecrübesi, bilgisi, hoşgörüsü, bakış açısı ve örnek tavırları ile yoluma ışık tutan, samimi ve sıcak tavırları ile her daim huzurlu bir çalışma ortamı sunan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, ayrıca tez danışmanım olarak da tezimin başından sonuna kadar her aşamasında emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İrfan Şencan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerine başvurduğum, eğitimimde katkıları olan başta Prof. Dr. Emin Ediz Tütüncü, Doç Dr. Yunus Gürbüz, Doç. Dr. Gönül Çiçek Şentürk ve Doç. Dr. Fatma Aybala Altay olmak üzere kliniğimizin tüm değerli eğitim görevlilerine ve uzmanlarına,

Birlikte zaman geçirmekten mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Erbil Keçeci, Dr. Rıdvan Özkan, Uzm. Dr. Müzeyyen Tuğçe Benli'ye,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, iyi kötü anılarımızı hep birlikte paylaştığımız, tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bana kardeşim kadar yakın olan farklı şehirlerde olsak bile her zaman desteğini bildiğim ve hissettiğim dostum Dr. Hayal Arı'ya,

Ve de,

Yaşadığım süre boyunca her zaman kalbimde olacak, hayatıma güzellikler katan, her zor anımda desteğini asla esirgemeyen, varlıkları ile bana güç veren, emeklerini asla ve asla ödeyemeyeceğim canım annem Leyla Soysal'a, babam Mustafa Soysal'a ve kardeşim Onur Soysal'a,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerim ile...

Dr. Orçun SOYSAL

Ankara 2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FARMAKOVİJİLANS	3
2.2. TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA FARMAKOVİJİLANS TARİHÇESİ.....	3
2.3. FARMAKOVİJİLANS YÖNELİK TANIMLAR	4
2.3. ADVERS İLAÇ OLAYINA YÖNELİK NEDENSELLİK VE OLASILIK TAHMİNİ.....	5
2.4.1. DSÖ-UMC Kriterleri.....	6
2.4.2. Naranjo Algoritması	7
2.4. ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI.....	8
2.4.1. Tip A İlaç Reaksiyonları	8
2.4.2. Tip B İlaç Reaksiyonları.....	8
2.5. ADVERS İLAÇ OLAYINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	9
2.5.1. Hasta İlişkili Faktörler.....	9
2.5.2. İlaç İlişkili Faktörler.....	12
2.6. İLAÇ KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. ÇALIŞMANIN YERİ VE KATILIMCI SEÇİMİ	14
3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ.....	14
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI.....	14
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	17

4. BULGULAR.....	18
4.1. ADVERS OLAY SAPTANAN HASTALARA YÖNELİK BULGULAR.....	18
4.2. GÖRÜLEN ADVERS İLAÇ OLAYLARINA YÖNELİK BULGULAR.....	27
4.3. ADVERS OLAY SAPTANAN İLAÇLARA YÖNELİK BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR.....	49
8. ÖZGEÇMİŞ	57
9. EKLER.....	58
Ek-1. Advers Olay Formu.....	58
Ek-2: Tez Onam Formu	59
Ek-3: Turnitin Raporu	69
Ek-4: Etik Kurul Onayı.....	70

KISALTMALAR

KÜB	Kısa Ürün Bilgisi
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
AİO	Advers İlaç Olayı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
DM	Diyabetes Mellitus
DAÖ	Dünya Alerji Örgütü
Cre	Kreatinin
AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
HT	Esansiyel Hipertansiyon
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
SVO	Serebro Vasküler Olay
WBC	Beyaz Küre Sayısı
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
ABH	Akut Böbrek Hasarı
TMP-SMZ	Trimetoprim-Sulfametoksazol

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Advers olayların % dağılımı.....	28
Grafik 2. Advers olayların ciddiyete göre % dağılımı.....	30
Grafik 3. Antibiyotiklere bağlı toplam AİO görülme oranları (‰).....	33
Grafik 4. Antibiyotiklere bağlı AİO görülme düzeyi binde.....	36
Grafik 5. Trombositopeni advers olayının görülme günü.....	37



TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. DSÖ-UMC kriterleri	6
Tablo 2.2. Naranjo Algoritması.....	7
Tablo 3.1. Antibiyotik ilişkili AİO'lar için belirlenen kriterler	15
Tablo 4.1. Antibiyoterapi alan hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	19
Tablo 4.2. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda AİO görülme durumu	20
Tablo 4.3. AİO görülen hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	21
Tablo 4.4. AİO'ya yol açan olası risk faktörleri.....	23
Tablo 4.5. Model 1'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi.....	24
Tablo 4.6. Model 2'ye göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi.....	25
Tablo 4.7. Model 3'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi.....	26
Tablo 4.8. Model 4'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi.....	27
Tablo 4.9. Görülen Advers olayların organ sistemlerine göre dağılımı	28
Tablo 4.10. Sistemlere göre görülen yan etkiler	29
Tablo 4.11. Advers olay ciddiyetine göre izlenen yöntem.....	30
Tablo 4.12. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin toplam kişi sayısı ve kullanılan ortalama gün sayısı.....	31
Tablo 4.13. Advers olay görülen antibiyotiklerin sayıları ve yüzdesi.....	32
Tablo 4.14. Antibiyotik ilişkili advers olayların görülme düzeyi ve KÜB'ünde belirtilen oranlar	34

ÖZET

Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde Yatarak Antibiyotik Tedavisi Alan Hastalarda Görülen Advers Olaylar ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve İlaça Ait Kısa Ürün Bilgisi ile Kıyaslanması

Antibiyotikler doğru kullanıldıklarında, enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kritik öneme sahiptir. Ancak mortalite ve morbiditenin azaltılması için uygun spektrumda antibiyotik seçimi ne derece önemli ise bu ilaçlara bağlı gelişebilecek advers olayların tahmin edilmesi de o derece önem arz etmektedir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada amacımız, hastanede yatarak antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülen advers olayları Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterlere göre saptayıp risk gruplarını belirleyerek tedaviye başlamadan önce öngörülebilirliğini artırmaktır. Ayrıca bu advers olayları sorumlu tutulan ilacın kısa ürün bilgisi ile kıyaslayarak farmakovijilans ve advers olay bildirimine yönelik farkındalığı artırmak ve önemini vurgulamaktır.

Çalışmamızda 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yatarak oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi alan 776 hasta çalışmaya dahil edildi. Görülen olası advers olaylar içerisinde DSÖ-UMC kriterlerince 'kesin' veya 'muhtemel' kategorisinde saptananlar incelendi. 'Kesin' veya 'muhtemel' advers olay gelişen 125 hasta vaka grubu, advers olay gelişmeyen 651 hasta da kontrol grubu olarak alındı. Ayrıca bu advers olaylar, her bir sorumlu tutulan antibiyotiğin kısa ürün bilgisinde belirtilen oranlar ile kıyaslandı.

Verilerin değerlendirilmesiyle antibiyotiklere bağlı advers olay görülme sıklığı %16,1 olarak bulunmuştur. Advers olayların görülmesini artıran risk faktörlerine yönelik yapılan çok değişkenli analiz sonucunda ek hastalık sayısı ($p<0,001$), antibiyotik tedavisi öncesinde hastanın rutin kullandığı ilaç sayısı ($p<0,001$) ve antibiyotik maruziyet günü ($p<0,001$) bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Advers olaylardan en fazla trombositopeni görülürken bunu akut böbrek hasarı ve cilt döküntüsü takip etmektedir. Antibiyotiklerin kullanım

sıklığına göre bakıldığında en yüksek oranda advers olay sırasıyla kolistin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol kullanımında saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %16'sında kullanılan antibiyotiğe bağlı advers olay geliştiği ve ek hastalık sayısı, polifarmasi ve antibiyotik maruziyet gününün advers olay gelişmesinde önemli risk faktörleri oldukları saptanmıştır. Antibiyotik kullanımının yarar ve zarar oranlarının klinisyenler tarafından gözetilmesi ve olası risk faktörleri olan hastalarda antibiyotik seçimi, süresi ve gerekliliğinin daha detaylı değerlendirilmesinin önemi olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca akılcı antibiyotik kullanımı ve farmakovijilans çalışmalarının yaygınlaştırılması ile antibiyotiklere bağlı karşılaşılabilecek advers olayların öngörülebilmesi veya azaltılması ve bu sayede mortalite ve morbiditenin azaltılmasının mümkün olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, Advers olay, Antibiyotikler, Kısa ürün bilgisi

ABSTRACT

Determination of Adverse Events and Associated Risk Factors in Patients Receiving Antibiotic Treatment in the Infectious Diseases Service and their Comparison with the Summary of Product Characteristics of the Drug

When used correctly, antibiotics are critical in the treatment of infectious diseases. However, to aiming to reduce mortality and morbidity, predicting adverse events that may develop due to these drugs is as important as selection of antibiotics in the appropriate spectrum. Therefore, our aim in this study is to identify and categorize adverse events seen in hospitalized patients receiving antibiotic therapy according to the criteria set by the World Health Organization, to identify risk groups and to increase predictability before starting treatment. In addition, it is to increase awareness and emphasize the importance of pharmacovigilance and adverse event reporting systems by comparing these adverse events with the summary of product characteristics of the responsible drug.

In our study, among the possible adverse events seen in 776 hospitalized patients who received oral or intravenous antibiotic treatment in the Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Service between January 1, 2019 and December 31, 2020, those identified in the 'certain' or 'probable' category according to the WHO-UMC criteria examined. 125 patients who developed 'definite' or 'probable' adverse events were taken as the case group, and 651 patients who did not develop adverse events were included as the control group. In addition, these adverse events were compared with the rates stated in the summary of the product characteristics of each responsible antibiotic.

Evaluation of the data revealed that the incidence of adverse events related to antibiotics was 16.1%. As a result of the multivariate analysis performed on the risk factors that increase the occurrence of adverse events, the number of additional diseases, the number of drugs used routinely by the patient before antibiotic treatment and the days of antibiotic exposure were determined as independent risk factors ($p < 0.001$). Thrombocytopenia is the most common adverse event, followed

by acute renal failure and skin rash. The incidence of adverse events according to the number of use of antibiotics, respectively; colistin, gentamicin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Considering the frequency of use of antibiotics, the highest rate of adverse events were found in the use of colistin, gentamicin and trimethoprim-sulfamethoxazole.

In our study, it was determined that 16% of the patients developed adverse events related to the antibiotic used, and the number of additional diseases, polypharmacy and the day of exposure to antibiotics were important risk factors for the development of adverse events. We think that it will be important for clinicians to observe the benefit and harm ratios of antibiotic use, and to evaluate the selection, duration and necessity of antibiotics in more detail in patients with possible risk factors. In addition, we believe that it will be possible to predict and reduce the adverse events that may be encountered due to antibiotics, and thus to reduce mortality and morbidity, with the rational use of antibiotics and the increase of pharmacovigilance studies.

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse event, Antibiotics, Summary of product characteristics

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Antibiyotikler, kullanım sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, güvenli sayılabilecek ilaçlar olarak değerlendirilmesine rağmen, hayatı tehdit edici advers etkilere neden olabilirler [1]. Advers etkiler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte hastanede yatış süresini uzatıp, sağlık giderlerinin artmasına da yol açmaktadır. Dünya nüfustaki artış ve nüfusun yaşlanması, yeni modern tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, dünyada sağlık harcamalarının artışı sorunun ortaya çıkarmıştır. Sağlık harcamalarındaki artış ile önemi artan advers ilaç reaksiyonları, 1960’larda Tolidomid faciası ile daha da ön plana çıkmıştır [2].

Bu nedenle advers etki sıklığının ve ciddiyetinin tedavi başlanmadan önce öngörülebilmesi hem sağlık giderlerini azaltarak farmako-ekonomiye katkı sağlamak hem de hasta morbidite ve mortalitesini azaltmak açısından önem arz etmektedir.

Genel olarak bütün antibiyotikler advers etkilere neden olabilse de bazı antibiyotik gruplarındaki spesifik ajanlar ile advers etki görülme olasılığı daha fazladır. Birçok hasta ve/veya ilaç ilişkili faktörler bu etkilerin sıklığını ve ciddiyetini artırabilmektedir [3, 4]. Hasta ilişkili faktörler arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, var olan ek hastalıklar gibi faktörler ön plandadır. İlaç ilişkili faktörler ise polifarmasi, ilaç dozu gibi faktörlerdir.

Görülebilecek ilaç advers etkileri, ilaç Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)’inde sıklık oranlarına göre belirtilmektedir. Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatmakta olan hastalar genellikle mevcut enfektif hastalığı dolayısı ile fiziksel performansı düşük, birden fazla ko-morbiditeleri olabilen hastalardır [5]. Ayrıca yatarak tedavi görme endikasyonu olan hastalara genellikle intravenöz tedavi uygulandığından ve genellikle birden fazla antibiyotik tedavisi uygulandığından bu durum advers etki görülme sıklığını da etkilemektedir [6]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde bu hastalarda görülen antibiyotiklere bağlı advers etkilerin KÜB’lerinde belirtilen oranlardan farklı sıklıkta görüldüğü gözlemlenmiştir. Ancak, hastanede yatan hastalarda antibiyotik ilişkili advers etki insidansına yönelik veriler kısıtlı sayıdadır [7]. Bu çalışmada hastanede yatarak intravenöz veya oral antibiyotik tedavisi alan hastalarda saptanan advers

etkiler araştırılıp, hasta ve ilaç ilişkili faktörler ile birlikte değerlendirilerek ilaç kısa ürün bilgisi ile kıyaslanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Klinik kullanımda çoğu zaman, birçok patojene karşı kullanılabilecek birden fazla çeşit antibiyotik seçeneği vardır. Bu nedenle en uygun tedavi seçimi yapılırken antimikrobiaların potansiyel advers etkilerinin sıklığını ve şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1. FARMAKOVİJİLANS

Farmakovijilans (*pharmakon* + *vigilancia*), ilaçların zararlı etkilerine karşı uyanık olmak anlamındadır. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), farmakovijilansı ‘Advers reaksiyonların ve ilaca bağlı istenmeyen etkilerin saptanması, değerlendirilmesi ve önlenmesi ile ilgilenen bilim dalı ve bu konuda yapılan çalışmaların tümü’ olarak tanımlamıştır [8]. Farmakovijilans kapsamında ilaç güvenliğinin izlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve bunlara karşı önlem alınması ve ilaca bağlı tehlikelere karşı uyanık olunması vardır. Ayrıca şüphelenilen advers reaksiyonların sıklığının saptanması, olay ve ilaç arasında neden-sonuç ilişkisi kurma ve şiddet saptanması üzerinde çalışılır. Bu çalışmalar sonucunda ilaç piyasadan geri çekilebilir, ruhsat şartlarında ve KÜB’ünde değişikliğe neden olabilir. Bu nedenler ile Avrupa birliği, yeni piyasaya sürülen her kimyasal madde ve biyoeşdeğerleri için farmakovijilans çalışmalarını sürdürmektedir.

2.2. TÜRKİYE’DE VE DÜNYADA FARMAKOVİJİLANS TARİHÇESİ

Dünyada ilaçlara yönelik advers etkilerin fark edilmesi ile farmakovijilansa yönelik ilk adımlar atılmıştır. 1961 yılında meydana gelen ‘Tolidomid Faciası’ olarak adlandırılan olayda; gebe kadınlara anti-emetik olarak verilen tolidomid ile binlerce fokomelili bebek doğumu görülmüştür. Bu facianın ardından advers etkilere yönelik çalışmalar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Farmakovijilansa yönelik çalışmaların globalleşmesi sonucunda 1968 yılında DSÖ aracılığı ile İsveç’te Uppsala İlaç İzleme Merkezi (Uppsala Monitoring Centre-UMC) faaliyete başlamıştır. Bu programa üye ülke sayısı zamanla artmıştır. Türkiye

ise 1987 yılında bu programa dahil olmuştur [9]. Yıllar içerisinde rapor oranlarında belirgin artış olmasına karşın Türkiye diğer ülkelerin ortalamasının altında kalmaktadır [10].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM); ilaç güvenirliliği amacı ile advers etkilerin ve yarar/zarar dengelerinin sistematik izlenmesi, bilgi toplanması, kaydedilmesi, değerlendirilmesi ve bu zararlı etkilerin en az düzeye indirilmesi için gereken tedbirin alınmasını amaçlamıştır [11].

2.3. FARMAKOVİJİLANSA YÖNELİK TANIMLAR

Advers İlaç Reaksiyonu (AİR), DSÖ tarafından ‘Bir ilacın amacına uygun biçimde profilaksi, tanı veya tedavi amacıyla kullanıldığı dozlarda ortaya çıkan istenmeyen ve zararlı etkilerdir’ şeklinde tanımlanmıştır [12]. Ancak bu tanım; tedavi başarısızlıklarını, yüksek doz ilaca bağlı zehirlenmeleri veya ilacın kullanımından doğan hatalara bağlı olayları kapsamamaktadır.

