



ABD’de İlaç Yan Etkisi Sebebiyle Çocuk Acil Servisine Başvuran Olgular, 2011-2015*

* Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutra KE, Shehab N, Sapiano MRP, Budnitz DS. US emergency department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015. J Pediatric Infect Dis Soc. 2018 Aug 23. doi: 10.1093/jpids/piy066

Emine Hafız Erdeniz¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Giriş: Antibiyotikler çocuklar için en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır; ancak pediatrik antibiyotik reçetelerinin en az üçte biri gereksizdir. Kısa süreli antibiyotik kullanımı ile oluşan yan etkiler hakkındaki ulusal veriler, gereksiz ilaç yazmayı ve uzun dönemde antibiyotik direnç gelişimini engellemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çocuklarda antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkileri sebebiyle acil servis (AS) ziyaret sıklığı ve oranları Ulusal Elektronik Yaralanma Sürveyans Sistemi-ilaç yan etki sürveyans verileri ve QuintilesIMS’den perakende eczane dağıtım verileri kullanılarak hesaplanmıştır (2011-2015).

Bulgular: 6542 adet sürveyans verileri sonucunda 2011-2015 yılları arasında 19 yaşından küçük çocuklarda antibiyotiklere bağlı yan etki ile yıllık ortalama 69.464 AS ziyareti (%95 güven aralığı, 53.488-85.441) saptanmıştır. Bu da sistemik ilaç kaynaklı yan etkilerin %46.2’sini oluşturmaktadır. Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile AS başvurularının beşte ikisi (%40.7) \leq 2 yaş çocuktu ve %86.1 oranında allerjik reaksiyon görüldü. Amoksisilin, 9 yaşından küçük çocuklar arasında en sık reçete edilen antibiyotik idi. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) haricindeki tüm antibiyotikler için antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi nedeniyle AS’a başvurular yaş arttıkça azaldığı tespit edildi. AS’a antibiyotik ilişkili yan etki nedeniyle başvurular 2 yaş altı çocuklarda en sık amoksisilin, 10-19 yaş arasında en sık TMP-SMZ nedeni olduğu tespit edildi.

Sonuç: Özellikle küçük çocuklarda antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkileri sebebiyle AS’a başvuru yaygın olarak görülmektedir. Antibiyotiklerin yan etkilerini belirlemek gereksiz yere yazılan antibiyotik reçetelerini azaltmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İlaç yan etkileri, antibiyotik direnci, antibiyotikler, allerjik reaksiyon, ilaç güvenliği.

Antibiyotikler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ndeki çocuklar için en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır. 2011 yılında 19 yaş altı her 1000 çocuk için 889 antibiyotik, neredeyse 74 milyon reçete yazıldığı tespit edildi. Antibiyotik kullanımının artmasıyla birlikte antibiyotik direnci gelişimi artmaktadır ve dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Ayrıca antibiyotiklerin ilaç direnci yanında hafif gastrointestinal rahatsızlıktan hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlara kadar değişen ağırlıkta yan etkileri mevcuttur. Bu sebeple ABD’deki çocuklarda ilaç yan etkileri AS başvurularının önemli bir nedenidir.

Antibiyotik direncini azaltmaya yönelik son çalışmalar öncelikle gereksiz yere antibiyotik reçete edilmesini azaltmaya odaklanmış ve ulusal klinik kılavuzlar buna göre güncellenmiştir. 2010-2011 ulusal verilere göre polikliniklerin en az %29’unda yazılan antibiyotik reçeteleri gereksizdi ve daha fazla oranda da antibiyotik seçimi, dozu veya süresi uygun değildi. Devam eden uygunsuz reçete yazılma nedeni olarak ebeveyn/bakıcı beklentisi, ebeveyn/hasta memnuniyeti için antibiyotik reçete edilmesi gibi faktörlere atfedildi. Antibiyotiklerin yan etkileri ile ilgili bilgiler antibiyotik tedavisinin yarar ve zarar oranını karşılaştırmak açısından klinisyenlere ve ebeveynlere/bakıcılara yardımcı olabilir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Emine Hafız Erdeniz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Erzurum-Türkiye

E-mail: dregemine5658@hotmail.com

Geliş Tarihi: 16.12.2018 Kabul Tarihi: 17.12.2018

Çocuklarda AS'a en sık hangi antibiyotik yan etkisi nedeniyle başvuru olduğunu tespit etmek, antibiyotik yan etkileri hakkında aileleri bilgilendirmek, gereksiz yere ilaç kullanımını önlemek amacıyla ulusal halk sağlığı surveyans verileri kullanıldı.

