



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SEFTRİAKSON ETKEN MADDESİNİ İÇEREN PEDIATRİK
REÇETELERDEKİ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

FERHAT YÜNLİ

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL-2020

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Ferhat YÜNLİ
Tez Başlığı : Seftriakson Etken Maddesini İçeren Pediyatrik Reçetelerdeki İlaç Etkileşimleri
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüsü
Sınav Tarihi : 06/01/2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Çağlar MACİT

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Dr.Öğr.Üyesi Nilay AKSOY

Altınbaş Üniversitesi

Prof.Dr. Barkın BERK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07./01./2020 tarih ve 2020./01.....-08.... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışının olmadığını beyan ederim.

Ferhat YÜNLİ



TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans eğitiminin boyunca, her konuda bize destek olan ana bilim dalı başkanımız Prof.Dr. Barkın Berk'e, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Çağlar Macit'e ve istatistik konusunda desteklerini esirgemeyen sevgili sınıf arkadaşım dostum Uzm. Ecz. İsa Badur'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Antibiyotikler.....	6
4.1.1. Antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	7
4.1.2. Sefalosporinler	15
4.1.3. Seftriakson kullanımı ve etkileşimler:	17
4.2. Reçeteli İlaç Kullanım Hataları	18
5. MATERYAL VE METOT	21
6. BULGULAR	24
6.1. Tanımlayıcı İstatistikler.....	24
6.1.1. Nominal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri	25
6.1.2. Nümerik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri	29
6.2. Çıkarımsal İstatistikler	34
6.2.1. Cinsiyete göre çıkarımsal istatistikler	34
6.2.2. Hastalık teşhisine göre çıkarımsal istatistikler	35

6.2.3.	Reçeteleyen doktora göre çıkarımsal istatistikler	38
6.2.4.	Reçete gününe göre çıkarımsal istatistikler	40
6.2.5.	Korelasyon analizi.....	43
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
8.	KAYNAKLAR.....	66
9.	ETİK KURUL ONAYI.....	77
10.	ÖZGEÇMİŞ.....	81

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCP	: American College of Clinical Pharmacy
AİK	: Akılcı İlaç Kullanımı
AİO	: Advers İlaç Olayları
ASPH	: American Society of Health-System Pharmacists
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
SB	: Sağlık Bakanlığı
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TEB	: Türk Eczacılar Birliği
WHO	: World Health Organisation

TABLolar LİSTESİ

Tablo 6.1. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Normal Dağılım Testi.....	24
Tablo 6.2 Nominal Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri	25
Tablo 6.3 Çocuk Hastanın Cinsiyeti	25
Tablo 6.4 Reçeteleyen Doktor (Pediatrist)	26
Tablo 6.5 Reçeteleme Günü.....	27
Tablo 6.6 Reçete Teşhisi	28
Tablo 6.7 Nümerik Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	29
Tablo 6.8 ReçetedeKi Kutu Miktarı (Seftriakson).....	30
Tablo 6.9 Günlük Toplam Seftriakson Dozu (mg/gün)	31
Tablo 6.10 Tek Seferlik Seftriakson Dozu (mg/defa)	32
Tablo 6.11 Polifarmasi	33
Tablo 6.12 Cinsiyete Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları.....	34
Tablo 6.13 Reçete Teşhisine Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları	35
Tablo 6.14 Reçete Teşhisine Göre Nümerik Verilerin Ortalama Sıralamaları.....	36
Tablo 6.15 Reçete Teşhisine Göre Fark Saptanan Parametrenin İstatistikleri	37
Tablo 6.16 Independent Samples Test	38
Tablo 6.17 Reçeteyen Doktora Göre Nümerik Verilerin En Fazla Reçeteleme Yapan İki Doktor Arasındaki Farkı.....	38
Tablo 6.18 Reçeteleyen Doktora Göre Nümerik Verilerin Ortalama Sıralamaları....	39
Tablo 6.19 Reçeteleyen Doktora Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları	39
Tablo 6.20 Reçeteleme Gününe Göre Çalışmanın Kruskal-Wallis Fark Analizi	41
Tablo 6.21 Pazartesi ve Çarşamba Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi	41
Tablo 6.22 Salı ve Cumartesi Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi.....	42
Tablo 6.23 Çarşamba ve Cuma Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi.....	42
Tablo 6.24 Çalışmanın Seftriakson Haricindeki Etkileşim Gruplar Tablosu	42
Tablo 6.25 Çalışmanın Genel Korelasyon Analizi (Spearman).....	46
Tablo 6.26 Çalışmanın Nominal Verilerinin Korelasyon Tablosu (Spearman)	48
Tablo 6.27 Çalışmanın Nümerik Verilerinin Korelasyon Tablosu (Pearson)	49
Tablo 7.1 Seftriaksondan Başka Diğer Etkileşimlerin Doktora Göre Fark Analizi... 52	