Bu nedenle, Advers İlaç Olayı (AİO) tanımı oluşturulmuştur. AİO, ‘Bir ilacı kullanan hastada ortaya çıkan ve tedavi ile mutlaka nedensel bir ilişkisi olması gerekmeyen her türlü istenmeyen tıbbi olay’ olarak tanımlanmıştır [13].

Ciddi AİO, ölüme, hastane yatışına veya hastanede yatış süresinin uzamasına, sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkiyi ifade eder [14].

Beklenmeyen advers etki; beşerî tıbbi ürüne ait KÜB ile niteliği, şiddeti veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers etkiyi ifade eder [14].

Şüpheli AİO, tedavi sırasında ortaya çıkan ve ilaca bağlı olabileceği kanıtlanmış bir reaksiyonun, gerçekten ilaca mı bağlı yoksa hastanın klinik durumuna mı bağlı olduğunun ayrımının yapılamadığı durumlardır [14].

2.3. ADVERS İLAÇ OLAYINA YÖNELİK NEDENSELLİK VE OLASILIK TAHMİNİ

Hastanede yatan hastaların tedavileri süresince AİO ile karşılaşıldığında uzun süredir kullandığı ilaçlar, bitkisel ilaçlar ve yeni başlanan ilaçların hepsi sorgulanmalıdır.

AİO en başta sadece birer şüpheden ibarettir. Bu nedenle görüldüklerinde kesinlikle ilaç ilişkilidir veya kesinlikle ilişkili değildir demek mümkün olmadığı gibi, olay ile ilaç arasında her zaman kesinlik kanısına varılamaz. Bu nedenle nedensellik değerlendirmesi yapılmalıdır [15, 16].

AİO'ların nadiren ilaç-spesifik görülmeleri ve tanı testlerinin olmaması nedeni ile doğrulanması etik açıdan sıkıntı yaratmaktadır. Bu nedenle AİO tahminini kuvvetlendirmek için nedensellik kriterleri belirlenmiştir. Bu amaçla birçok yöntem kullanılmaktadır [17, 18]. Ancak bu kriterlerin hiçbirinin kesin ve güvenilir nicel bir tahminde bulunduğu gösterilememiştir. Yine de bu kriterler farmakovijilanstaki yaygın ve rutin bir prosedür haline gelmiştir.

Objektif bir nedensellik değerlendirmesi dört tane temel ilkedden oluşur [19].

- 1- **Zamansal uygunluk:** İlaç kullanımı ile görülen AİO'nun ortaya çıkışı arasında geçen sürenin anlamlı olması.
- 2- **Maruziyeti kaldırma (Dechallenge):** Şüphelenilen ilacın kesilmesi ile AİO'nun ortadan kalkmasının izlenmesi.
- 3- **Tekrar maruz bırakma (Rechallenge):** Şüphelenilen ilaç tekrar uygulandığında aynı AİO'nun tekrar ortaya çıkması.
- 4- **Karıştırıcı faktörler:** AİO'nun, hastanın kliniği veya şüphelenilen ilacın bilinen özellikleri ile açıklanabiliyor olması.

2.4.1. DSÖ-UMC Kriterleri

Tablo 2.1. DSÖ-UMC kriterleri [20]

Nedensellik	Değerlendirme Kriterleri
Kesin Certain	• İlaç alımıyla makul bir zaman ilişkisi olan olay veya laboratuvar testi anormallığı, • Hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamaz. • Maruziyeti kaldırma ile iyi yanıt (farmakolojik, patolojik olarak), • Farmakolojik veya fenomenolojik olarak tanımlayıcı olay (yani nesnel ve spesifik bir tıbbi bozukluk veya tanınmış bir farmakolojik fenomen), • Tekrar maruz bırakma ile tekrar ortaya çıkması.
Muhtemel Probable	• İlaç alımıyla makul bir süre ilişkisi olan olay veya laboratuvar testi anormallığı, • Hastalığa veya diğer ilaçlara atfedilmesi olası değildir. • Maruziyeti kaldırma ile yanıt klinik olarak makul. • Tekrar maruz bırakma gerekli değil.
Olası Possible	• İlaç alımıyla makul bir süre ilişkisi olan olay veya laboratuvar testi anormallığı, • Hastalık veya diğer ilaçlarla da açıklanabilir. • Maruziyeti kaldırma ile ilgili bilgiler eksik veya net olmayabilir.
Olası olmayan Unlikely	• Bir ilişkiyi olanaksız kılan (ama imkânsız olmayan) ilaç alımına kadar geçen süre ile olay veya laboratuvar testi anormallığı, • Hastalık veya diğer ilaçlar makul açıklamalar sağlar.
Koşullu/ Sınıflandırılmamış Conditional/ Unclassified	• Olay veya laboratuvar testi anormallığı, • Uygun değerlendirme için daha fazla veri gerekli veya • İncelenmekte olan ek veriler.
Değerlendirilemez/ Sınıflandırılmaz Unassessable/ Unclassifiable	• Bir advers reaksiyonu düşündüren rapor, • Yetersiz veya çelişkili bilgi, • Veriler tamamlanamaz veya doğrulanamaz.

2.4.2. Naranjo Algoritması

Tablo 2.2. Naranjo Algoritması [21]

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor
1. Bu reaksiyon hakkında daha önce kesin raporlar var mı?	+1	0	0
2. Olumsuz olaylar şüpheli ilaç verildikten sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0
3. İlaç kesildiğinde veya spesifik bir antagonist verildiğinde advers reaksiyon düzeldi mi?	+1	0	0
4. İlaç yeniden verildiğinde advers reaksiyon ortaya çıktı mı?	+2	-1	0
5. Tepkimeye neden olabilecek alternatif nedenler var mı?	-1	+2	0
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon yeniden ortaya çıktı mı?	-1	+1	0
7. İlaç herhangi bir vücut sıvısında toksik konsantrasyonlarda tespit edildi mi?	+1	0	0
8. Reaksiyon, doz artırıldığında daha şiddetli miydi, ya da doz azaltıldığında daha mı az şiddetliydi?	+1	0	0
9. Hastanın daha önceki herhangi bir maruziyette aynı veya benzer ilaçlara benzer bir reaksiyonu oldu mu?	+1	0	0
10. Olumsuz olay herhangi bir kanıtla doğrulandı mı?	+1	0	0

>8 Puan: Kesin (Certain)

5-8 Puan: Muhtemel (Probable)

1-4 Puan: Olası (Possible)

<1 Puan: Şüpheli (Doubtful)

2.4. ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI

2.4.1. Tip A İlaç Reaksiyonları

Advers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %80-90'ını oluştururlar. Doza bağımlı ve öngörülebilir reaksiyonlardır [22]. İlacın normal ya da yüksek dozlarda verilmesi ile ortaya çıkan, fakat istenmeyen farmakolojik etkilerine ya da istenen farmakolojik etkinin aşırı derecede olmasına bağlı yanıtlardır.

Bu tip reaksiyonların kaçınılması ve önlenilmesi mümkündür.

2.4.2. Tip B İlaç Reaksiyonları

Çok daha nadir görülen ilaç reaksiyonlarıdır. İmmünolojik kökenli olabileceği düşünülen ve öngörülemeyen, doza bağımlı olmayan (çok ufak dozlarda bile ortaya çıkabilen), genellikle ciddi ve ölümcül olabilen reaksiyonlardır [22]. Tip B ilaç reaksiyonları şu şekilde sınıflandırılmaktadır.

1. İdiosenkratik ilaç reaksiyonları; ilacın bilinen farmakolojik toksisitesinin dışındadır. Genetik polimorfizm gösterebilir. (Örneğin primakinin G6PD eksikliğinde non-hemolitik anemiye neden olması [23-25])
2. Bilinen ilaç intoleransı/toksisitesine karşı artmış duyarlılık; Bir ilacın bilinen toksisitesinin, bazı hastalarda subterapotik veya düşük dozlarda görülmesidir. Bu durum end-organ duyarlılığı veya değişmiş ilaç metabolizması ile açıklanmaktadır [26].
3. İmmünolojik ilaç reaksiyonları; ilaç alerjisi olarak da adlandırılır. Tüm AİO'ların %6-10'unu oluşturur [27]. Bu grup reaksiyonlar IgE, IgG ve T Lenfosit aracılığıyla oluşur. Gell ve Coombs sistemine göre 4 şekilde gruplanır:

Tip 1 – IgE ve mast hücre aracılı reaksiyon

Tip 2 – Antikor ilişkili hücre yıkımı ile karakterize gecikmiş reaksiyon

Tip 3 – İmmün kompleks ve kompleman aracılı reaksiyon

Tip 4 – T hücre aracılı reaksiyon

İlaçlar ile en sık Tip 1 ve Tip 4 reaksiyon görülür. İlaçlar genellikle tek tip reaksiyona sebep olabilirken, bazı ilaçlar (penisilinler gibi) dört tip reaksiyona da neden olabilir.

Dünya Alerji Örgütü (DAÖ), AİÖ'nün ilaca maruziyetinden sonra görülme zamanına göre sınıflama yapmıştır. Erken reaksiyon, ilaca maruziyet sonrası ilk 1 saat içerisinde görülür. Ancak oral yol ile alınan ilaçlarda bu süre uzayabilir. IgE aracılı Tip 1 reaksiyonlar bu gruptadır. İlaça karşı tekrar eden maruziyetler anafilaksi riskini artırır. Geç reaksiyon, ilaca maruziyet sonrası 6 saat ile günler arasında görülür. IgE aracılı olmayan diğer mekanizmalar Tip 2, 3, 4 reaksiyonlara bağlı görülür.

2.5. ADVERS İLAÇ OLAYINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

AİÖ'ların etkileyen faktörler hasta ilişkili ve ilaç ilişkili faktörler olmak üzere 2 grupta toplanabilir.

2.5.1. Hasta İlişkili Faktörler

1. Yaş;

Yaşlı hastalar ve çocuklar AİÖ görülmesi açısından daha fazla risk taşımaktadır [3, 28]. Yaşlılarda vücut su seviyesi azaldığından, su seviyesine göre yağ dokuda göreceli bir artış olmakta ve dolayısı ile suda çözünen ilaçlar bu hastalarda yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Ayrıca yaşlı hastalarda ilaçların karaciğer ve böbreklerden elimine edilmesinde de azalma olmaktadır.

2. Cinsiyet;

Erkek ve kadın cinsiyet arasında ilaç etkileşimleri değişkenlik göstermektedir. Kadınlar, erkeklere göre vücut ağırlıkları az ve organ boyutları küçük, vücut yağı fazla, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşük ve farklı gastrik motiliteye sahiptir. Bu farklılıklar da ilaca ait farmakokinetik ve farmakodinamik değerleri değiştirmektedir [29]. Karaciğer enzimi olan CYP3A4 ilaç metabolizmasından sorumludur ve

kadınlarda daha aktiftir [30]. Bu nedenle kadınlarda hepatotoksisite gelişme riski daha yüksek görülmüştür [31]. Kadınlarda görülen menstruasyon, gebelik ve menopoz gibi durumlar da ilaç etkilerinin şiddetinde farklılıklara neden olur [32].

3. Etnik köken, Irk;

Etnik köken ve ırk, karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu enzimler, ilaç reseptörleri ve taşıyıcılarında farklılığa yol açan polimorfizme neden olur. Bu durum bazı ilaçların bazı hastalarda AİÖ oluşturup bazılarında oluşturmamasını açıklamaktadır [33].

4. Renal fonksiyon;

Bir ilacın renal ekskresyonundan sorumlu parametre kreatinin klirensidir. Kreatin klirensi düştüğünde sadece böbrek yolu ile atılan ilaçların değil, üre birikimine bağlı, hepatik eliminasyona uğrayan ilaçların da atılımının değiştiği belirtilmiştir [34]. Ayrıca böbrek hasarında ilaç atılımının yanında metabolik enzimlerde olan değişikliklerin de AİÖ gelişmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [35].

5. Eşlik eden hastalıklar;

Diyabetes Mellitus (DM), hipo-hiper tansiyon, prostat hipertrofisi, gastrik ülser, glokom, mesane fonksiyonlarında azalma, insomnia olan hastalar AİÖ gelişmesinde yüksek riskli olduğu saptanmıştır [4].

6. Alkol kullanımı;

Alkol ilaçlar ile etkileşime girerek ilaçların daha toksik olmasına olanak sağlar. Alkol ile birlikte bazı ilaçların kullanılması bulantı, kusma, koordinasyon kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi gibi birçok AİÖ gelişmesine neden olabilir [36]. Alkol ve NSAİİ birlikte kullanımı var olan ülser lezyonlarda kanamaya neden olabilir [37]. Kronik alkol kullanımına bağlı alkolik hepatit veya karaciğer sirozu olan hastalarda, karaciğerden metabolize olan ilaçlara bağlı AİÖ gelişebilir [38].

7. Sigara kullanımı;

Sigara, sitokrom p450 izoenzimlerinden bazılarını (1A1, 1A2, 2E1) indükler [39]. CYP1A2 için birçok ilaç substrattır ve sigara içenlerde bu enzim

indüklendiğinden ilaç etkinlikleri azalır [40]. Sigara içenlerdeki ilaç etkileşimleri ile ilgili yapılan çalışmalarda insülin, β - blokerler, oral kontraseptifler, H₂ reseptör blokerleri gibi birçok ilaç grubu ile sigaranın etkileşimi bildirilmiştir [41]. Başka bir çalışmada Sigara içen DM hastalarının sigara içmeyen DM hastalarına göre %15-20 insülin ihtiyacının artmış olduğu görülmüştür [42].

8. Vücut ağırlığı ve yağ dağılımı;

Suda ve yağda çözünen ilaçların vücut dağılımında vücut yağ oranı ve dağılımı önem taşır. Bazı ilaçlar yağ dokuda birikerek kana salınır. Bu nedenle yağ doku bir rezervuar görevi görür. Bu şekilde ilaç yavaşça kana salınarak kandaki ilaç konsantrasyonunun hızlı düşmesini önler ve bu uzamış ilaç etkisinden sorumludur. Yağda çözünen ilaçlar kana yavaş salındığından ilaç kesildikten günler sonraya kadar etkisi sürebilir. Obez hastalarda fazla miktarda yağ dokusu bulunduğundan bazı ilaç etkileri istenilenden fazla sürebilir [43, 44].

9. Gebelik;

Gebelikte total kan hacmi %30 artar. Gebeliğin son trimesterinde ekstrasvasküler hacim artarak bazı ilaçların kandaki konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Plazma proteini yaklaşık 1,5 mg/dl azalır. GFR %50 oranında artar. Dolayısı ile ilaç emilimi, ekskresyonu ve metabolizması yüksek oranda etkilenir [45].

10. Alerji/ Atopi;

İlaçlardan bağımsız olarak bazı antijenler sensitizasyon sağlayarak alerjiye neden olabilir. İlaç ile ilk karşılaşmada primer sensitizasyon gerçekleşir. Tekrar ilaca maruz kalındığında T hücre aracılı veya antikor aracılı yanıt oluşabilir. Çoğu ilaç alerjisi tip 1 ve tip 4 hipersensitivite reaksiyonudur. Tip 2 ve tip 3 nadir görülür [46]. T hücre aracılı yanıt hafif bir ürtikeryal reaksiyondan anafilaksi gibi sistemik hastalıklara varan geniş bir spektrumda görülebilir. Çoğu zaman ilaç alerjisine neden olan ilaçlar β -laktam antibiyotikler ve sulfonamid grubu antibiyotiklerdir [47].

2.5.2. İlaç İlişkili Faktörler

1. Polifarmasi;

AİO insidansı, kullanılan ilaç sayısı arttıkça artmaktadır. Bu advers etkilerin; ilaç-ilaç etkileşimleri, aditif etkiler, sinerjizmler, antagonizmalar, duplikasyon, ilaç dozunun değiştirilmesi, tedavinin sonlandırılması veya dozun atlanması nedeni ile görüldüğü düşünülmektedir [48]. Polifarmasi özellikle ileri yaşlılarda sorun teşkil etmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri, serum ilaç düzeyi, ilaç dozu, ilacın uygulanış yolu, tedavi süresi ve hasta ilişkili faktörler (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, genetik predispozisyon gibi) ile ilişkilendirilmiştir [49].

İlaç-ilaç etkileşimi farmakokinetik ve farmakodinamik olarak gruplandırılabilir. Farmakokinetik etkileşim, vücutta enzimlerin indüksiyonu veya inhibisyonu, ilacın serum proteinlerine bağlanma oranındaki değişiklikler, GİS emiliminde değişiklikler veya böbreklerden atılımındaki değişiklikler ile ilişkilidir. Farmakodinamik etkileşim ise aditif/sinerjistik veya antagonistik etkiler ile ilişkilidir [50].

2. İlaç dozu ve frekansı;

Bazı ilaçlar sabah, bazıları ise akşam veya gece alınmamalıdır. Örneğin tetrasiklinlerin yatarken alınması özefajite neden olur. Asetil salisilik asit etkisi, akşam daha fazladır. Bu nedenle ilaç dozu, frekansı ve alım saati AİO gelişmesine etkili olabilir [51].