Yöntem

Veri kaynakları

Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkileri için verilerde Ulusal Elektronik Yararlanma Surveyans Sistemi-İlaç yan etki surveyans verileri (NEISSCADES) ve Hastalık Merkezlerinin Ortak İşbirliği Kontrol ve Önleme (CDC), ABD Tüketici Ürünü Güvenlik Komisyonu ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi ulusal verileri temel alındı.

NEISS-CADES verilerinin alındığı hastaneler en az 6 yataklıydı ve 24 saat açık acil servisi bulunuyordu. 2011'den 2015'e kadar NEISS-CADES'e katılan hastanelerin sayısı yıla bağlı olarak 55-62 arasında değişmekte idi.

Acildeki veri tabanı eğitimli katılımcı tarafından tarandı ve ilaç yan etkisi ile başvuranlar belirlendi. Sonra da demografik bilgiler, klinik tanı, tedavi ve takibi kaydedildi.

QuintilesIMS Ulusal Reçete Denetimi'nden perakende satılan oral antibiyotik reçetelerinin ulusal verileri alındı.

Tanımlar

2011-2015 tarihleri arasında çocuk acile başvuran 19 yaş ve altında sistemik antibiyotik (oral veya parenteral) başlanılan çocuklar çalışmaya dahil edildi. AS'a ilaç yan etkisi ile başvuran antibiyotik dışında sistemik tedavi alan olgular kontrol grubuna alındı.

İlaç yan etkileri; allerjik reaksiyonlar (immünolojik yanıtlar, Stevens-Johnson sendromu gibi şiddetli hipersensitivite reaksiyonları), yan etkiler (istenmeyen farmakolojik yan etkiler veya uygun dozda idiosinkratik etkiler), aşırı doza bağlı etkiler veya diğer etkiler (örneğin enjeksiyon bölgesinde gelişen reaksiyonlar) olarak sınıflandırıldı.

İlaç yan etkileri olayın ciddiyetine göre sınıflandırıldı. Örneğin; anjiyoödem ve hafif bulantısı olan bir olgu anjiyoödem olması sebebiyle orta-şiddetli allerjik reaksiyon olarak sınıflandırıldı.

Hastaneye yatışlar, yatılı hasta kabulleri, gözlem başvuruları ve diğer kurumlara nakledilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

≤ 10 yaşındaki bir çocuk erişkin gözetiminde ilaç almadıysa çalışma dışı bırakıldı.

Yetersiz ilaç alanlar, tedaviye uyumsuz olgular, madde kötü kullanımı olanlar, kasıtlı kendine zarar verme, mesleki maruz

kalma ve AS'ta alınan tedaviden kaynaklanan ilaç yan etkileri çalışmaya dahil edilmedi.

Yolda veya acilde meydana gelen ölümler de dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Ulusal değerlerin hesaplanması için NEISS-CADES hastanelerinin AS'dan toplanan olgulara bağlı değer verildi. Bağlı değerler, seçimlerin ters olasılıkları temelinde her bir olguya atandı, cevapsızlığa göre düzeltildi ve yıllık AS başvurularındaki değişime göre sonradan tabakalandı. AS başvuruları için ulusal değerler ve bunlara ait %95 güvenirlilik aralığı (CIs), örneklem büyüklüğü ve modeli SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina)'te SURVEYMEANS işlemi kullanılarak hesaplandı. Beş yıllık değerlerin beşe bölünmesiyle yıllık ulusal değerler elde edildi. Değerler 20'nin altındaysa ya da toplam değerler 120'nin altındaysa istatistiksel olarak güvenilir bulunmadı ve gösterilmedi. Varyasyon katsayısı > %30 olan değerler istatistiksel olarak güvenilir olmayabilir olarak not edildi. Popülasyon bazında oranlar, US Census Bureau'nun bridged-race popülasyon değerleri tarafından, acil servis başvuru değerlerinin (NEISS-CADES'teki) her yaş grubuna göre ayrılmasıyla hesaplandı. Popülasyon değerleri örnekleme hatasından bağımsız olarak kabul edildi.