Tablo 7.2 Seftriaksondan Başka Diğer Etkileşimlerin Teşhise Göre Fark Analizi ...	53
Tablo 7.3 Çalışmamızın Aylara Göre Seftriakson Reçetesi ve Kutu sayısı Trendi ...	53
Tablo 7.4 Çalışmamızın Yıllara Göre Seftriakson Reçetesi ve Kutu sayısı Trendi...	54
Tablo 7.5 Sıklıklarına Göre Seftriaksonla Beraber Reçetelenen Diğer İlaçlar.....	58
Tablo 7.6 İlaç Etkileşiminin Risk Faktörleri	60
Tablo 7.7 Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi Önerilen Aşı Takvimi	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 6.1 Çocuk Hastanın Cinsiyeti	26
Şekil 6.2 Reçeteleyen Doktor (Pediatrist)	27
Şekil 6.3 Reçeteleme Günü	28
Şekil 6.4 Reçete Teşhisi	29
Şekil 6.5 Hasta Yaşı Histogram Grafiği.....	30
Şekil 6.6 Reçetede Ki Kutu Miktarı Histogram Grafiği	31
Şekil 6.7 Günlük Toplam Seftriakson Dozu Histogram Grafiği	32
Şekil 6.8 Tek Seferlik Seftriakson Dozu Histogram Grafiği.....	33
Şekil 6.9 Polifarmasi Histogram Grafiği.....	34
Şekil 6.10 Reçete Teşhisine Göre Ortalama Hasta Yaşları	37
Şekil 6.11 Reçeteleme Gününe Göre Hastanın Ortalama Yaşı	40
Şekil 6.12 Reçeteleme Gününün Hastanın Cinsiyetine Göre Dağılımı	45
Şekil 7.1 Kişi Başına Düşen Ortalama Seftriakson Harici İlaç Etkileşimi	56
Şekil 7.2 Toplam Etkileşim ile Hasta Yaşının Cinsiyete Göre Saçılma Grafiği .	57
Şekil 7.3 Hastanın Cinsiyetine Göre Reçete Teşhisi	62
Şekil 7.4 Seftriakson Reçetlerinin Doktora Göre Göre Reçete Teşhisi	63

1. ÖZET

SEFTRİAKSON ETKEN MADDESİ REÇETELENMİŞ PEDIATRİK HASTALARDA SEFTRİAKSONUN REÇETEDEKİ DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antibiyotik kullanımını son yıllarda artmış ve WHO ile SB bu konuda ciddi eylem planlarını hayata geçirmiştir. Çalışmamızda seftriakson etken maddesi reçetelenmiş pediatrik hastalarda ilaç etkileşimlerinin tespiti amaçlanmıştır. Bunun için 2019 yılı ocak ayında ülkemizdeki en fazla antibiyotik reçetelenen illerinden birinin bir eczanesindeki seftriakson reçeteleri retrospektif kesitsel olarak incelenmiştir. İstatistik analizler için SPSS 26 paket programı kullanılmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Ülkemizdeki pediyatrik aşılama takvimleri dikkate alınarak seftriaksonun reçetelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Seftriaksonla beraber en fazla reçetelenen ilk 5 ilaç: metilprednisolon, salbutamol, ibuprofen, klorfeniramin, klaritromisin olarak saptanmış olup yarısından fazla şekilde (%55,3) reçetelenmiştir. Seftriakson reçetesinde bulunan diğer ilaçlar arasında birçok etkileşim saptanmıştır. Etkileşimin yaş ile pozitif anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Bir başka ifade ile 0 aydan 120 aya doğru artan yaş ile etkileşimin de arttığı saptanmıştır. Seftriakson reçetesindeki diğer ilaçların kişi başı ciddi etkileşim ortalamasının 0,42; izlenmesi gerekli etkileşimin 1,12; minör etkileşimin ise 0,45 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla eczacıların, çalışmamızda belirttiğimiz ilkeler doğrultusunda özellikle polifarmasisi olan reçetelere ekstra mesai ayırmaları gerektiği düşünülmektedir. Seftriaksonun ile ilgili birçok ilaç kullanım hatası risk faktörlerinin olduğu saptanmıştır. Elektronik etkileşim programlarının klinik literatürün gerisinde kaldığı ve yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Reçetelerin eczacı-klinik eczacı profesyonelleri tarafından güncel literatür doğrultusunda incelenerek ilaç etkileşimleri ve diğer ilaç kullanım hatalarına karşı reçeteleyen hekimler, diğer yardımcı sağlık çalışanları ve hasta-hasta yakınları bilgilendirilerek uyarılmalıdır

Anahtar Sözcükler: ilaç etkileşimleri, klinik eczacı, reçete hataları, serbest eczane, seftriakson