3. İlacın uygulanma süresi;

Bazı ilaçların uygulanma süresi arttıkça AİO görülme olasılığı da artmaktadır. Örneğin Linezolid tedavi süresi uzadıkça trombositopeni görülme olasılığında artış olduğu görülmüştür [52].

2.6. İLAÇ KISA ÜRÜN BİLGİSİ (KÜB)

Beşerî Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ve Beşerî Tıbbi Ürünler Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği doğrultusunda her ruhsat başvurularına KÜB eklenmesi gerekmektedir. KÜB, sağlık meslek mensuplarına tıbbi ürünü güvenli

ve etkin bir biçimde nasıl kullanacaklarına ilişkin verilen bilgilerin temelini teşkil eder [53].

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun hazırlamış olduğu Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuzda 4.8 numaralı başlık ilaca ait istenmeyen etkilere ayrılmıştır. Bu bölümde en az şüphe doğuracak klinik çalışmalardan, post-marketing çalışmalarından ya da ilaca atfedilen spontan raporlardan saptanan tüm advers etkilere dair, ayrıca şiddet ve sıklık değerlendirmesi ile ilgili tüm olgulara dayalı olarak kapsamlı bilgi verilmelidir [53].

Kısa Ürün Bilgisinde Sıklık Gruplandırması

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ile $< 1/10$

Yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$

Seyrek $\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$

Çok seyrek $< 1/10.000$

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık gruplandırması içerisinde advers etkiler, en şiddetliden en az şiddetliye doğru sıra ile belirtilmelidir. Eğer bir advers etki için sıklık belirtilemiyor ise ‘Bilinmiyor’ şeklinde ayrı bir kategoride belirtilmelidir [53].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN YERİ VE KATILIMCI SEÇİMİ

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde yapılmıştır.

1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde yatırılıp oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Belirtilen tarihler arasında belirtilen serviste yatırılıp;

- Antimikrobiyal tedavisi almayan hastalar,
- 18 yaş altı hastalar.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Belirlenen tarihler arasında yatan hastalara uygulanan ilk antibiyotik dozundan sonra karşılaşılan şüpheli AİÖ'lar DSÖ-UMC kriterlerine göre değerlendirmeye alındı. Bu kriterlere göre 'kesin' ve 'muhtemel' AİÖ olarak belirlenen hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Çalışma, prospektif kohort çalışması olarak tasarlandı. Vaka grubuna antibiyotik tedavisi alan ve advers olay gelişen hastalar, kontrol grubuna da antibiyotik tedavisi alıp advers olay gelişmeyen hastalar dahil edildi. Bu hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, ko-morbiditeleri, bazal kreatinin (Cre), bazal aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransaminaz (ALT), uygulanan antibiyotik rejimi ve verilme amacı kayıt altına alındı.

Ko-morbiditeler; DM, esansiyel hipertansiyon (HT), kronik böbrek hasarı (KBH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hastalığı (KAH), ve diğer hastalıklar kayıt altına alındı.

AİO'dan sorumlu tutulan antibiyotik ve tedavi günü kayıt altına alındı. Ancak birçok hasta kombine antibiyotik tedavisi aldığından, AİO insidansını yüksek tahmin etmemek için, AİO'ların doğru antibiyotik ile ilişkilendirilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle saptanan her AİO, uygulanan antibiyotiklerden, spesifik AİO'ya neden olma ve antibiyotik-AİO ilişkisine dayalı olarak uygun antibiyotiğe atfedildi. Örneğin meropenem ile vankomisin tedavisi alan hastada böbrek hasarı geliştiğinde, bu sadece vankomisine atfedildi. Ancak uygulanan antibiyotiklerden birkaçı AİO'ya spesifik ise ilişkili antibiyotiklerin hepsine atfedildi.

Antibiyotik ilişkili AİO'lar için belirlenen kriterler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Antibiyotik ilişkili AİO'lar için belirlenen kriterler

AİO	Kriterler
Hipersensitivite	• Dermatolojik: Hafif ürtikerden Steven-Johnson Sendromuna kadar geniş bir skalada olabilir, Kırmızı adam sendromu – Antibiyotik uygulanması ile ilişkili görülen- • İlaç Ateşi: Başka bir nedene bağlanamayan, ilaç kesildikten 72 saat içerisinde gerileyen ateş. Döküntü, eozinofili, rölatif bradikardi eşlik edebilir. Negatif kan kültürü ile desteklenmelidir. • Anafilaksi: Antibiyotik uygulaması sonrası dakikalar içerisinde gelişen
Hematolojik	• Anemi: Hemoglobin seviyesi <10 g/dL • Lökopeni: Beyaz küre sayısı (WBC) <4.500 hücre/μL • Trombositopeni: Platelet sayısı <150.000 hücre/ μL
Gastrointestinal Sistem (GIS)	• Diyare: >3 defa dışkılama – Aktif enterit veya laksatif kullanımı olmayan- • Bulantı ve Kusma: Antibiyotik sonrası başlayan ve başka sebeplere bağlanamayan • Dispeptik şikâyetler: başka nedenler ile açıklanamayan

Tablo 3.1. (Devamı) Antibiyotik ilişkili AİO'lar için belirlenen kriterler

AİO	Kriterler
Hepatobiliyer	• Kolestaz: Total Bilirubin seviyesi >2 mg/dL • Hepatit: AST ve ALT> Normalin üst sınırının 3 katı -Hastada açıklayacak aktif hepatobiliyer hastalık olmadan- • Uluslararası Düzeltme Oranı (INR)>1.2
Renal	Serum Cre değerinin hasta bazal seviyesine göre 1,5 kat artması -Akut böbrek hasarı (ABH) için başka risk faktörü (sepsis, kontrast madde kullanımı gibi başka nefrotoksik madde kullanımı) olmadan-
Nörolojik	Bilinç değişikliği, periferik nöropati, epilepsi, ototoksisite -Başka sebepler ile açıklanamayan-
Kardiyak	Uzamış QTc: erkek için >440 ms, kadın için >460 ms
Kas/İskelet	Miyopati veya statin kullanımına bağlı olmadan serum kreatin kinaz değerinin 5 katından fazla artış

Karşılaşılan AİO'ların ciddiyeti, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) Advers Reaksiyon Ciddiyet Kriterleri'ne göre belirlendi [54]. Bu kriterlere göre;

- 1- Ölüm ile sonuçlanan,
- 2- Hayatı tehdit edici bir duruma yol açan,
- 3- Hastanede yatış süresini uzatan,
- 4- İş gücü kaybına veya sakatlığa yol açan,
- 5- Tıbbi olarak önemli durumlara yol açan,

AİO'lar ciddi yan etki olarak kaydedildi. Beşinci maddede belirtilen 'Tıbbi olarak önemli durumlara yol açan' advers olayların kavramsal olarak karışıklığa yok açmaması adına Amerikan Kanser Enstitüsü tarafından düzenlenen CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [55] kılavuzuna göre evre 3 ve üzeri durumlar ciddi, evre 2 ve altı hafif advers olay olarak raporlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tanımlayıcı ve ileri analizler SPSS, Open Epi ve Excel programları kullanılarak yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde; sayısal ve yüzde dağılımları, tek değişkenli analizlerde risk faktörlerini değerlendirmek için %95 GA ve rölatif risk (RR) hesaplamaları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık farkı 0,05 kabul edildi.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testi, ortalamalar arası farkın değerlendirilmesinde ortalamalar arası farkın anlamlılık testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler, normal dağılıma uymayan verilerde non-parametrik testler kullanıldı.

Tek değişkenli analiz sonucu istatistiksel anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modellerine dahil edilerek %95 GA ve düzeltilmiş tahmini rölatif risk (OR_{adj}) hesaplamaları kullanılarak incelendi. Bu modellere yaş, antibiyotik maruziyet günü, ek hastalık sayısı ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı dahil edildi. Ancak ek hastalık sayısı ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı birbiri ile korelasyon gösterdiğinden klinik olarak önemli olduğu düşünülen farklı modeller üzerinden değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ADVERS OLAY SAPTANAN HASTALARA YÖNELİK BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2020 tarihleri arasında antibiyotik tedavisi başlanan 18 yaş ve üzerindeki 776 hasta dahil edildi.

Hastaların tanımlayıcı özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir. Hastaların 345’i (%44,5) kadın ve 431’i (%55,5) erkek cinsiyetteydi. 330’u (%42,5) 65 yaş ve üzerinde, 311’i (%40,1) 40-64 yaş aralığında, 135’i (%17,4) 40 yaşın altındaydı. Ortalama yaş 58,5 olup ortalama yaş 60 yıldı.

Hastaların 523’ünün (%67,4) eşlik eden en az bir ek hastalığı vardı. En sık görülen ek hastalık 327 (%42,1) kişi ile HT, ikinci sıklıkla 278 (%35,8) ile DM idi.

Antibiyotik tedavisi başlangıcında hastaların 162’sinin (%20,4) 5 ilaştan fazla ek ilacı vardı, 341 (%43,9) hastanın 1-4 ek ilacı varken, 273 (%35,2) hasta antibiyotik tedavisi başlangıcında ek ilaç kullanmıyordu.

208 (%26,8) hastanın antibiyotik maruziyet günü 15 gün ve üzerindeydi, 280 (%36,1) hastaya 8-14 gün, 197 (%25,4) hastaya 7 gün ve daha kısa süreli antibiyotik tedavisi verildi.

Tablo 4.1. Antibiyoterapi alan hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Hasta sayısı (n=776)	%
Cinsiyet		
Kadın	345	44,5
Erkek	431	55,5
Yaş		
<40	135	17,4
40-64	311	40,1
≥65	330	42,5
Ort±SS*	58,5± 18,3	
Ortanca (Min-Max)	60 (18-94)	
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı (n=776)		
0 ilaç	273	35,2
1-4 ilaç	341	43,9
≥5 ilaç	162	20,9
Ort±SS	3,7±2,5	
Ortanca (Min-Max)	4 (0-10)	
Ek Hastalık		
Yok	253	32,6
Var	523	67,4
Ek Hastalık Sayısı		
Ek hastalık yok	253	32,6
1 hastalık	197	25,4
2 hastalık	178	22,9
≥3 hastalık	148	19,1
DM		
Yok	498	64,2
Var	278	35,8
HT		
Yok	449	57,9
Var	327	42,1
KAH		
Yok	650	83,8
Var	126	16,2
KBY		
Yok	659	84,9
Var	117	15,1
KOAH		
Yok	713	91,9
Var	63	8,1
Diğer		
Yok	653	84,1
Var	123	15,9
Antibiyotik Maruziyet Günü (gün)		
≤7	288	37,1
8-14	280	36,1
≥15	208	26,8
Ort±SS	14,1±11,1	
Ortanca (Min-Max)	10 (1-46)	

SS: Standart Sapma

776 antibiyotik tedavisi alan hastanın 125'inde (%16,1) en az 1 AİO geliştiği görüldü. AİO görülen 125 hastanın 105'inde (%84,0) sadece 1 AİO görülürken, 14 (%11,2) hastada 2 AİO, 5 (%4,0) hastada 3 AİO, 1 (%0,8) hastada ise 4 AİO görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Antibiyotik tedavisi alan hastalarda AİO görülme durumu

	n	%
AİO durumu (n=776)		
Var	125	16,1
Yok	651	83,9
AİO ortaya çıkan hasta sayısı (n=125)		
1 advers olay	105	84,0
2 advers olay	14	11,2
3 advers olay	5	4,0
4 advers olay	1	0,8
AİO sayısı, adet (n=125)		
Ort±SS	1,22± 0,55	
Ortanca (Min-Max)	1 (1-4)	

SS: Standart Sapma

AİO görülen 125 hastanın tanımlayıcı özellikleri tablo 4.3'te özetlenmiştir. Hastaların 48'i (%38,4) kadın ve 77'si (%61,6) erkek cinsiyetteydi. AİO görülenlerin 64'ü (%51,2) 65 yaş ve üzerinde, 48'i (%38,4) 40-64 yaş aralığında, 13'ü (%10,4) 40 yaşın altındaydı. Ortalama yaş 61,1 olup ortanca yaş 65 yıldı.

AİO görülen hastaların 103'ünün (%82,4) eşlik eden en az bir ek hastalığı vardı. En sık görülen ek hastalık 77 (%61,6) kişi ile DM, ikinci sıklıkla 76 (%60,8) kişi ile HT idi.

AİO görülen hastaların 80'inde (%64,0) antibiyotik maruziyet günü 15 gün ve üzerindeydi, 33 (%26,4) hastaya 8-14 gün, 12 (%9,6) hastaya 7 gün ve daha kısa süreli antibiyotik tedavisi verildi.

Antibiyotik tedavisi başlangıcında hastaların 48'inin (%38,4) 5 ilaştan fazla ek ilacı vardı, 58 (%46,4) hastanın 1-4 ek ilacı varken, 19 (%15,2) hasta antibiyotik tedavisi başlangıcında ek ilaç kullanmıyordu.

AİO gelişen hastalarda antibiyoterapi kullanım endikasyonları incelendiğinde; en sık (%18,4) diyabetik ayak enfeksiyonu, ikinci sıklıkta (%16,8) idrar yolu enfeksiyonu, üçüncü sıklıkta (%13,6) endokardit nedeni ile antibiyoterapi başlandığı görüldü.

Tablo 4.3. AİO görülen hastaların tanımlayıcı özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	48	38,4
Erkek	77	61,6
Yaş		
<40	13	10,4
40-64	48	38,4
≥65	64	51,2
Ort±SS*	61,1± 16,3	
Ortanca (Min-Max)	65 (20-90)	
Ek Hastalık		
Var	103	82,4
Yok	22	17,6
Ek hastalık sayısı		
Ek hastalık yok	22	17,6
1 hastalık	21	16,8
2 hastalık	34	27,2
≥3 hastalık	48	38,4
Ek hastalıklar		
DM	77	61,6
HT	76	60,8
KAH	27	21,6
KBY	29	23,2
KOAH	8	6,4
Diğer	16	6,4
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı		
0 ilaç	19	15,2
1-4 ilaç	58	46,4
≥5 ilaç	48	38,4
Ort±SS	3,7±4,0	
Ortanca (Min-Max)	2,5 (0-10)	
Antibiyotik Maruziyet Günü (gün)		
≤7	12	9,6
7-14	33	26,4
≥15	80	64,0
Ort±SS	23,8±13,4	
Ortanca (Min-Max)	19 (5-46)	
Cre (n=125)		
<1.1	77	9,9
≥1.1	48	6,2
Ort±SS	1,75±1,81	
Ortanca (Min-Max)	0,98 (0-8)	
AST		
Ort±SS	21,67±12,94	
Ortanca (Min-Max)	18 (7-100)	
ALT		
Ort±SS	18,81±13,10	
Ortanca (Min-Max)	15 (1-66)	

SS: Standart Sapma

Yatarak antibiyotik tedavisi alan hastalarda AİO'ya yol açan risk faktörleri incelendiğinde (Tablo 4.4), Erkeklerin %17,9'unda, kadınların ise %13,9'unda advers olay gelişmiş olup advers olay gelişme riski açısından erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,137$)

Yaş ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (**$p<0,001$**). Kırk yaş altındakilerle karşılaştırıldığında; 65 yaş ve üstündekilerde, advers olay gelişme riski 2,1 kat bulunmuştur (%95 GA: 1,2-3,5)

Antibiyotik maruziyet günü ve advers ilaç olayı görülme durumu kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p<0,001$**). Yedi gün ve altında antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalara kıyasla, 8-14 gün antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalarda 2,8 kat (%95 GA: 1,5-5,4), 15gün ve üzeri antibiyotik tedavisine maruz kalan hastalarda 9,2 kat (%95 GA: 5,2-16,5) daha fazla advers olay gelişme riski bulunmuştur.

Ek hastalık varlığı ile advers ilaç olayı görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p<0,001$**). Ek hastalığı olmayanlara kıyasla AİO riski, 2 ek hastalığı olanlarda 2,2 kat (%95 GA: 1,3-3,6), 3 ve daha fazla ek hastalığı olanlarda 3,7 kat (%95 GA: 2,4-5,6) artmış bulunmuştur.

Antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ek ilaç sayısı ile advers olay görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**$p<0,001$**). Antibiyotik tedavisi başlangıcında hiç ilaç kullanmayanlara kıyasla AİO riski, 1-4 ilaç kullananlarda 2,4 kat (%95 GA: 1,5-4,0), 5 ve üzeri ilaç kullananlarda 4,3 kat (%95 GA: 2,6-7,0) artmış risk saptanmıştır.