Ayaktan oral antibiyotik kullanımı ilişkili ilaç yan etkileri için AS başvuru oranlarını ve zarar, istenmeyen durum için gerekli sayıyı (NNT) hesaplamak için (QuintilesIMS NPA'deki) yazılan oral antibiyotik reçete verileri kullanıldı. Spesifik ilaçlar ve hasta yaş gruplarına göre de oranlar değerlendirildi. AS başvurularıyla ilgili %95 güven aralığı hesaplandı. Örneklem büyüklüğünün fazla olması nedeniyle (yaklaşık yılda 3.5 milyar reçete) QuintilesIMS değerleri varyansı ihmal edilebilir kabul edildi.

Sonuçlar

6542 surveyans verisi sonucunda 2011'den 2015'e kadar ABD'de antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile yılda 69.464 (%95 CI, 53 488-85 441) ≤19 yaş çocuk AS'a başvurmuş (Tablo 1).

Antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile başvuranların sayısı tüm yan etki ile başvuranların %46.2'si (%95 CI, %43.2-%49.1)

Antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile başvuranların %53.7'si kızdı ve olguların %3'ü hastaneye yatırıldı.

İki yaş ve altında antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile başvuranların oranı %40. [%95 CI, %38.5-%42.8] iken bu oran diğer ilaçlar ile %19.7 [%95 CI, %16.1-%23.] idi. Antibiyotik sonrası %86.1 [%95 CI, %82.3-%89.8] allerjik reaksiyon görülürken kontrol grubunda bu oran %25 [%95 CI, %22.8-%28.5] saptandı.

Genel popülasyona bakıldığında antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile başvuranların daha küçük yaşta çocuklar olduğu görüldü. ≤ 2 yaş çocuklarda 10-19 yaş arası çocuklar ile kıyas-

Tablo 1. 2011-2015 yılları arasında 19 yaş ve altında ABD'de ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları

Olgu ve özellikleri	Sistemik antibiyotiğe bağlı yan etki sonrasında acil başvurular			Diğer ilaçlara bağlı yan etkiler		
	Olgu sayısı	Yıllık ulusal tahmin Sayı	% (95% CI)	Olgu sayısı	Yıllık ulusal tahmin Sayı	% (95% CI)
Yaş						
< 1-2 yaş	2870	28.240	40.7 (38.5-42.8)	1637	15.959	19.7 (16.1-23.3)
3-4 yaş	743	7118	10.2 (8.9-11.6)	889	7101	8.8 (7.8-9.7)
5-9 yaş	1187	12.356	17.8 (16.0-19.5)	1535	12.662	15.6 (14.0-17.2)
10-19 yaş	1742	21.751	31.3 (29.2-33.4)	4476	45.329	55.9 (51.6-60.3)
Cinsiyet						
Kız	3411	37.292	53.7 (52.0-55.4)	4303	42.139	52.0 (50.2-53.8)
Erkek	3131	32.172	46.3 (44.6-48.0)	4234	38.911	48.0 (46.2-49.8)
İlaç yan etki tipi						
Allerjik reaksiyon	5763	59.776	86.1 (82.3-89.8)	1769	20.797	25.7 (22.8-28.5)
Yan etki	693	8798	12.7 (9.0-16.4)	3176	23.269	28.7 (24.1-33.3)
Yüksek doz etkisi	37	373	0.5 (0.3-0.8)	1793	17.510	21.6 (19.2-24.0)
Diğer	49	517	0.7 (0.4-1.1)	1799	19.473	24.0 (20.0-28.0)
Belgelenen ilaç hatası						
Evet	63	651	0.9 (0.5-1.3)	1434	13.896	17.1 (14.4-19.9)
Hayır	6479	68.813	99.1 (98.7-99.5)	7103	67.154	82.9 (80.1-85.6)
Dahil edilen ilaçların sayısı						
1	6156	65.526	94.3 (93.3-95.3)	7393	72.609	89.6 (87.9-91.3)
> 2	386	3938	5.7 (4.7-6.7)	1144	8440	10.4 (8.7-12.1)
Sonuç						
Gözlem için kabul edildi, transfer edildi veya yatırıldı	265	2056	3.0 (2.1-3.8)	1728	8466	10.4 (6.1-14.8)
Tedavi edildi, gönderildi, önerilerde bulunuldu	6277	67.408	97.0 (96.2-97.9)	6808	72.580	89.5 (85.2-93.9)
Genel Toplam	6542	69.464	100.0	8537	81.050	100.0