Tablo 4.4. AİÖ'ya yol açan olası risk faktörleri

Özellikler	ADVERS OLAY VAR n=125		ADVERS OLAY YOK n=651		RR (%95 GA)	p
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek	77	17,9	354	82,1	1,3 (0,9-1,8)	0,137
Kadın	48	13,9	297	86,1		
Yaş						
<40	13	9,6	122	90,4	1	
40-64	48	15,4	263	84,6	1,6 (0,9-2,9)	0,099
≥65	64	19,4	266	80,6	2,1 (1,2-3,5)	<0,001
Ort±SS Ortanca (Min-Max)	61,1± 16,3 65 (20-90)		58,1±18,6 59 (18-94)		-	0,066
Antibiyotik Maruziyet Günü						
≤7	12	4,2	276	95,8	1	
8-14	33	11,8	247	88,2	2,8 (1,5-5,4)	<0,001
≥15	80	38,5	128	61,5	9,2 (5,2-16,5)	<0,001
Ort±SS Ortanca (Min-Max)	23,8±13,4 19 (5-46)		12,3±9,5 10 (1-45)		-	<0,001*
Ek hastalık						
Var	103	19,7	420	80,3	1,14 (1,07-1,20)	<0,001
Yok	22	8,7	231	91,3	1	
Ek hastalık sayısı						
Ek hastalık yok	22	8,7	231	91,3	1	
1 hastalık	21	10,7	176	89,3	1,2 (0,7-2,2)	0,482
2 hastalık	34	19,1	144	80,9	2,2 (1,3-3,6)	0,002
≥3 hastalık	48	32,4	100	67,6	3,7 (2,4-5,9)	<0,001
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı						
0 ilaç	19	7,0	254	93,0	1	
1-4 ilaç	58	17,0	283	83,0	2,4 (1,5-4,0)	<0,001
≥5 ilaç	48	29,6	114	70,4	4,3 (2,6-7,0)	<0,001

RR: Rölatif Risk GA: Güven Aralığı *Mann-Whitney U testi

Tek değişkenli analiz sonucu istatistiksel anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modellerine dahil edilerek %95 GA ve düzeltilmiş tahmini rölatif risk (OR_{adj}) hesaplamaları kullanılarak incelendi. Bu modellere yaş, antibiyotik maruziyet günü, ek hastalık sayısı ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı dahil edildi. Ancak ek hastalık sayısı ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı birbiri ile korelasyon gösterdiğinden dolayı istatistiksel hataya yol açacağından farklı modeller üzerinden değerlendirildi.

Model 1: Bu modele yaş, ek hastalık sayısı ve antibiyotik maruziyet günü (gruplandırılarak) dahil edildi. (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Model 1'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR_{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,9 (0,4-1,9)	0,391	0,785
≥65	0,9 (0,4-2,1)	0,423	0,804
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık yok	Ref		
1 hastalık	1,1 (0,6-2,2)	0,339	0,703
2 hastalık	1,9 (1,1-3,6)	0,313	0,034
≥3 hastalık	4,0 (2,2-7,3)	0,306	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü			
≤7	Ref	-	
8-14	2,6 (1,3-5,2)	0,354	0,007
≥15	12,3 (6,4-23,6)	0,333	<0,001
Sabit	0,003	0,352	<0,001

OR_{adj}: Düzeltilmiş Odds oranı, SH: Standart hata, ref: Referans

Model 1'e göre; yaş ve ek hastalık sayısı kontrol edildiğinde, 7 gün ve daha az sürede antibiyotik maruziyeti olanlara göre, 8-14 gün maruz kalanlarda advers

olay riskinin 2,6 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,3-5,2), 15 gün ve üzeri maruz kalanlarda ise 12,3 kat ($p<0,001$, %95 GA: 6,4-23,6) artmış olduğu saptanmıştır,

Diğer faktörler kontrol edildiğinde, ek hastalığı olmayanlara göre, 2 ek hastalığı olanlarda advers olay riskinin 1,9 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,1-3,6), 3 veya daha fazla ek hastalığı olanlarda ise 4 kat ($p<0,001$, %95 GA: 2,2-7,3) artmış olduğu saptanmıştır.

Model 2: Bu modele yaş, ek hastalık sayısı ve antibiyotik maruziyet günü (gruplandırılmadan) dahil edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Model 2'ye göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR _{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	1,0 (0,4-2,0)	0,392	0,870
≥65	0,9 (0,4-2,2)	0,424	0,880
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık yok	Ref		
1 hastalık	1,2 (0,6-2,4)	0,364	0,642
2 hastalık	2,0 (1,0-4,0)	0,364	0,061
≥3 hastalık	4,6 (2,3-9,5)	0,366	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü	1,08 (1,06-1,10)	0,008	<0,001
Sabit	0,029	0,289	0,029

OR_{adj}: Düzeltilmiş Odds oranı, SH: Standart hata, ref: Referans

Model 2'ye göre, yaş ve ek hastalık sayısı kontrol edildiğinde, her bir fazladan antibiyotik maruziyet gününün advers olay riskini 1,08 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,06-1,10) arttırdığı belirlenmiştir.

Model 3: Bu modele yaş, antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı ve antibiyotik maruziyet günü (gruplandırılarak) dahil edildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Model 3'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR_{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,8 (0,4-1,7)	0,388	0,605
≥65	0,9 (0,4-1,9)	0,409	0,865
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı			
0 ilaç	Ref		
1-4 ilaç	2,2 (1,2-3,9)	0,293	0,007
≥5 ilaç	4,3 (2,3-8,0)	0,313	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü			
≤7	Ref		
8-14	2,6 (1,3-5,2)	0,353	0,006
≥15	12,2 (6,3-23,3)	0,332	<0,001
Sabit	0,023	0,360	<0,001

OR_{adj}: Düzeltilmiş Odds oranı, SH: Standart hata, ref: Referans

Model 3'e göre; yaş ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı kontrol edildiğinde, 7 gün ve daha az sürede antibiyotik maruziyeti olanlara göre, 8-14 gün maruz kalanlarda advers olay riski 2,6 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,3-5,2), 15 gün ve üzeri maruz kalanlarda ise 12,2 kat ($p<0,001$, %95 GA: 6,3-23,3) arttığı saptanmıştır ve bu bulgu Model 1 ile korelasyon göstermektedir,

Diğer faktörler kontrol edildiğinde, antibiyotik tedavisi başlangıcında ilaç kullanmayan hastalara göre, 1-4 ilaç kullananlarda advers olay riski 2,2 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,2-3,9), 5 ilaç ve daha fazla kullananlarda ise 4,3 kat ($p<0,001$, %95 GA: 2,3-8,0) arttığı saptanmıştır.

Model 4: Bu modele yaş, antibiyotik tedavisi başlangıcında hastanın kullandığı ilaç sayısı ve antibiyotik maruziyet günü (gruplandırılmadan) dahil edildi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Model 4'e göre advers olaya yol açan risk faktörleri, Lojistik Regresyon Analizi

RİSK FAKTÖRLERİ	OR_{adj} (%95 GA)	SH	p
Yaş			
<40	Ref		
40-64	0,8 (0,4-1,8)	0,390	0,647
≥65	0,9 (0,4-2,0)	0,409	0,865
Antibiyotik Tedavisi Başlangıcında Kullandığı İlaç Sayısı			
0 ilaç	Ref		
1-4 ilaç	2,2 (1,3-4,0)	0,295	0,006
≥5 ilaç	5,0 (2,7-9,2)	0,313	<0,001
Antibiyotik Maruziyet Günü	1,08 (1,06-1,10)	0,008	<0,001
Sabit	0,023	0,301	<0,001

OR_{adj}: Düzeltilmiş Odds oranı, SH: Standart hata, ref: Referans

Model 4'e göre, yaş ve antibiyotik tedavisi başlangıcında hastaların kullandığı ilaç sayısı kontrol edildiğinde, her bir fazladan antibiyotik maruziyet gününün advers olay riskini 1,08 kat ($p<0,001$, %95 GA: 1,06-1,10) arttırdığı belirlenmiştir. Bu bulgu model 2 ile korelasyon göstermektedir.

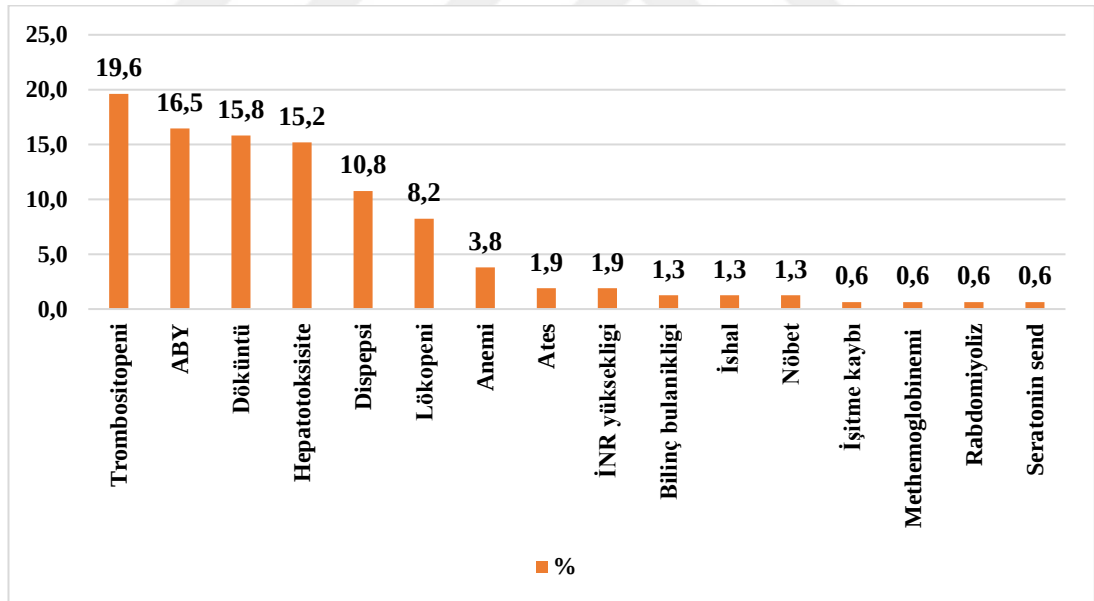
4.2. GÖRÜLEN ADVERS İLAÇ OLAYLARINA YÖNELİK BULGULAR

Çalışmada advers ilaç olayı görülen 125 hastada toplamda 152 advers olay saptandı. Görülen advers olayların organ sistemlerine göre dağılımı sıklık sırası ile; hematolojik sistem (n= 45, %29,6), hipersensitivite reaksiyonları (n= 28, %18,4), hepatobiliyer sistem (n= 27, %17,8) şeklindeydi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Görülen Advers olayların organ sistemlerine göre dağılımı

Sistemler	n	%
Hematolojik Sistem	45	29,6
Hipersensitivite Reaksiyonları	28	18,4
Hepatobiliyer Sistem	27	17,8
Renal Sistem	26	17,1
Gastrointestinal Sistem	19	12,5
Santral Sinir Sistemi	6	3,9
Kas-İskelet Sistemi	1	0,7

En sık görülen advers olaylar ise sırasıyla trombositopeni (n= 31, %19,6), akut böbrek hasarı (n= 26, %16,5), cilt döküntüsü (n= 25, %15,8), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (n= 24, %15,2), dispeptik şikâyetler (n= 17, %10,8) olarak görüldü (Grafik 1) (Tablo 4.10).



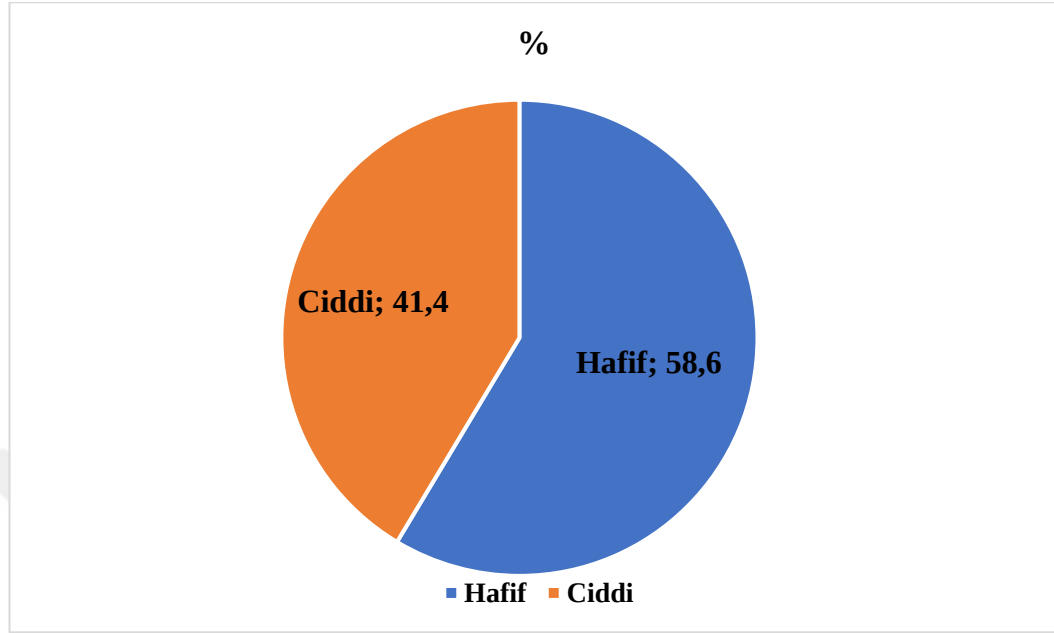
Grafik 1. Advers olayların % dağılımı

Tablo 4.10. Sistemlere göre görülen yan etkiler

	Sistem						
	GIS	SSS	Hipersensitivite	Hepatobiliyer	Kemik Eklem	Renal	Hematolojik
ABH						26	
Anemi							6
İlaç Ateşi			3				
Bilinç Bulamıklığı		2					
Dispepsi	17						
Döküntü			25				
Hepatotoksisite				24			
INR Bozukluğu				3			
İshal	2						
İşitme Kaybı		1					
Lökopeni							12
Methemoglobinemi							1
Nöbet		2					
Rabdomiyoliz					1		
Serotonin Sendromu		1					
Trombositopeni							31
Toplam	19	6	28	27	1	26	49*

*: Saptanan 1 pansitopeni ve 4 bistopeni (2 trombositopeni+anemi ve 2 trombositopeni+lökopeni) komponentleri ayrı belirtilmiştir.

Saptanan 152 advers olayın 63'ü (%41,4) ciddi advers olay iken 89'u (%58,6) ciddi olmayan hafif advers olay olarak saptandı (Grafik 2).



Grafik 2. Advers olayların ciddiyete göre % dağılımı

Görülen advers olayların 113'ünde (%74,3) antibiyoterapi değişikliği tercih edilirken 39'ünde (%25,7) mevcut antibiyoterapi devam edilmesi tercih edilmiştir (Tablo 4.11). Ciddi advers olaylarda ilaç değişimi %93,7 iken, ciddi olmayan yan etkilerde bu oran %60,7 saptanmıştır.

Tablo 4.11. Advers olay ciddiyetine göre izlenen yöntem

Şiddet	İlaca Devam		İlaç Değişimi		Toplam
	n	%	n	%	
Hafif	35	39,3	54	60,7	89
Ciddi	4	6,3	59	93,7	63
Toplam	39	25,7	113	74,3	152

4.3. ADVERS OLAY SAPTANAN İLAÇLARA YÖNELİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 776 hastaya toplamda uygulanan antibiyotik tedavilerinin kişi sayısı ve tedavi sürelerinin ortalaması tablo 4.12'de verilmiştir.

Buna göre en çok kullanılan antibiyotik tedavileri sırasıyla piperasilin-tazobaktam (n=301), meropenem (n=279) ve seftriakson (n=273) olarak saptanmıştır.

Tablo 4.12. Tedavide kullanılan antibiyotiklerin toplam kişi sayısı ve kullanılan ortalama gün sayısı

		Kişi (n)	Ortalama Gün Sayısı(gün)
β-Laktam Antibiyotikler			
Penisilin	Ampisilin	24	6,5
	Ampisilin-Sulbaktam	148	8,9
	Piperasilin-Tazobaktam	301	6,5
Sefalosporin	Sefazolin	28	11,3
	Sefuroksim-Aksetil	4	3
	Seftriakson	273	9,3
	Sefotaksim	3	3
	Seftazidim	16	8,8
	Sefaperazon-Sulbaktam	18	6,8
	Sefepim	9	5
	İmipenem	36	8,6
Karbapenem	Meropenem	279	9,4
	Ertapenem	146	2,9
β-Laktam Olmayan Antibiyotikler			
Florokinolon	Siprofloksasin	43	14,2
	Levofloksasin	48	7,8
	Moksifloksasin	14	11,3
Aminoglikozid	Amikasin	7	6,8
	Gentamisin	21	6,8
Glikopeptid	Vankomisin	72	7,4
	Teikoplanin	89	8,2
Tetrasiklin	Doksisiklin	16	7
	Tigesiklin	45	8,7
Makrolid	Klaritromisin	52	10,1
	Azitromisin	13	6,8
Sülfonamid	TMP-SMZ*	32	3,6
Linkozamid	Klindamisin	3	3
Oksazolidon	Linezolid	182	7,9
Polimiksin	Kolistin	9	4,2
Nitroimidazol	Metronidazol	176	4,6
Rifamisin	Rifampisin	104	2,8
Lipopeptid	Daptomisin	109	8

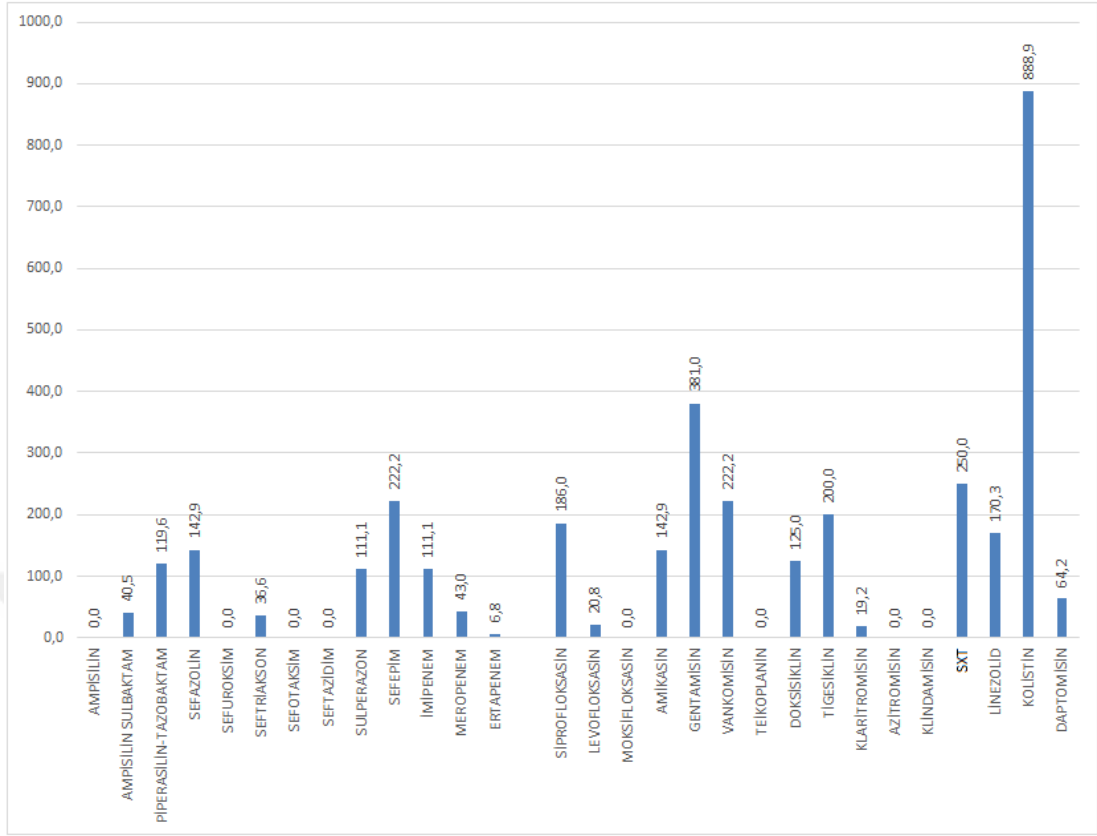
*TMP-SMZ: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Görülen 152 advers olaya en çok sebep olan antibiyotikler; piperasilin-tazobaktam (n=36, %18,9), linezolid (n=31, %16,3), vankomisin (n=16, %8,4) ve meropenem (n=12, %6,3) olarak saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Advers olay görülen antibiyotiklerin sayıları ve yüzdesi

	n	%
Piperasilin-Tazobaktam	36	18,9
Linezolid	31	16,3
Vankomisin	16	8,4
Meropenem	12	6,3
Seftriakson	10	5,3
Tigesiklin	9	4,7
Siprofloksasin	8	4,2
Kolistin	8	4,2
Gentamisin	8	4,2
TMP-SMZ	8	4,2
Daptomisin	7	3,7
Rifampisin	7	3,7
Ampisilin-Sulbaktam	6	3,2
Metronidazol	5	2,6
İmipenem	4	2,1
Sefazolin	4	2,1
Doksisiklin	2	1,1
Sefepim	2	1,1
Sefaperazon-Sulbaktam	2	1,1
Amikasin	1	0,5
Ertapenem	1	,5
Klaritromisin	1	0,5
Levofloksasin	1	0,5
Primakin	1	0,5
Toplam	190	100,0

Tablo 4.12 ve tablo 4.13 birlikte incelendiğinde her bir antibiyotiğe bağlı advers olay görülme oranları saptanmıştır. Kullanım sıklığına göre değerlendirildiğinde en sık advers olaylar sırası ile kolistin (%88), gentamisin (%38), TMP-SMZ (%25), vankomisin (%22) ve sefepim (%22) olarak saptanmıştır (Grafik 3).



Grafik 3. Antibiyotiklere bağlı toplam AİO görülme oranları (%)

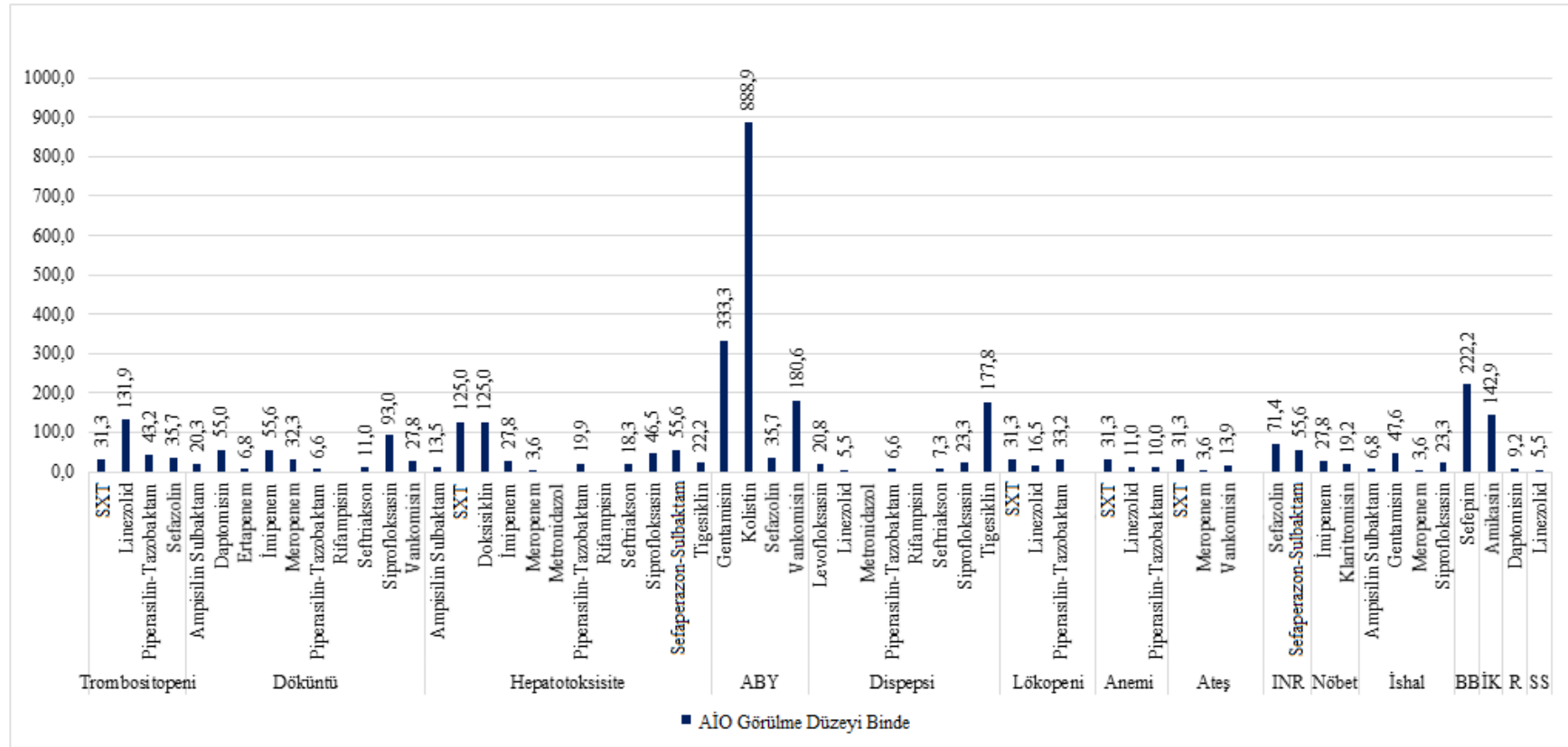
Antibiyotiklere bağlı yan etkilerin görülme oranları ve KÜB’ünde belirtilen oranlar tablo 4.14’de belirtilmiştir. Çalışmamızda en yüksek oranda saptanan advers etki kolistine bağlı akut böbrek hasarı (%880) olarak saptanmıştır. Bunu gentamisine bağlı akut böbrek hasarı (%333) ve sefepime bağlı bilinç bozukluğu (%222) takip etmektedir (Grafik 4).

Tablo 4.14. Antibiyotik ilişkili advers olayların görülme düzeyi ve KÜB’ünde belirtilen oranlar

Şiddet Açıklama	Antibiyotik	AİO Sayısı	Ab. Kullanan Hasta Sayısı	AİO Görülme Düzeyi Binde	Kısa Ürün Bilgisi*
Trombositopeni	TMP-SMZ	1	32	31,3	Çok seyrek
	Linezolid	24	182	131,9	Yaygın olmayan
	Piperasilin-Tazobaktam	13	301	43,2	Yaygın
	Sefazolin	1	28	35,7	Seyrek
Döküntü	Ampisilin-Sulbaktam	3	148	20,3	Yaygın
	Daptomisin	6	109	55,0	Yaygın
	Ertapenem	1	146	6,8	Yaygın
	İmipenem	2	36	55,6	Yaygın
	Meropenem	9	279	32,3	Yaygın
	Piperasilin-Tazobaktam	2	301	6,6	Yaygın
	Rifampisin	1	104	9,6	Yaygın olmayan
	Seftriakson	3	273	11,0	Yaygın olmayan
	Siprofloksasin	4	43	93,0	Yaygın olmayan
	Vankomisin	2	72	27,8	Yaygın
Hepatotoksisite	Ampisilin-Sulbaktam	2	148	13,5	Yaygın
	TMP-SMZ	4	32	125,0	Çok seyrek
	Doksisiklin	2	16	125,0	Seyrek
	İmipenem	1	36	27,8	Seyrek
	Meropenem	1	279	3,6	Yaygın
	Metronidazol	2	176	11,2	Çok seyrek
	Piperasilin-Tazobaktam	6	301	19,9	Bilinmiyor
	Rifampisin	4	104	38,4	Bilinmiyor
	Seftriakson	5	273	18,3	Seyrek
	Siprofloksasin	2	43	46,5	Yaygın olmayan
	Sefaperazon-Sulbaktam	1	18	55,6	Çok yaygın
	Tigesiklin	1	45	22,2	Yaygın
ABY	Gentamisin	7	21	333,3	Yaygın
	Kolistin	8	9	888,9	Yaygın
	Sefazolin	1	28	35,7	Seyrek
	Vankomisin	13	72	180,6	Yaygın

Dispepsi	Levofloksasin	1	48	20,8	Yaygın olmayan
	Linezolid	1	182	5,5	Yaygın
	Metronidazol	3	176	17,0	Bilinmiyor
	Piperasilin-Tazobaktam	2	301	6,6	Yaygın
	Rifampisin	2	104	19,2	Bilinmiyor
	Seftriakson	2	273	7,3	Yaygın
	Siprofloksasin	1	43	23,3	Yaygın
	Tigesiklin	8	45	177,8	Çok yaygın
Lökopeni	TMP-SMZ	1	32	31,3	Çok seyrek
	Linezolid	3	182	16,5	Yaygın olmayan
	Piperasilin-Tazobaktam	10	301	33,2	Yaygın olmayan
Anemi	TMP-SMZ	1	32	31,3	Çok seyrek
	Linezolid	2	182	11,0	Bilinmiyor
	Piperasilin-Tazobaktam	3	301	10,0	Yaygın
Ateş	TMP-SMZ	1	32	31,3	Çok seyrek
	Meropenem	1	279	3,6	Belirtilmiyor
	Vankomisin	1	72	13,9	Seyrek
INR Yüksekliği	Sefazolin	2	28	71,4	Seyrek
	Sefaperazon-Sulbaktam	1	18	55,6	Bilinmiyor
Nöbet	İmipenem	1	36	27,8	Yaygın olmayan
	Klaritromisin	1	52	19,2	Bilinmiyor
İshal	Ampisilin-Sulbaktam	1	148	6,8	Yaygın olmayan
	Gentamisin	1	21	47,6	Seyrek
	Meropenem	1	279	3,6	Yaygın
	Siprofloksasin	1	43	23,3	Yaygın
Bilinç Bulanıklığı	Sefepim	2	9	222,2	Bilinmiyor
İşitme Kaybı	Amikasin	1	7	142,9	Bilinmiyor
Rabdomiyoliz	Daptomisin	1	109	9,2	Yaygın olmayan
Serotonin Sendromu	Linezolid	1	182	5,5	Bilinmiyor

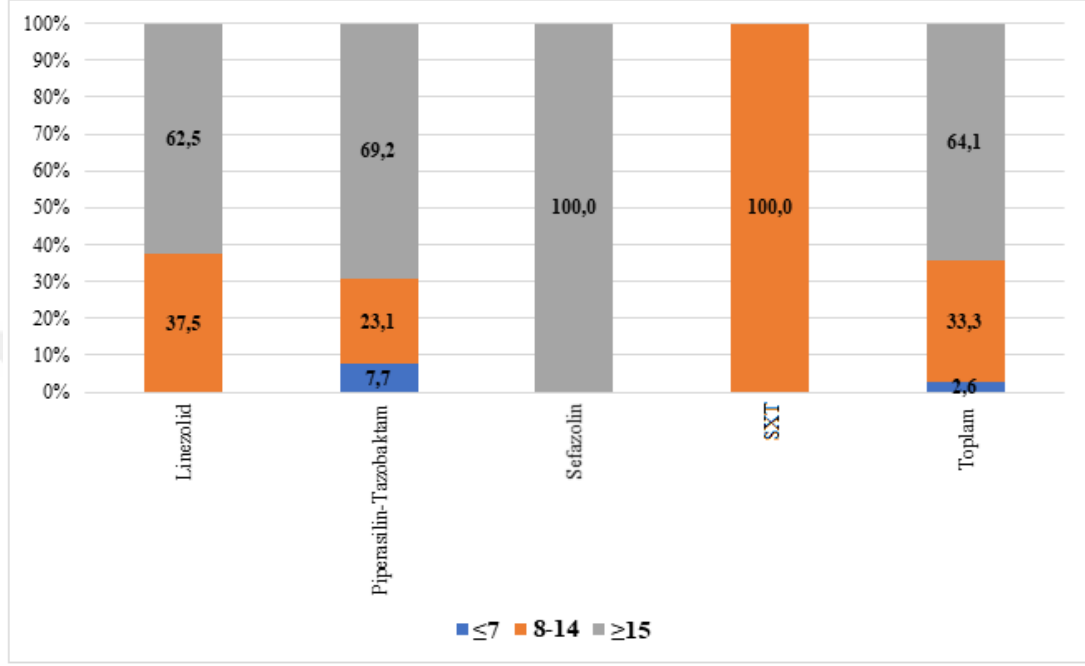
*KÜB'te belirtilen sıklık gruplamasına göre: Çok yaygın $\geq 1/10$, Yaygın $1/100- 1/10$, Yaygın olmayan $1/1,000- 1/100$, Seyrek $1/10,000- 1/1,000$, Çok seyrek $<1/10,000$, Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



BB: Bilinç bulanıklığı İK: İşitme Kaybı R: Rabdomiyoliz SS: Serotonin Sendromu

Grafik 4. Antibiyotiklere bağlı AİO görülme düzeyi binde

Linezolid ile görülen trombositopenilerin 15'i (%62,5) tedavinin 15. gününden sonra görülürken 9'u (%37,5) tedavinin 8-14. Günleri arasında görülmüştür. Tedavinin 7. gününden önce linezolide bağlı trombositopeni görülmemiştir (Grafik 5).



Grafik 5. Trombositopeni advers olayının görülme günü

5. TARTIŞMA

Antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımları ile hem bakteriyel direnç artmakta hem de istenmeyen advers etkilerin görülme sıklığı artmaktadır [56]. Akılcı antibiyotik kullanımının öneminin anlaşılması, advers etkiler açısından bilincin artması ve bildirim sistemlerinin yaygınlaşması ile advers etki sıklığı giderek azalmaktadır [57].