landığında antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi dört kat daha fazla bulundu (23.8 [%95 CI, 17.8-29.8] kıyasla 5.2 [%95 CI, 4.0-6.4]) sırasıyla 10.000 kişi başı AS ziyareti hesaplandı).

Olguların tahmini olarak %95.9'unda (%95 CI, %95.0-96.7) tek bir oral antibiyotiğe bağlı yan etki görülürken ancak %2.2'sinde farklı gruplardan iki antibiyotik ile yan etki görüldü (Tablo 2).

Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk AS başvuru sebeplerinin ancak %1.9'u parenteral bir antibiyotikti. Oral penisilinler tek başına ortalama 38.680 (%95 CI, 30.311-47.048) çocuğun yıllık AS başvuru nedenidir ve bu tüm antibiyotik ile ilişkili yan etkilerin % 55.7'sini oluşturmaktadır. Diğer sık yan etki görülen antibiyotikler oral sefalosporinler (%11.9) ve sülfonamidler (%11.1) idi.

Perakende eczanelerden reçete verileri açıklandıktan sonra oral sülfonamidler ve klindamisin kullanımının sık AS ziyareti ile ilişkili olduğu görüldü (10.000'de 18.0 ve 16.6 AS ziyaretleri).

Hafif allerjik reaksiyon (örn. döküntü, kaşıntı) en yaygın görülen antibiyotik ilişkili yan etkiydi.

Sıklıkla kinolonlar %51.4 [%95 CI, %36.1-%66.7]) , penisilin içeren ilaçlar (%81.0 [%95 CI, %77.0-%84.9]) ve sülfonamid (%80.9 [%95] CI, %76.7-%85.1]) grubu sorumluydu (Tamamlayıcı Tablo).

Zararlı doz, tahmini AS ziyaretlerinin sayısının, dağıtılan reçete sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

Orta-şiddetli allerjik reaksiyon (örn. anafilaksi, anjiyödem) kinolon grubunda %30.0 (%95 CI, %16.9-%43.1) oranında ve tetrasiklin ile %19.8 (%95 CI, %11.2-%28.3'ü) dokümanete edildi.

Hafif allerjik reaksiyon için belirlenen en düşük doz oral sülfonamidler ve klindamisin için hesaplandı.

Antibiyotik sonrası ilaç yan etkisi ile AS'a başvuran çocukların şikayetleri benzer olmasına rağmen yaşları arasında fark vardı (Tablo 3).

Tablo 2. 2011-2015 yılları arasında 19 yaş ve altında ABD'de antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları, ilaçlar antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları

Antibiyotikler	Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları			
	Yıllık ulusal tahmin			
	Olgu sayısı	N Sayı	% (95% CI)	10.000 reçete başına oran (95% CI)'
Oral antibiyotikler	6406	68.118	98.1 (97.4-98.7)	NA
Penisilinler	3904	38.680	55.7 (53.3-58.1)	12.1 (9.5-14.8)
Sefalosporinler	733	8260	11.9 (10.2-13.6)	6.8 (4.6-9.0)
Sülfonamidler	623	7707	11.1 (9.0-13.2)	18.0 (13.3-22.7)
Makrolidler	378	5249	7.6 (6.4-8.7)	3.9 (2.8-5.0)
Linkomisinler (klindamisin)	186	1820	2.6 (2.2-3.1)	16.6 (12.2-21.1)
Tetrasiklinler	136	1524	2.2 (1.6-2.8)	3.9 (2.3-5.4)
Kinolonlar	67	971	1.4 (0.9-1.9)	13.2 (8.0-18.4)
Diğer veya belirlenmemiş antibiyotikler	220	2390	3.4 (2.7-4.2)	NA
Farklı sınıflardan 2 antibiyotik	159	1518	2.2 (1.7-2.7)	NA
Enjektabl antibiyotikler	136	1346	1.9 (1.3-2.6)	NA
Genel toplam	6542	69.464	100.0	NA

Tamamlayıcı Tablo. 2011-2015 yılları arasında 19 yaş ve altında ABD'de antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları, ilaçlar ve yan etkileri

Yan etkiler	Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları			
	Yıllık ulusal tahmin			
	Olgu sayısı	Sayı	% (95% güven aralığı)	Zararlı doz
Penisilinler				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	457	3678	9.5 (7.2-11.8)	8658
Hafif allerjik reaksiyonlar	3173	31.497	81.4 (77.4-85.5)	1011
Gastrointestinal rahatsızlık	220	2879	7.4 (4.5-10.4)	11.063
Diğer etkiler	54	625	1.6 (1.1-2.2)	50.928
Sefalosporinler				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	134	1295	15.7 (11.0-20.4)	9368
Hafif allerjik reaksiyonlar	475	5549	67.2 (59.3-75.0)	2186
Gastrointestinal rahatsızlık	106	1176 ^d	14.2 (8.4-20.1)	10.313
Sülfonamidler				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	92	979	12.7 (9.0-16.4)	4381
Hafif allerjik reaksiyonlar	501	6233	80.9 (76.7-85.1)	688
Gastrointestinal rahatsızlık	25	399	5.2 (3.2-7.2)	10.741
Makrolidler				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	64	730	13.9 (9.2-18.6)	18.372
Hafif allerjik reaksiyonlar	246	3462	66.0 (59.2-72.7)	3874
Gastrointestinal rahatsızlık	59	952 ^d	18.1 (10.6-25.7)	14.091
Linkomisinler (klindamisin)				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	26	273	15.0 (6.8-23.2)	4016
Hafif allerjik reaksiyonlar	136	1279	70.3 (59.8-80.7)	856
Tetrasiklinler				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	24	297	19.5 (11.0-28.0)	13.167
Hafif allerjik reaksiyonlar	60	807	52.9 (41.8-64.1)	4852
Gastrointestinal rahatsızlık	34	261 ^d	17.1 (6.5-27.7) ^d	15.027
Kinolonlar				
Orta-ağır allerjik reaksiyonlar	20	291	30.0 (16.9-43.1)	2525
Hafif allerjik reaksiyonlar	33	499	51.4 (36.1-66.7)	1474

Antibiyotik ilişkili yan etki nedeniyle AS'a en sık başvuru 9 yaş ve altı çocuklarda en sık amoksisilin nedenli idi ve oranı yaşla birlikte azalmaktaydı (≤ 2 yaş, %67.6; 3-4 yıl, %54.5; 5-9 yıl, %44.7). Daha büyük yaştaki çocuklarda ise çeşitli antibiyotikler antibiyotik ilişkili yan etki nedeniyle AS'a başvurularından sorumluydu. ≤ 2 yaşında, antibiyotik ilişkili ASbaşvurularından %83.2 (%95 CI, %80.9-%85.5) en sık sorumlu olan üç antibiyotik (amoksisilin, %67.6; amoksisilin/klavulanat, %8.5; sefdinir, %7.6), iken 10-19 yaş arası çocuklar için en

sık rastlanan üç antibiyotik kombinasyonu AS ziyaretlerinin %55.0'inde (%95 CI, %50.5-%59.6) (TMP-SMZ, %24.3; amoksisilin %20.8; ve azitromisin, %10.5) idi.

Yaş arttıkça ilaç yan etki oranının TMP-SMZ dışında diğer antibiyotiklerde azaldığı görülmektedir (Şekil 1).

Amoksisilin, antibiyotikler içinde antibiyotik ilişkili yan etki nedeniyle en yüksek AS başvuru sayısına sahipti ve ≤ 2 yaş çocuklar arasında 10.000 reçetede 29.9 AS'ta yazılan reçete idi, 3-4

Tablo 3. 2011-2015 yılları arasında 19 yaş ve altında ABD'de antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları, yaş grupları