Çalışmamızda yatarak antibiyotik tedavisi alan hastaların toplam tedavileri boyunca %16,1’inde en az bir advers etki saptanmıştır. Literatürde, yatan hastalarda antibiyotik ilişkili advers olaylar üzerine yapılan çalışmalar, genelde tek bir enfektif tanı veya tek bir antibiyotik grubu ile sınırlıdır [58-61]. Tamma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 1488 antibiyotik tedavisi alan hasta, tedavi bitimi sonrası 30 gün ve 90 gün periyotlar ile izlenmiş ve hastaların %20’sinde advers olay saptanmıştır [7]. Tamma ve ark. çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak süper-enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç gelişimi de dahil edilmiştir. Benzer şekilde, Curran ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise farklı enfektif tanılarla yapılmış altmış-beş çalışma olmak üzere toplamda 23.174 hasta değerlendirilmiş ve advers olay sıklığı %19,9 saptanmıştır [62]. Yine benzer şekilde Hagiya ve ark. Japonya’da yaptığı prospektif çalışmada geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda advers olay sıklığını %17,1 olarak saptamıştır [63]. Bu çalışmalar da gösteriyor ki advers olay görülme sıklığı oldukça yüksektir. Akılcı antibiyotik kullanımının önemi sadece direnç gelişiminin önlenmesinde değil, hayatı tehdit edebilecek boyutlara kadar ulaşabilen advers olay sıklığının azaltılması için de önemlidir.

Çalışmamızda antibiyotik tedavisi ile ilişkili advers olaylara yönelik risk faktörleri belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde ek hastalık sayısı ($p<0,001$), polifarmasi ($p<0,001$), antibiyotik maruziyet günü ($p<0,001$) advers olay açısından risk faktörleri olarak saptanırken, cinsiyet ve yaşın risk faktörü olmadığı görülmüştür. Kongkaew ve ark. tarafından hastaneye yatırılan hastalarda advers olay risk faktörlerinin belirlediği çalışmasında cinsiyet risk faktörü olarak saptanmazken yaş faktörü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [64]. Fakat bu

Çalışma sadece antimikrobiyal ilaçlar üzerine değil, yatan hastalarda görülen tüm ilaçlara bağlı advers olaylar üzerine yapılmıştır. Literatürde bunun gibi birçok çalışma bulunmaktadır [64-67]. Ancak ulaşabildiğimiz literatür kadarı ile antimikrobiyal ilaçlara bağlı advers olaylarda risk faktörlerine yönelik cinsiyet ve yaşın araştırıldığı çalışmaya biz rastlamadık.

Çalışmamızda hastaların ek hastalık sayıları ve kullandıkları ilaç sayıları ile advers olay görülmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Buna göre 2 ek hastalığı olan hastalarda advers olay görülme riski 1,9 kat; 3 ve daha fazla ek hastalığı olan hastalarda 4,6 kat artmaktadır. Ek hastalık sayısı ile korelasyon gösteren ek ilaç sayısı için de 1-4 ilaç kullanan hastalarda advers olay görülme riski 2,2 kat; 5 ve üzeri ilaç kullananlarda 4,3 kat artmaktadır. Bu nedenle ek hastalık sayısı ve polifarmasi çalışmamızda advers olay riskini artıran bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Literatürde ek hastalık ve polifarmasi ile advers olay riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır [68-72]. Ancak bu çalışmalarda tüm ilaçlara yönelik advers olaylara göre düzenlenmiş olup antimikrobiyal tedaviye spesifik olarak düzenlenmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Caldern-Larraņaęa ve ark. tarafından İspanya’da yapılan çok merkezli çalışmada, birinci basamak sağlık merkezinde tedavi gören 79.089 hasta geriye yönelik değerlendirilmiş ve diğer faktörler kontrol edildiğinde düşük düzey morbiditeye sahip olanlara göre orta düzey morbiditeye sahip olanlarda 4,2 kat, yüksek düzey morbiditeye sahip olanlarda 17 kat, çok yüksek düzey morbiditeye sahip olanlarda 45 kat daha fazla advers olay saptanmış [68]. Guzmn ve ark. yaptığı çalışmada, Saedder ve ark. yaptığı çalışmada ve Otero ve ark. yaptığı çalışmada da ek hastalık sayısının advers olay riskini artırdığı saptanmıştır [69, 71, 72]. Ancak bu çalışmalarda artmış advers olay riski, çok sayıda ek hastalığı olan hastaların daha uzun süre hastanede yatış ihtiyaı gerektirmesine bağlanmıştır. Biz, bu çalışmalardan farklı olarak antibiyotik maruziyet günü kontrol edilerek, hastalık sayısını bağımsız risk faktörü olarak belirledik.

Polifarmasi, bir hastanın birden fazla ilacı kullandığı durumlar için kullanılır ve en yaygın olarak 5 veya daha fazla ilacın aynı anda kullanılması olarak tanımlanmaktadır [73, 74]. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere

literatürde birçok çalışma polifarmasinin advers olay sıklığını artırdığını göstermektedir [68, 70, 75, 76]. Yine de polifarmasi ile advers olay arasındaki ilişki kafa karıştırıcıdır. Polifarmasi ile ilgili çalışmalarda genelde ilaç sayısı veya buna yönelik eşik değerler kullanılır. Ancak bu eşik değerler advers olaylar ile aradaki bağlantıyı yakalamada başarısız olabilirler. Bu nedenle klinik bağlamı da hesaba katan (ilaç etkileşimleri, ek hastalık sayıları vs.) daha değerli yaklaşımlar gerekmektedir. Yine de mevcut literatür bilgileri doğrultusunda çoklu ilaç kullanımının, advers olay görülme ihtimalini artıracığı düşünülmelidir.

Çalışmamızda antibiyotik maruziyet günü, 7 gün ve daha az sürede olanlara göre, 8-14 gün olanlarda advers olay riski 2,6 kat, 15 gün ve üzeri olanlarda ise 12,3 kat arttığı saptanmıştır. Ayrıca fazladan her bir antibiyotik maruziyet gününün advers olay riskini %8 artırdığı saptanmıştır ve bu nedenle advers olay riskini artıran majör risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çalışmamızı destekler nitelikte Tamma ve ark.'nın yapmış olduğu retrospektif kohort çalışmasında her 10 günlük antibiyotik maruziyetinin advers olay riskini %3 artırdığını göstermiştir [7]. Curran ve ark. tarafından derlenen meta analizde de benzer şekilde, fazladan her bir antibiyotik gününün advers olay riskini %9 artırdığı saptanmıştır [62]. Yine Lin ve ark. sadece hastanede yatarak tedavi alan pnömoni tanılı hastalarda advers olay insidansını değerlendirdiği çalışmasında uzatılan antibiyotik tedavisine bağlı uzamış hastane yatışını bağımsız risk faktörü olarak değerlendirmiştir [58]. Son olarak, Werner ve ark. yapmış olduğu, hastanede yatan hastalarda uzamış florokinolon kullanımının değerlendirildiği çalışmada, florokinolon maruziyet gününün yaklaşık %40'ının gereksiz olduğunu ve bunların %27'sinde advers olay ile karşılaşıldığını göstermiştir [60]. Çalışmamız ile birlikte mevcut literatür verileri de gösteriyor ki; klinisyenler, hastaların tedavi sürelerini belirlerken tedavinin yararlarına karşı zararlarını da değerlendirmeleri gerekmektedir. Antibiyotik tedavi süresinin mümkün olduğu sürece kısa tutulması advers olay görülmesini önemli ölçüde azaltacaktır.

Çalışmamızda saptanan advers olaylar sistemlere göre değerlendirildiğinde en fazla hematolojik sistem bulguları (%29,6) saptanırken, bunu hipersensitivite reaksiyonları (%18,4), hepatobilyer sistem bulguları (%17,8) ve renal sistem bulguları (%17,1) takip etmektedir. Hematolojik

sistemde en sık trombositopeni saptanırken, hipersensitivite reaksiyonlarından en sık ürtikeryal cilt döküntüsü, hepatobiliyer sistemde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma en fazla saptanan advers olaylar olarak saptanmıştır. Sistem gözetmeksizin görülen en sık advers olaylara bakıldığında ise sıklık sırasına göre trombositopeni (%19,6), akut böbrek hasarı (%16,5) ve ürtikeryal cilt döküntüsü (%15,8) şeklinde görülmektedir. Kokado ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık dermatolojik advers olaylar (%52,3) saptanırken bunu gastrointestinal advers olaylar (%12,6) ve hepatobiliyer advers olaylar (%11,7) takip etmiştir [77]. Noblat ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık bulgular sırasıyla hematolojik, hipersensitivite, gastrointestinal bulgular olarak saptanmıştır [78]. Tamma ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise sırasıyla gastrointestinal (%42), renal (%24), hematolojik (%15) sistem bulguları en sık görülen advers olaylar olarak saptanmıştır [7].

Yapılan çalışmalarda sık görülen advers olay paternlerinin bu kadar değişiklik göstermesinin birçok nedeni olabilir. Bunlar;

- 1- Görülen advers olaylar ırk ve etnik kökene göre farklılık gösterebileceğinden [79, 80] değişik coğrafyalarda planlanan çalışmalarda farklı paternler görülebilir,
- 2- Bazı advers olaylar sadece hasta beyanı ile saptanabileceğinden takip edilen hastaların sosyo-kültürel seviyesi sonuçları etkileyebilir,
- 3- Çalışma dizaynına göre örnekleminde ayaktan tedavi edilen hastalar olan çalışmalarda laboratuvar temelli yan etkiler düşük sayıda saptanabileceği gibi, ürtikeryal döküntü gibi hasta tarafından daha göze çarpan advers olaylar daha sık saptanabilir,
- 4- Çalışmalarda sık kullanılan ilaçların farklılık göstermesinden kaynaklanabilir,
- 5- Bazı advers olaylar, hastanın primer hastalığı nedeni ile kullanılan olasılık tahmin kriterlerince saptanamayabilir veya fazla sıklıkta saptanabilir.

Bizim çalışmamızda sadece yatan hastalar ve sadece antibiyotikler değerlendirmeye alınmıştır. Hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu

olması, hasta profilinin daha ciddi hastalardan oluşması ve direnç oranları dikkate alınarak antibiyotik tedavisinin başlanmasından dolayı sık kullanılan antibiyotikler diğer çalışmalara göre farklılıklar gösterdiğinden advers olay paternleri de farklılık göstermiş olabilir.

Çalışmamızda advers olaylar TÜFAM ciddiyet kriterlerine [54] göre değerlendirilmiş olup %41,4'ü (n=63) ciddi advers olay olarak saptanırken, %58,6'sı (n=89) hafif advers olay olarak saptanmıştır. Literatürde Courjon ve ark. tarafından yapılan antibiyotik yan etkileri ile ilgili çalışmada [81] Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün ciddiyet kriterlerine [82] göre kategorize edilmiş ve saptanan 151 advers olayın 56'sı (%37,0) ciddi, 95'i (%63,0) hafif olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da Courjon ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuçlar saptanmıştır. Ancak ulaşabildiğimiz literatür kadarı ile antibiyotik ilişkili advers olayların ciddiyetine yönelik başka bir çalışmaya rastlamadık. Literatürdeki bu eksikliğin nedeni ciddiyet kriterlerini kategorize edecek rehberlerin eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda karşılaşılan her advers olayın sıklığı sorumlu tutulan her bir antibiyotiğin KÜB bilgileri ile kıyaslanmıştır;

TMP-SMZ'nin KÜB'ünde trombositopeni, lökopeni, anemi ve hepatotoksisite advers olaylarının 'çok seyrek' karşılaşıldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ise trombositopeni (%3), anemi (%3), lökopeni (%3) 'yaygın' saptanırken, hepatotoksisite (%12) 'çok yaygın' olarak saptanmıştır. Kokubu ve ark. yapmış olduğu pnömosistis pnömonisi profilaksisinde trimetoprim-sulfametoksazol advers olaylarını inceledikleri çalışmada trombositopeni (%12,5), anemi (%2), lökopeni (%2) ve hepatotoksisite (%5,9) advers olayları ile çalışmamız ile benzer şekilde antibiyotiğin KÜB'ünde belirtilenden daha yüksek oranlarda advers olaylar ile karşılaşılmıştır [83]. Benzer şekilde Park ve ark. da yapmış olduğu çalışmada TMP-SMZ'ye bağlı sitopeni ve hepatotoksisite advers etkilerini KÜB'te belirtilenden daha yüksek oranlarda saptamıştır [84]. Çalışmamızda, doksisisikline bağlı hepatotoksisite (%12,5) 'çok yaygın' olarak saptanmıştır. Ancak antibiyotiğin KÜB'ünde 'seyrek' olarak görüldüğü belirtilmiştir. Bunun nedeni TMP-SMZ ve doksisisiklin gibi oral tedavi seçeneği

olan antibiyotiklerin ayaktan hasta grubuna da uygulanmasından dolayı hepatotoksisite veya sitopeni gibi laboratuvar temelli advers olayların saptanamaması olabilir. Ayrıca kliniğimizde özellikli hasta grubunun sık takip edilmesinden dolayı TMP-SMZ dozu sıklıkla yüksek doz (10mg/kg/gün TMP komponenti) kullanılmıştır. Bu nedenle advers olay sıklığı yine yüksek saptanmış olabilir.

Linezolide bağlı trombositopeni %13 saptanırken KÜB'ünde 'yaygın olmayan' advers olaylar kategorisinde belirtilmiştir. Ancak linezolid ilişkili trombositopenilerin büyük çoğunluğu (%62,5) tedavinin 15. gününden sonra ortaya çıkmıştır. Literatürde de linezolid ilişkili trombositopeninin tedavi süresi ile direkt olarak ilişkili olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır [85-87]. Bu nedenle uzun süreli tedavi alacak hastalarda bu advers olay daha sık görülmektedir. Kliniğimizde sıkça, uzun süreli tedavi gerektirecek (kronik osteomyelit, protez eklem ve internal enstrümantasyon enfeksiyonu, endokardit v.s.) ve dirençli mikroorganizma ile enfekte hasta takip edilmektedir. Bu nedenle tedavi süresi ile direkt olarak ilişkili advers etkiler ile daha sık karşılaşmakta olduğumuzu düşünüyoruz.

Çalışmamızda nefrotoksisite sıklığı kolistin (%88), gentamisin (%33) ve vankomisine (%18) bağlı 'çok yaygın' olarak saptanmıştır. Bu antibiyotiklerin KÜB'ünde nefrotoksisite 'yaygın' kategorisinde belirtilmiştir. Sadyrbaeva-Dolgova ve ark. intravenöz kolistin tedavisi ilişkili nefrotoksisite insidansını araştırdığı çalışmasında kolistin ilişkili nefrotoksisiteyi %46 oranında saptamıştır [88]. Mousavinasab ve ark. gentamisin nefrotoksisitesine ilişkin çalışmasında insidansın %14 olduğunu tedavi süresinin uzadığı durumlarda %50'ye yükseldiğini belirtmiştir [89]. Hirai ve ark. ise vankomisin nefrotoksisite insidansını %17 olarak saptamıştır [90]. Literatür verilerinde belirtilen oranlar da 'çok yaygın' kategorisinde saptanmış olması çalışmamızı destekler niteliktedir. Bu antibiyotiklerin KÜB'ünde daha az sıklıkta belirtilmesinin nedeni yetersiz advers olay bildiriminden kaynaklanıyor olabilir.

Piperasilin-tazobaktam ilişkili lökopeni çalışmamızda %3 sıklıkta saptanmıştır. KÜB'ünde ise 'yaygın olmayan' kategorisinde belirtilmiştir.

Literatürde daha önceki çalışmalarda piperasilin-tazobaktam ilişkili lökopeni insidansı %0,04 ile %34 arasında olduğu belirtilmiştir [91-93]. Benli ve ark. uzamış piperasilin-tazobaktam tedavisinde hematolojik advers olayları araştırdığı çalışmasında ise 10 günden uzun süreli tedavide lökopeni insidansını %10 olarak saptamıştır [94]. Bizim de çalışmamızda piperasilin-tazobaktam ilişkili lökopeniyi ‘yaygın’ kategorisinde saptamamızın nedeni yine kliniğimizde sıkça uzun süre antibiyoterapi alması gereken hasta takip etmemiz olabilir.

Sefazolin genel olarak güvenli olarak bilinen antibiyotiklerden olmasına rağmen çalışmamızda ‘yaygın’ olarak INR yüksekliğine (%7) neden olduğu görülmüştür. Literatürde sefazolin ilişkili koagülasyon bozukluklarına pek sık rastlanmamaktadır. Ancak ilaç etkileşimine bağlı hipoprotrombinemi ve K vitamini eksikliğine neden olarak INR yüksekliğine sebep olduğu bildirilen olgu sunum serileri mevcuttur [95-97]. Sefalosporin kaynaklı koagülasyon kusurları daha çok sefaperazonda olduğu gibi N-metil tiotetrazol yan zinciri varlığında görülmektedir. Ancak sefazolinde bulunan metiltiadiazoletil yan zincirinin de K vitamini-epoksit redüktazı inhibe ettiği saptanmıştır, yine diğer bir potansiyel mekanizma da K vitamini üreten mikroorganizmaların inhibisyonudur [98]. Çalışmamızda da sefazoline bağlı koagülasyon bozukluğuna yüksek rastlamamızın nedeni fiziksel performansı düşük hastalarda kısıtlı oral alım sonucu K vitamini eksikliğine bağlı olabilir. Sefazolin daha sıklıkla cerrahi profilakside kullanılan 1. kuşak sefalosporin grubundadır. Bu nedenle cerrahi insizyondan 60 dakika önce tek doz şeklinde kullanılması uygundur. Ancak cerrahi klinikler profilaksi tedavisini uzatma eğiliminde olabilmektedir. Bu durum özellikle fiziksel performansı düşük oral alımı kısıtlı olan hastalarda cerrahi sonrası koagülasyon bozukluğuna neden olabileceğinden sıkıntıya yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Son olarak sefepim tedavisi çalışmamızda sadece 9 hastaya uygulanmıştır. Ancak 2 hastada ciddi nörolojik advers olay görülmesi nedeni ile (%22) tartışmaya değer bulunmuştur. Sefepim KÜB’ünde nörolojik advers olay sıklığı ‘bilinmiyor’ kategorisinde belirtilmiştir. FDA (The United States Food and Drug Administration), 2012’de sefepimin özellikle böbrek kısıtlılığı olan hastalarda non-konvülsif nöbete bağlı bilinç bozukluğuna neden olabileceğini

bildirmiştir. Tanaka ve ark. sefepim ile meropenem tedavisi alan hastalarda nörolojik advers olay insidansını değerlendirdikleri çalışmada meropenem tedavisi alanlarda konvülsiyon insidansını %0,54 saptarken sefepim tedavisi alanlarda %2,73 olarak saptamıştır ve sefepim tedavisine bağlı nörolojik yan etkilerin böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan hastalarda da görüldüğünü belirtmiştir [99]. Vercheval ve ark. ise sefepime bağlı nörotoksisiteyi değerlendirdikleri retrospektif kohort çalışmada da 98 sefepim tedavisi alan hastanın 14'ünde (%14,3) nörotoksisite saptamıştır [100].

Çalışmamız hastanede yatarak oral veya intravenöz antibiyoterapi başlanan hastalarda advers olayları bunların risk faktörlerini ve KÜB ile kıyaslanmasının değerlendirilmesinde dünya literatüründe kısıtlı sayıdaki çalışmalardan bir tanesi olmasına rağmen birkaç zayıf ve kısıtlayıcı yönü de mevcuttur. Bunlardan bir tanesi gözlemsel bir çalışma olması nedeni ile hasta grubu haricinde bir plasebo grubunun olmamasıdır. Bir diğer kısıtlayıcı yönü kullanılan antibiyotik sayılarının homojen olarak dağılmamış olmasıdır. Çalışmanın diğer zayıf yönlerinden bir tanesi ise hastaların antibiyotik tedavisi bitiminden sonra takip edilememesinden dolayı süper enfeksiyon ve ilaç direnci gibi geç dönem advers olayların değerlendirilememesidir.

Sonuç olarak antibiyotiklerin doğru kullanımı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kritik önem taşımaktadır. Ancak bu antibiyotiklere bağlı ortaya çıkabilecek advers olayların da öngörülebilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda advers olay görülme riskini artıran bağımsız risk faktörleri; antibiyotik maruziyet günü, hastanın ek hastalıklarının sayısı ve kullandığı ek ilaçların sayısı olarak saptanmıştır. Hastanın ek hastalık sayısı ve tedavi öncesinde kullandığı ilaç sayısı değiştirilemeyen parametrelerdir. Ancak bu parametreler, başlanacak tedavi ile karşılaşılabilecek advers olaylar açısından daha dikkatli karar verilmesinde yardımcı olacaktır. Majör risk faktörü olarak saptanan antibiyotik maruziyet günü ise tamamen klinisyenin kararı olması nedeni ile ekstra önem taşımaktadır. Tedavi sürelerinin mümkün olan en kısa sürede kesilmesi advers olay sıklığını azaltacaktır. Advers olayların sıklıklarının belirtildiği KÜB, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından klinik çalışmalar, post-marketing çalışmaları ve ilaca atfedilen spontan raporlar ile

düzenlenmekte ve güncellenmektedir. Bu nedenle ilaçların klinik kullanımında karşılaşılan advers olayların bildiriminin yaygınlaştırılması tedavi sırasında karşılaşılabilecek advers olayların daha net öngörülmesini sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada hastanede yatarak oral veya intravenöz antibiyotik tedavisi alan hastalarda karşılaşılan advers olaylar araştırıldı ve şu sonuçlara varıldı:

1. Çalışmaya dahil edilen 776 hastanın 125'inde en az bir AİO görüldü (Tablo 4.2).
2. AİO görülen hastaların %82,4'ünde en az bir eşlik eden ek hastalığı vardı (Tablo 4.3).
3. AİO görülen hastaların %64'ünün antibiyotik maruziyet günü 15 gün ve üzerindeydi (Tablo 4.3).
4. AİO görülme durumuna yönelik risk faktörleri incelendiğinde; tek değişkenli analizde cinsiyet ile AİO arasında anlamlı fark saptanmazken; yaş, ek hastalık sayısı, tedavi öncesinde kullanılan ilaç sayısı ve antibiyotik maruziyet günü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 4.4).
5. Çok değişkenli analizde yaş ile AİO görülme arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8).
6. Çok değişkenli analizde ek hastalık sayısı ile AİO görülmesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ve bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 4.5, 4.6).
7. Çok değişkenli analizde tedavi öncesinde kullanılan ilaç sayısı ile AİO görülmesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ve bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 4.7, 4.8).
8. Çok değişkenli analizde antibiyotik maruziyet günü ile AİO görülmesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ve bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8).
9. En sık görülen advers olaylar sırası ile trombositopeni (%19,6), akut böbrek hasarı (%16,5) ve cilt döküntüsü (%15,8) olarak saptandı (Grafik 1).

10. Saptanan advers olayların %41,4'ü ciddi advers olay olarak saptandı (Grafik 2).
11. Kullanım sıklığına göre değerlendirildiğinde en yüksek oranda advers olaylar sırası ile kolistin (%88), gentamisin (%38), TMP-SMZ (%25)'ye bağlı görüldü (Grafik 4).



7. KAYNAKLAR

1. Cunha, B.A., *Antibiotic side effects*. Medical Clinics of North America, 2001. **85**(1): p. 149-185.
2. D'arcy, P. and J. Griffin, *Thalidomide revisited*. Adverse drug reactions and toxicological reviews, 1994. **13**(2): p. 65-76.
3. Gurwitz, J.H., et al., *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA, 2003. **289**(9): p. 1107-1116.
4. Kurnik, D., et al., *Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland*. Medicine, 2004. **83**(2): p. 107-113.
5. Pretorius, R.W., et al., *Reducing the risk of adverse drug events in older adults*. American family physician, 2013. **87**(5): p. 331-336.
6. Hammond, D.A., et al., *Systematic review and metaanalysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **64**(5): p. 666-674.
7. Tamma, P.D., et al., *Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients*. JAMA internal medicine, 2017. **177**(9): p. 1308-1315.
8. Toklu, H.Z. and M.K. Uysal, *The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul*. Pharm World Sci, 2008. **30**(5): p. 556-62.
9. *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete No: 28973* 2014.
10. Aydınkarahaliloğlu, N.D., et al., *Spontaneous reporting of adverse drug reactions by consumers in comparison with healthcare professionals in Turkey from 2014 to 2016*. Pharmaceutical Medicine, 2018. **32**(5): p. 353-364.
11. *Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu - Türkiye Farmakovijilans Merkezi [Available from: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>]*.
12. Organization, W.H., *International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting [held in Geneva from 18 to 23 November 1968]*. 1969: World Health Organization.
13. Bates, D.W., L.L. Leape, and S. Petrycki, *Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults*. Journal of general internal medicine, 1993. **8**(6): p. 289-294.

14. Organization, W.H., *International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology*, in *International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology*. 1989, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
15. Agbabiaka, T.B., J. Savović, and E. Ernst, *Methods for causality assessment of adverse drug reactions*. Drug safety, 2008. **31**(1): p. 21-37.
16. Edwards, I.R., *Considerations on causality in pharmacovigilance*. International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2012. **24**(1): p. 41-54.
17. Meyboom, R.H., et al., *Causal or casual?* Drug safety, 1997. **17**(6): p. 374-389.
18. Meyboom, R. and R. Royer, *Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community*. Pharmacoepidemiology & Drug Safety, 1992. **1**(2): p. 87-97.
19. Turner, W.M., *The Food and Drug Administration algorithm: special workshop—regulatory*. Drug information journal, 1984. **18**(3-4): p. 259-266.
20. *The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. World Health Organization (WHO) — Uppsala Monitoring Centre. [Last accessed on 2013 Apr 10]. Available from: <http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>.*
21. Naranjo, C.A., et al., *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1981. **30**(2): p. 239-245.
22. Gruchalla, R.S., *10. Drug allergy*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(2 Suppl): p. S548-59.
23. Dern, R.J., E. Beutler, and A.S. Alving, *The hemolytic effect of primaquine: V. Primaquine sensitivity as a manifestation of a multiple drug sensitivity*. The Journal of laboratory and clinical medicine, 1955. **45**(1): p. 30-39.
24. Lennard, L., *Implementation of TPMT testing*. British journal of clinical pharmacology, 2014. **77**(4): p. 704-714.
25. Lennard, L., J.A. Van Loon, and R.M. Weinshilboum, *Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1989. **46**(2): p. 149-154.
26. Muszkat, M., *Interethnic differences in drug response: the contribution of genetic variability in β adrenergic receptor and cytochrome P4502C9*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2007. **82**(2): p. 215-218.
27. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. JAMA, 1998. **279**(15): p. 1200-1205.
28. Kaushal, R., et al., *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. JAMA, 2001. **285**(16): p. 2114-2120.

29. Oforokun, I. and C. Pomeroy, *Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs*. Topics in HIV Medicine, 2003. **11**: p. 55-59.
30. El-Eraky, H. and S.H. Thomas, *Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine*. British journal of clinical pharmacology, 2003. **56**(2): p. 198-204.
31. Shakya, R., B.S. Rao, and B. Shrestha, *Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors*. 2004, SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
32. Mitchell, S., R. Smith, and R. Waring, *The menstrual cycle and drug metabolism*. Current drug metabolism, 2009. **10**(5): p. 499-507.
33. Sexton, J.B., E.J. Thomas, and R.L. Helmreich, *Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys*. BMJ, 2000. **320**(7237): p. 745-749.
34. Sun, H., L. Frassetto, and L.Z. Benet, *Effects of renal failure on drug transport and metabolism*. Pharmacology & therapeutics, 2006. **109**(1-2): p. 1-11.
35. Yuan, R. and J. Venitz, *Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 2000. **38**(5): p. 245-253.
36. Krupski, A., et al., *Impact of access to recovery services on alcohol/drug treatment outcomes*. Journal of Substance Abuse Treatment, 2009. **37**(4): p. 435-442.
37. Kim, B.-H., et al., *Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of mirodenafil: a single-dose, randomized-sequence, open-label, crossover study in healthy male volunteers in Korea*. Clinical therapeutics, 2009. **31**(6): p. 1234-1243.
38. Reuben, A., *Alcohol and the liver*. Current opinion in gastroenterology, 2006. **22**(3): p. 263-271.
39. Tomlinson, J., et al., *Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma*. Thorax, 2005. **60**(4): p. 282-287.
40. Faber, M.S. and U. Fuhr, *Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2004. **76**(2): p. 178-184.
41. Himmelmann, A., et al., *The impact of smoking on inhaled insulin*. Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 677-682.
42. Kroon, L.A., *Drug interactions with smoking*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2007. **64**(18): p. 1917-1921.
43. Anderson, B.J. and N.H. Holford, *Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2008. **48**: p. 303-332.

44. Zhao, W., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009. **86**(6): p. 609-618.
45. Duncombe, D., et al., *How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy?* Journal of health psychology, 2008. **13**(4): p. 503-515.
46. Harboe, T., et al., *Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents*. Allergy, 2007. **62**(12): p. 1445-1450.
47. Ebert, L.M., P. Schaerli, and B. Moser, *Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues*. Molecular immunology, 2005. **42**(7): p. 799-809.
48. Steinman, M.A., et al., *Polypharmacy and prescribing quality in older people*. Journal of the American Geriatrics Society, 2006. **54**(10): p. 1516-1523.
49. Heuberger, R., *Polypharmacy and food–drug interactions among older persons: a review*. Journal of nutrition in gerontology and geriatrics, 2012. **31**(4): p. 325-403.
50. Wildinson, G.R., Goodman, Gilman's, 2010. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill, New York, pp. 1–100.
51. Hermida, R.C., et al., *Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(6): p. 975-983.
52. Kishor, K., et al., *Linezolid induced adverse drug reactions-an update*. Current drug metabolism, 2015. **16**(7): p. 553-559.
53. *Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz*. 2007 [cited 2021; Available from: <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/kisa-urun-bilgisine-iliskin-kilavuz-27122018172809>].
54. <http://www.farmakovijilansdernegi.org/tufam.php>. [cited 20.12.2021].
55. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. [cited 2022; Available from: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment>].
56. Magill, S.S., et al., *Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(13): p. 1198-1208.
57. Murni, I.K., et al., *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): p. 454-459.
58. Lin, R.Y., F. Nuruzzaman, and S.N. Shah, *Incidence and impact of adverse effects to antibiotics in hospitalized adults with pneumonia*. Journal of hospital medicine, 2009. **4**(2): p. E7-E15.

59. Macy, E. and R. Contreras, *Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: a retrospective population-based analysis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015. **135**(3): p. 745-752. e5.
60. Werner, N.L., et al., *Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients*. BMC infectious diseases, 2011. **11**(1): p. 1-7.
61. File, T.M., Jr., 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): p. 1965-72.
62. Curran, J., et al., *Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis*. Clinical Microbiology and Infection, 2021.
63. Hagiya, H., et al., *Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study*. Intern Med, 2019. **58**(18): p. 2621-2625.
64. Kongkaew, C., et al., *Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events*. Pharmacotherapy, 2013. **33**(8): p. 827-37.
65. Zhou, L. and A.P. Rupa, *Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events*. Eur J Clin Pharmacol, 2018. **74**(4): p. 389-404.
66. Morimoto, T., et al., *An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. J Eval Clin Pract, 2004. **10**(4): p. 499-509.
67. Park, H.H., et al., *Gender differences in the adverse events associated with cardiovascular drugs in a spontaneous reporting system in South Korea*. Int J Clin Pharm, 2021. **43**(4): p. 1036-1044.
68. Calderón-Larrañaga, A., et al., *Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well?* Br J Gen Pract, 2012. **62**(605): p. e821-6.
69. Toscano Guzmán, M.D., et al., *Validating a Trigger Tool for Detecting Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity (TRIGGER-CHRON)*. J Patient Saf, 2021. **17**(8): p. e976-e982.
70. Davies, L.E., et al., *Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews*. J Am Med Dir Assoc, 2020. **21**(2): p. 181-187.
71. Toscano Guzmán, M.D., et al., *Development of a Trigger Tool to Identify Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity*. J Patient Saf, 2021. **17**(6): p. e475-e482.
72. Saedder, E.A., et al., *Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review*. British journal of clinical pharmacology, 2015. **80**(4): p. 808-817.

73. Gnjidic, D., et al., *Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes*. Journal of clinical epidemiology, 2012. **65**(9): p. 989-995.
74. Masnoon, N., et al., *What is polypharmacy? A systematic review of definitions*. BMC geriatrics, 2017. **17**(1): p. 1-10.
75. Hilmer, S. and D. Gnjidic, *The effects of polypharmacy in older adults*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2009. **85**(1): p. 86-88.
76. Burt, J., et al., *Developing a measure of polypharmacy appropriateness in primary care: systematic review and expert consensus study*. BMC Medicine, 2018. **16**(1): p. 91.
77. Kokado, R., et al., *Antibiotic-associated adverse drug events at a Japanese academic hospital*. Journal of Infection and Chemotherapy, 2019. **25**(5): p. 392-395.
78. Noblat, A.C.B., et al., *Prevalence of hospital admission due to adverse drug reaction in Salvador, Bahia*. Revista Da Associacao Medica Brasileira, 2011. **57**: p. 42-45.
79. Baehr, A., J.C. Peña, and D.J. Hu, *Racial and ethnic disparities in adverse drug events: a systematic review of the literature*. Journal of racial and ethnic health disparities, 2015. **2**(4): p. 527-536.
80. McDowell, S.E., J.J. Coleman, and R. Ferner, *Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine*. Bmj, 2006. **332**(7551): p. 1177-1181.
81. Courjon, J., et al., *Antibiotics-related adverse events in the infectious diseases department of a French teaching hospital: a prospective study*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2013. **32**(12): p. 1611-1616.
82. Dueck, A.C., et al., *Validity and reliability of the US National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)*. JAMA oncology, 2015. **1**(8): p. 1051-1059.
83. Kokubu, H., et al., *Adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in dermatology*. The Journal of dermatology, 2021. **48**(4): p. 542-546.
84. Park, J.W., et al., *Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids*. Annals of the rheumatic diseases, 2018. **77**(5): p. 644-649.
85. Kim, H.S., et al., *Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2019. **44**(1): p. 84-90.