Her yaş grubu için en çok kullanılan antibiyotik (yıllık tahmini)	Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile çocuk acil servis başvuruları			
	Yıllık ulusal tahmin			
	Olgu sayısı	Sayı	% (95% CI)	Zararlı doz
< 1-2 yaş (27.871)				
Amoksisilin	1977	18 835	67.6 (63.6-71.5)	334
Amoksisilin-klavulanat	275	2357	8.5 (6.8-10.1)	723
Sefdinir	228	2117	7.6 (5.3-9.9)	851
Azitromisin	102	1418	5.1 (3.9-6.3)	1458
Sefaleksis	74	1000	3.6 (2.2-5.0)	566
TMP-SMZ	87	821	2.9 (1.4-4.5)	836 ^c
3-4 yaş (7067)				
Amoksisilin	430	3852	54.5 (49.5-59.5)	958
Amoksisilin-klavulanat	71	707	10.0 (6.2-13.8)	1474
Sefdinir	63	562	7.9 (4.5-11.3)	1873
Azitromisin	44	544	7.7 (5.1-10.3)	3126
TMP-SMZ	46	486	6.9 (3.9-9.8)	1039
Sefaleksis	29	264	3.7 (2.1-5.4)	1870
5-9 yaş (11.931)				
Amoksisilin	566	5330	44.7 (39.9-49.5)	1331
TMP-SMZ	155	1768	14.8 (10.6-19.1)	539
Azitromisin	94	1024	8.6 (6.1-11.0)	3364
Amoksisilin-klavulanat	82	876	7.3 (5.1-9.6)	2075
Sefdinir	83	793	6.6 (4.3-9.0)	2033
Sefaleksis	59	624	5.2 (3.5-7.0)	1929
Penisilin	26	371	3.1 (1.6-4.6)	707
Klindamisin	35	335	2.8 (1.4-4.2)	646
10-19 yaş (21.249)				
TMP-SMZ	384	5167	24.3 (20.3-28.4)	413
Amoksisilin	366	4414	20.8 (18.3-23.3)	1469
Azitromisin	153	2225	10.5 (8.0-13.0)	2529
Sefaleksis	127	1711	8.1 (5.9-10.2)	1326
Amoksisilin-klavulanat	112	1419	6.7 (5.3-8.1)	1720
Klindamisin	126	1304	6.1 (4.9-7.4)	509
Doksisisiklin	78	845	4.0 (2.5-5.4)	2344
Siprofloksasin	52	773	3.6 (2.2-5.1)	700
Minosiklin	58	686	3.2 (2.1-4.3)	2628
Penisilin	48	655	3.1 (2.1-4.1)	1114
Sefdinir	55	601	2.8 (1.4-4.2)	2017
Metrodinazol	40	458	2.2 (1.2-3.1)	1082

TMP-SMZ: Trimetoprim-Sülfametoksazol.

yaş arası çocuklar arasında 10.000 reçetede 10.4, 10-19 yaş arası çocuklar arasında 10.000 reçetede 6.8 oranında AS'ta reçete edildiği görülürken TMP-SMZ ise 10-19 yaş arası 10.000 reçetede 24.2 ve klindamisin 10.000 reçetede 19.6 AS'ta reçete edildiği izlendi.

Tartışma

Antibiyotiğe bağlı ilaç yan etkisi ile ABD'de her yıl yaklaşık 70.000 tahmini AS başvurusu olmaktadır. Çocuk hastalarda ayaktan ilaç temini ilaç güvenliğinin odak noktası olmalıdır.

Antibiyotikler, ilaç yan etkisi ile yapılan tüm AS başvurularının yaklaşık yarısıdır. Özellikle iki yaş ve altında üçte ikisinden sorumludur.

Her yaş çocuk için sistemik ilaca ait yan etkilerin bilinmesi gereksiz antibiyotik yazılmasını azaltabilir.

Klinisyenlerin ve ebeveynlerin/bakıcıların gereksiz yere antibiyotik kullanmalarını azaltmalarına yardımcı olabilir.

Antibiyotik yan etkileri nedeniyle en sık AS başvuru nedeni %86 oranla allerjik reaksiyonlar idi.

Küçük çocuklar büyük çocuklara göre antibiyotik allerjisine daha duyarlı olabilirler. Bu tür reaksiyonlar küçük yaşta kayıt altına alındığından ileride tekrarlanmayacaktır. Ebeveynler/bakıcılar küçük çocuklara daha hassas davrandıkları için de küçük çocuklarda daha yüksek oranda allerjik reaksiyon bildirilmiş olabilir.