86. Tsuji, Y., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients*. British journal of clinical pharmacology, 2017. **83**(8): p. 1758-1772.
87. Choi, G.W., et al., *Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases*. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2019. **124**(2): p. 228-234.
88. Sadyrbaeva-Dolgova, S., et al., *Incidence of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistimethate Sodium Administration for the Treatment of Multidrug-resistant Gram-negative Bacterial Infections*. 2022.
89. Mousavinasab, S.R., et al., *A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial on protective effects of pentoxifylline on gentamicin nephrotoxicity in infectious patients*. Clinical and Experimental Nephrology, 2021. **25**(8): p. 844-853.
90. Hirai, T., et al., *Risk factors for vancomycin nephrotoxicity and time course of renal function during vancomycin treatment*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2019. **75**(6): p. 859-866.
91. Scheetz, M.H., et al., *Systematic review of piperacillin-induced neutropenia*. Drug safety, 2007. **30**(4): p. 295-306.
92. Peralta, F., et al., *Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam*. Clinical infectious diseases, 2003. **37**(11): p. 1568-1572.
93. Lemieux, P., et al., *Higher risk of neutropenia associated with piperacillin-tazobactam compared with ticarcillin-clavulanate in children*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(2): p. 203-207.
94. Benli, A., et al., *Hematologic adverse effects of prolonged piperacillin-tazobactam use in adults*. Turkish Journal of Hematology, 2018. **35**(4): p. 290.
95. Kouki, I., et al., *Coagulation disorders during treatment with cefazolin and rifampicin: rare but dangerous*. Journal of bone and joint infection, 2021. **6**(5): p. 131-134.
96. Ngiam, J.N., et al., *Deranged coagulation profile secondary to cefazolin use: Case report*. Infectious Disease Reports, 2021. **13**(1): p. 187-190.
97. Strazzulla, A., et al., *Evolution of haemostatic parameters and risk of bleeding during treatment with cefazolin*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2019. **38**(1): p. 177-183.
98. Gupta, A., et al., *Cefazolin induced liver injury and hypoprothrombinemia*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2018. **8**(2): p. 213-214.

99. Tanaka, A., et al., *Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem*. International Journal of Clinical Pharmacy, 2013. **35**(5): p. 683-687.
100. Vercheval, C., et al., *Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity: a retrospective cohort study*. Clinical Microbiology and Infection, 2021. **27**(5): p. 731-735.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Orçun SOYSAL

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Dr. Rıdvan Ege Dr. Binnaz Ege Anadolu Lisesi (2005-2009)

Yüce-tepe İlköğretim Okulu (1998-2005)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2017- halen)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

VI- Bilimsel Etkinlikleri

Türkiye KLİMİK Bilimsel Platformu (2018)

35. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanım Kongresi (2020)

9. EKLER

Ek-1. Advers Olay Formu

1-HASTA NO:

2-YAŞ

3-CİNSİYET

4-BOY/AĞIRLIK

5-EK HASTALIK

6-HBA1C

7-KULLANDIĞI TÜM İLAÇLAR:

8-CRE

AST/ALT

9-ANTİBİYOTİK VERİLME AMACI:

1)Etkene yönelik

2)ampirik

10-BAŞLANAN ANTİBİYOTİK

1)

2)

3)

11-KULLANILAN ANTİBİYOTİK(LER):

1) Orijinal ilaç

2) Jenerik ilaç

1)

2)

3)

12- VERİLİŞ YOLU:

1)IV

2)po

1)

2)

3)

13-DOZ:

1)

2)

3)

14-ANTİBİYOTİK GÜNÜ

1)

2)

3)

15- YAN ETKİ:

1)GİS

2)SSS

3) HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONU

4)HEPATOBİLİYER

5)KAS/İSKELET

6)RENAL

7)HEMATOLOJİK

8)KARDİYAK

16- YAN ETKİ ŞİDDETİ

1)HAFİF

2)ORTA

3) ŞİDDETLİ

AÇIKLAMA:

17-İZLENEN YÖNTEM

1) REAKSİYON TEDAVİSİ

2) DOZ AZALTILMASI

3) İLAÇ DEĞİŞİMİ

Ek-2: Tez Onam Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 26/06/2020-E.19979



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 86241737-020
Konu : Dr. Orçun SOYSAL' ın Tez Konusu
Onayı Hk.

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 25/06/2020 tarihli Dr. Orçun SOYSAL' ın Tez Konusu Onayı Hk. konulu ve 19796
sayılı yazı,

Hastaneniz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği uzmanlık öğrencisi
Dr.Orçun SOYSAL'ın tez konusu onay formu ilgi yazınız ile alınmış olup, söz konusu tez
çalışması Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/06/2020-E.20297



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-100
Konu : Dr. Orçun SOYSAL' ın Tez Konusu
Onayı Hak.

ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniğinden Dr. Orçun SOYSAL' ın tez konusu ile ilgili hakem onay formları ve tez konusu
uygun bulunmuş, ekte sunulmuştur.
Arz ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. İlyas DÖKMETAS
Anabilim Dalı Başkanı

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	Orçun SOYSAL
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı (Anadal)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. İlyas Dökmetaş

Akademik Kurul Karar Tarihi:	• Tezin başlığı çok uzun. "Geriatrik ve komorbiditesi olan hastalarda antibiyotik yan etkilerinin KÜB'de yer alan yan etkilerle karşılaştırılması" olabilir. • Araştırma sorusu "Yaşlı ve komorbid hastalıkları nedeni ile çok ilaç kullanan hastalarda antibiyotik yan etkilerinin KÜB'de belirtilenden daha fazla mıdır?" sorusuna yanıt aramak şeklinde dizayn edilebilir. • Çalışma tasarım aşamasında güç analizi yapılarak örneklem sayısının ne kadar olması gerektiği hesaplanırsa daha iyi olur • Araştırma hipotezi objektif kriterleri içeren, yeni gerçeklerin öngörüsüne imkan sağlayacak şekilde yeniden düzenlenmelidir. • Etik kurul başvurusunda ve genel olarak çalışmalarda yer alacak hastalar için "DENEK" tabiri kullanılmamalı, bunun yerine "GÖNÜLLÜ" denilmelidir. • Farmakovijilans uygulamaları multifaktöriyel olduğu için kriterler ve istatistik karşılaştırmaları çok iyi planlanmalıdır. • Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatarak antibiyotik kullanan ve özellikle komorbiditeleri mevcut olan geriatrik hasta grubunda farmakovijilans uygulamalarının bilime katkısı olacağı değerlendirilmiştir.
Karar No:	
Tez Konusu:	(X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	TEZ BAŞLIĞI "BİRÇOĞU YAŞLI DÜŞKÜN" YERİNE GERİATRİK HASTA POPÜLASYONU OLARAK BELİRTİLEBİLİR. KONUSU UYGUN OLARAK DEĞERLENDİRİLDİ.
2-Araştırma sorusu:	ARAŞTIRMA SORULARI UYGUN OLARAK DEĞERLENDİRİLDİ.
3-Araştırmanın amacı:	AMAÇ UYGUN OLARAK BELİRTİLMİŞTİR.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	ARAŞIRMA MATERYELİ VE POPÜLASYONU UYGUNDUR.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	KRİTERLER UYGUNDUR.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	UYGUNDUR.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	PROSPEKTİF VE GÖZLEMSEL ARAŞTIRMA.
8- Araştırma hipotezi:	ARAŞTIRMA HİPOTEZİ ANLAMLI OLARAK DEĞERLENDİRİLEMEDİ. OBJEKTİF KRİTERLERE SAHİP YENİ GERÇEKLERİN ÖN GÖRÜŞÜNE İMKAN SAĞLANMALI.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	ÖRNEKLEME SAYISI UYGUN ANCAK BELİRLEME YÖNTEMİ BELİRSİZ.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	UYGUN
11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması:	ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATARAK ANTİBİYOTİK KULLANAN VE ÖZELLİKLE KOMORBİTİDELERİ MEVCUT OLAN GERİATRİK HASTA GRUBUNDA FARMAKOVİJİLAN UYGULAMALARININ BİLİME KATKISI OLABİLİR.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	FARMAKOVİJİLAN UYGULAMALARI MULTİFAKTÖRİYEL OLDUĞU İÇİN KRİTERLER VE İSTATİSTİK KARŞILAŞTIRMALARI ÇOK İYİ PLANLANMALIDIR.
Hakemin kararı	TEZ KONUSU AÇIKLANAN EKSİKLİKLER GİDERİLMESİ ŞARTI İLE UYGUNDUR. TEKRAR DEĞERLENDİRMEYE GEREK YOKTUR.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Prof.Dr. HANEFİ Cem GÜL Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara. 18.06.2020

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Tezin başlığı çok uzun. “Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda antibiyotik yan etkilerinin KÜB’de yer alan yan etkilerle karşılaştırılması” olabilir
2-Araştırma sorusu:	Araştırma sorusu; Yaşlı ve komorbid hastalıkları nedeni ile çok ilaç kullanan hastalarda antibiyotik yan etkilerinin KÜB’de belirtilenden daha fazla mıdır? Sorusuna yanıt aramak şeklinde dizayn edilebilir.
3-Araştırmanın amacı:	Araştırmanın arka planı günlük pratikte karşılaşılan sorunlara cevap arayacak nitelikte uygun olarak açıklanmıştır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Çalışmanın amacı kullanılan ilaçların etkinliği yanında güvenliğinin daha da ön plana çıkarılarak incelenmesi şeklinde uygun olarak dizayn edilmiştir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Araştırmada ulaşılmak istenilen sonuçlar net olarak ifade edilmiştir.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Prospektif kohort çalışma olarak planlanmıştır
8- Araştırma hipotezi:	Uygundur
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Güç analizi yapılarak örneklem sayısının ne kadar olması gerektiği hesaplanırsa daha iyi olur
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur
11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması:	Sıklıkla göz ardı edilen güvenlik verilerinin ön plana çıkarılması nedeni ile orijinal bir çalışmadır.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Etik kurul başvurusunda ve genel olarak çalışmalarda yer alacak hastalar için “DENEK” tabiri kullanılmamalı, bunun yerine “GÖNÜLLÜ” denilmelidir.
Hakemin kararı	Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.
HAKEM ADI SOYADI:	Prof. Dr. Hurrem Bodur
KURUMU:	SBÜ Ankara Şehir Hastanesi
TARİH:	11.06.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/01/2020-E.3321



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : 46418926-020
Konu : Dr. Orçun SOYSAL' ın Tez Konusu
Onayı Hk.

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Orçun SOYSAL' ın tez konusu ve tez danışmanı belirlenmiş olup tez konusu onay formu doldurularak ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU
SUAM Müdürü

EK:
Tez Konusu Onay Formu

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)	
Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Orçun SOYSAL
Uzmanlık Dalı:	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	24.03.2017
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	18.04.2022
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. İrfan ŞENCAN
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. İrfan ŞENCAN
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	
Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konmuş, birçok yaşlı, düşük, ko-morbiditesi olan hastalarda, kullanılan antibiyotiklere bağlı görülen yan etkilerin, antibiyotik Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) ile kıyaslanması	
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	
Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konmuş hastalarda yan etki görülme sıklığı nasıldır? Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konmuş hastalarda görülen yan etkiler, ilaç KÜB'ünde belirtilen sıklıkta mı görülüyor, yoksa yaş, ko-morbidite, polifarmasi, ilaç kullanım süreleri nedeni ile daha sık mı görülüyor?	
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	
Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konan hastaların büyük çoğunluğunu yaşlı, düşük, ko-morbiditeleri olan ve bunlar dolayısı ile birçok ilaç kullanmakta olan hastalar oluşturmaktadır. Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konan hastalarda görülen yan etkileri ve sıklığını belirlemek. Kullanılan antibiyotikler ve görülen yan etkiler dokümanite edilerek hastalarda görülebilecek yan etkilerin ön görülebilmesine katkıda bulunmak.	
3-Araştırma amacı (Objectives)	
Her hasta için uygun antibiyotik seçimi kritik önem taşımaktadır. Uygun tedavi sadece etken mikroorganizmaya etkili ilacı seçmek olmamalıdır. Aynı zamanda karşılaşılabilecek yan etkiler de ön görülmelidir. Araştırmamızda; serviste yatması gereken, hastalığı akut/ağır seyirli veya yaşlı, düşük, ko-morbiditeleri olan hastalarda karşılaşılabilecek yan etkilerin ön görülebilmesi, bu sayede mortalite, morbidite, hastanede yatış süresinin kısaltılması amaçlanmıştır.	

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

4-Hipotez (Hypothesis)
Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatış endikasyonu konan hastalardan yaşlı, düşük, ko-morbiditeleri olanlarda, antibiyotik kullanımına ilişkin görülen yan etkiler, ilaç KÜB'ünde belirtilen oranlardan daha siktir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)
Prospektif, Gözlemsel
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)
Dahil Etme Kriterleri: -1 Ocak 2019- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler - Türkiye Farmakovijilans Merkezi tarafından belirlenen ciddiye kriterlerine göre ciddi yan etkiler Hariç Tutma Kriterleri: -18 yaşından küçük hastalar - Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi dışında antibiyotik tedavisi alan yatan hastalar - Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yatıp antibiyotik tedavisi almayan hastalar -Türkiye Farmakovijilans Merkezi tarafından belirlenen ciddiye kriterlerine göre ciddi olmayan yan etkiler
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)
Araştırmanın birincil sonuç değişkeni: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yatış endikasyonu konan hastalarda antibiyotik tedavisi ile karşılaşılan yan etkilerin sıklığının, ilaçların KÜB'ü ile kıyaslanması. Araştırmanın ikincil sonuç değişkeni: Karşılaşılan yan etkilerin yaş, polifarmasi, ko-morbidite özelliklerine göre görülme sıklığının kıyaslanması
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)
Araştırma sorusu belirlendikten sonra oluşturulan hipoteze dayanarak tez konusu belirlendi. Bu konuya uygun literatür taraması yapıldı. Literatür ışığında tez başlığı ve amaçlar belirlendi. 1 Ocak 2019- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yatarak antibiyotik tedavisi alan hastalarda ilk doz antibiyotik tedavisinden taburculuğuna kadar takip edilecektir. Olası yan etkiler Naranjo Algoritmasına göre değerlendirilerek 5 puan üzeri (Probable) saptanan olgular kayıt altına alınacaktır. Kayıt altına alınırken hastanın demografik verileri, özgeçmiş bilgileri (ek hastalıkları, devamlı kullandığı ilaçlar), yatışında hastaya order edilen ilaçları, şüphelenilen antibiyotik bilgileri(ticari ismi, dozu, süresi) saptanan yan etkiye yönelik bilgiler(tutulmuş sistem, yan etki ciddiyeti, tedavi seçeneği) kaydedilecektir. Veriler kullanılan antibiyotiklerin KÜB ile kıyaslanacaktır. Ayrıca karşılaşılan tüm yan etkiler Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne de bildirilecektir.

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

10- Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	1 Ocak 2019- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisinde yatarak antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülen 250 yan etki görülmesi beklenmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Verilerin istatistiksel analizi, ikili karşılaştırmada bağımsız gruplarda T test, çoklu gruplarda ANOVA testi kullanılacaktır. Kategorik veri değerlendirmesinde Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılacaktır.
12- Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Araştırma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Antibiyotik, Yan etki, Advers etki

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dâhil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenepli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss $\geq$ 500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pair - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival) and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri

Ek-2: Tez Onam Formu (devamı)

yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Ek-3: Turnitin Raporu

ENFEKSİYON HASTALIKLARI SERVİSİNDE YATARAK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA GÖRÜLEN ADVERS OLAYLAR VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE İLACA AİT KISA ÜRÜN BİLGİSİ İLE KIYASLANMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 7	% 3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.gazi.edu.tr	% 1
2	dspace.balikesir.edu.tr	% 1
3	alexipharmacia.blogspot.com	% 1
4	www.titck.gov.tr	% 1
5	docplayer.biz.tr	<% 1
6	www.klimik.org.tr	<% 1
7	www.dunyamhastanesi.com	<% 1
8	cdn.ilacrehberi.com	<% 1

Ek-4: Etik Kurul Onayı

	T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
KARAR TARİHİ:14.06.2021 KARAR NO : 113/15		
Hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Prof.Dr. İrfan ŞENCAN sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Orçun SOYSAL' a ait “Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde Yatmakta Olan Hastalarda Görülen Antibiyotiklere Bağlı Yan Etkilerin, Antibiyotiklerin Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) ile Kıyaslanması” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		