Pediyatrik antibiyotik reçete edilmesi son yıllarda azalmıştır ve gereksiz yere antibiyotik kullanımını azaltmak için çabalar devam etmektedir.

2010-2011 yıllarında ayaktan antibiyotik reçetelerinin yaklaşık %29'u gereksiz kabul edildi (viral enfeksiyonlar gibi).

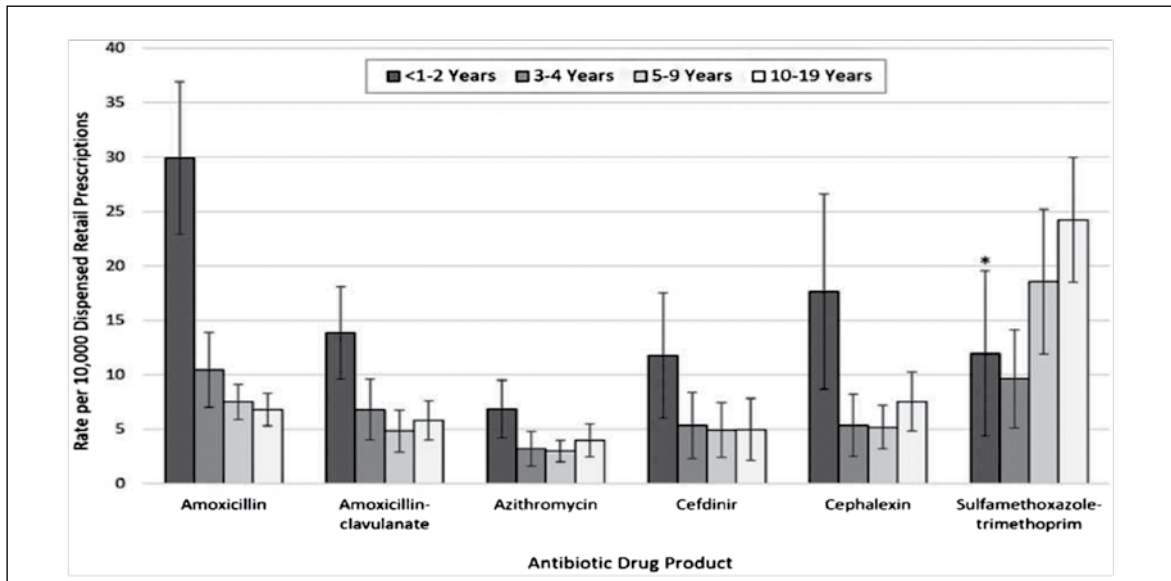
Birçok antibiyotik reçetesi de uygun olarak yazılmıştır ve antibiyotiklerden kaynaklanan istenmeyen ilaç olaylarını engellemez.

Bu yüzden gereksiz antibiyotik reçeteleme en aza indirilerek akut antibiyotik ile ilgili zararların yükünü azaltmak mümkün olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, çocuklarını akut solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle doktora götürdüklerinde ebeveynlerin %78'i ilaç yan etkisi ile ilgili herhangi bir konuşma hatırlamadılar.

Örneğin, her yıl, ≤ 2 yaş 400 çocuktan birinin antibiyotik yan etkisi ile AS'a başvurduğunun bilinmesi klinisyenlere de antibiyotiklerin çocuk hastalar üzerindeki etkilerini hatırlatmaya yardımcı olabilir.

Klinik kararda destek için ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri'nin önerileri "Ayaktan antibiyotik kullanımının temelleri" ile antibiyotiklerin riskleri hakkında hastaya özel bilgiler vermektedir. Bu da ebeveynlerin/bakıcıların ilaç talebinin azaltılmasına yardımcı olabilir veya antibiyotiklere olan fazla beklentiler azaltılabilir.



Şekil 1. Hastaların yaşına göre 19 yaşın altındaki çocuklarda en yaygın görülen oral antibiyotiklerden kaynaklanan yan etkiler için acil servis ziyaret oranları - Amerika Birleşik Devletleri, 2011-2015. Antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkileri için acil servis ziyaretlerinin verileri Ulusal Elektronik Yaralanma Gözetleme Sistemi-Kooperatifi Olumsuz Uyuşturucu Olay Gözetimi projesi (2011-2015); Perakende eczanelerden alınan reçete verileri, Quintiles-MS'den (2011-2015) Ulusal Reçete Denetimine dayanmaktadır.

Klinisyenler ebeveyn/bakıcı beklentilerini karşılamak ve endişelerini gidermek için gereksiz antibiyotik yazmaktadır.

Bir çalışmada, küçük çocuklarında ciddi antibiyotik sonrası yan etki gelişen annelerinin antibiyotik reçete edilirken ilaç yan etkileri ile ilgili bu bilgileri almak istedikleri belirlendi.

Ebeveynler/bakıcılar antibiyotik tedavisinin riskleri ve yararları konusunda bilgilendirilerek tedavi stratejilerinde karar vermeleri sağlanılarak ebeveyn/bakıcı kaygısı azaltılabilir ve hekimin gereksiz antibiyotik yazması engellenmiş olur. Ayrıca CDC'nin "Antibiyotiklerden uzak: Akıllı kullanım, en iyi bakım" gibi programlardan destek sağlanmalıdır.

Bu halk sağlığı sürveyans verilerinin kullanıldığı çalışmanın sınırlamaları öncelikle sadece AS'a antibiyotik yan etkisi nedeniyle başvuran hastaların alınarak, poliklinikte tedavi edilenler, ölümlerle sonuçlanan yan etkiler ve hiç sağlık merkezine başvurmadan tedavisisiz olarak geçirilen yan etkilerin kayıt edilmemesidir.

1995-2005 yılları arasındaki ulusal sürveyans verilerinin analizi sonucunda ilaç yan etkisi ile diğer klinikleri ziyaret eden hasta sayısı AS'dan iki kat fazlaydı.

Yeni bir kohort çalışmasında, antibiyotik reçete edilen çocukların %3-%4'ünde doktor tarafından bir yan etki tespit edilmiş ve %25'i ile %36'sının ebeveyni bir yan etki bildirmişti.

İkinci olarak, teşhis edilmeye daha az eğilimli olan ilaç yan etkileri de (örn. *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi) çalışmaya dahil değildi.

Üçüncü olarak, hangi antibiyotik reçetelerinin uygun endikasyon, doz ve sürede olduğunu değerlendirmek mümkün değildi. Ancak, pediatrik antibiyotik reçeteleri %29'unun gereksiz olduğu hesaplanmıştı. Bunun sonucunda gereksiz antibiyotik reçeteleri yazılmasaydı bu ilaç yan etkilerinin bir kısmı önlenebilirdi.

Dördüncü olarak, tanılar AS'da konuldu. Buradaki öncelik hızlı hasta yönetimi ve semptomatik tedavi olduğu için viral döküntülü hastalıklar yanlışlıkla allerjik döküntü tanısı almış olabilir. Ayrıca, bazı allerjik yan etki olarak kategorize edilen semptom ve bulgular ileri tetkik sonucundan immün aracılı çıkmayabilir.

İlaç allerjilerinin belgelenmesi tekrarının önlemek için önemlidir; ancak yanlış ilaç allerjisi tanıları uygunsuz reçetelere yol açar (örn. geniş spektrumlu ajanların aşırı kullanımı gibi).

Son olarak QuintilesIMS'ten sadece perakende eczane verileri analize dahil edilmiştir. Daha az yaygın olmasına rağmen, antibiyotikler diğer kanallardan (örn. posta siparişi, diğer özel eczaneler) elde edilebilir.

Sonuç

ABD'de antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile yılda yaklaşık 70.000 çocuk AS'a başvurmaktadır.

Gereksiz antibiyotik reçetelerinin en aza indirilmesi ile hastalarda akut gelişen önemli yan etkiler engellenebilir ve toplumda antibiyotik direncinin gelişmesi azaltılabilir.

Ayrıca antibiyotik risklerini bilmek klinisyenlere ve ebeveynler/bakıcılara antibiyotiklerin risklerini ve faydalarını tartmaya yardımcı olmak için ek bilgi sağlayabilir.

Gereksiz antibiyotik kullanımını önleme çalışmaları, özellikle antibiyotiklere bağlı ilaç yan etkisi ile AS başvuru oranı yüksek pediatrik hastaları hedef almalıdır.