2. ABSTRACT

EVALUATION OF CEFTRIAZONE DRUG INTERACTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS

Antibiotic administration has increased recently and WHO and Ministry of health organized serious action plans. We aimed to evaluate drug interaction of ceftriaxon with other drugs in pediatric patient prescriptions. Therefore; ceftriaxon prescriptions of a pharmacy in January 2019 of one of the mostly antibiotic prescribed city was evaluated retrospectively, cross-sectionally. SPSS 26 packet programme was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. It is thought that ceftriaxon has to be prescribed if it is needed when we take into consideration the vaccination calendar of our country. The mostly prescribed drugs together with ceftriaxon were; methylprednisolon, salbutamol, ibuprophen, chlorphenyramine, clarithromycin (55.3%). Many types of drug interaction have been found between drugs that are prescribed together with ceftriaxon. The interaction was found to be significant positively with age. In other words; it is found that the interaction increases from month 0 towards month 120. It is found that the mean serious interaction per person is 0.42, the interaction must be followed up is 1.12, minor interaction is 0.45. It is thought that pharmacists should spend extra effort on prescriptions that include polypharmacy. It is found that there are many administration errors of ceftriaxon as risk factors. It is seen that electronical programmes are far behind clinical literature and are not enough. The prescriptions should be evaluated by clinical pharmacists according to update literature in the terms of drug interaction and administration errors and the physicians should be informed.

Key Words: clinical pharmacist, community pharmacy, drug interactions, medication errors, ceftriazone

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Araştırmanın amacı/gerekçesi: Antibiyotik kullanımı son yıllarda artmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu konuda ciddi eylem planı uygulamıştır. Bu plana T.C. Sağlık Bakanlığı da uyum sağlayarak ülkemizde de akılcı ilaç ve antibiyotik kullanımı üzerine halkın bilgilenmesi açısından seminerler ve eğitimler düzenlemiştir. Antibiyotiklerin en sık reçetelenen gruplarından biri de özellikle, pediatrik hastalarda sefalosporin grubudur. Bu grubun en sık reçete edilen üyesi ise seftriakson etkin maddesidir. Çalışmanın amacı, çok yoğun kullanılan seftriaksonun reçetede diğer ilaçlar ile etkileşiminin değerlendirilmesidir.

Günümüzde serbest eczanelerde elektronik reçeteler daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de klinik eczacılık giderek yaygınlaşmaktadır. Antibiyotiklerin yanlış kullanılması ile ilgili olarak ülkemiz Dünya Sağlık Örgütü'ne göre en kötü ülkeler arasına girmiştir. Klinik eczacılık ilkelerinin serbest eczanelerden halka reçetelenen antibiyotiklerin kullanılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir. Ancak ülkemizde eczacıların hekimlerin reçetelerine müdahale etme yetkilerinin olmaması başka bir ifade ile çok kısıtlı olması ve hekimin direnci nedeniyle "Seftriakson Etkin Maddesi Reçetelenmiş Pediatrik Hastalarda Seftriaksonun Reçetede Diğer İlaçlarla Etkileşiminin Değerlendirilmesi" çalışmamızda daha çok bir problemin tespitine yönelik olacaktır. Klinik eczacılık ilkelerinin ne kadar uygulandığını tespit etmek için serbest eczaneler ideal alanlardır çünkü halkın ilacı artık aldığı ve eczacı aracılığıyla profesyonel sağlık çalışanlarıyla en son eczanelerde iletişimi olur. Bunun için hasta ve ilaç ile ilgili olarak eczane elektronik reçete verilerindeki her türlü bilginin analiz edilmesi son derece önem arz etmektedir. Çalışmamızda hasta ile ilgili demografik veriler, ilaç ile ilgili olarak doz ve ilaçla beraber kullanılan diğer ilaçlar ilaç-ilaç etkileşimi ve diğer başka kontrendikasyonlar açısından analiz edilmiştir. Bunun yanında doktora ait veriler ve doktorun haftalık reçeteleme alışkanlıkları zaman ilişkisi analiz edilerek çalışmamıza çok farklı bir yön getirilerek hastanın yararına olan ilaç kullanım alışkanlıklarının peşine düşülmüştür. Polifarmasi ile seftriakson etken maddesinin hangi endikasyonlarda kullanıldığı ve yanında kullanılan diğer etken maddelerin kullanılma sıklıkları tartışılmıştır (1).

Yerleşimleri ve halka en yakın sağlık kuruluşları olmaları, kolayca erişilebilir olmaları ve klinik bilgileri sayesinde serbest eczacılar sağlık hizmeti sunucularının değerli bir parçasıdır. Hasta bakım sürecini kullanmak eczacıların sağlık sistemi içindeki rolünü geleneksel ilaç dağıtım rolünden daha profesyonel ve hasta merkezli bir role doğru genişletmektedir.

Hasta bakım sürecini eczacılar tarafından şu şekilde yürütülmelidir (2):

Hastalığa göre ilaç kaynaklı sorunların belirlenmesi, bir ilaç bakım planının yapılması ve bunun takip edilmesinden eczacılar sorumludurlar.

Serbest eczacılığın görevlerinin hasta merkezli bir role doğru genişlemesi serbest eczanelerde de klinik eczacılık disiplini esaslarının uygulanmasını sayesinde artabilir.

ACCP'ye (American College of Clinical Pharmacy) göre bir eczacının sorumlulukları şu şekilde sıralanabilir (3):

- İlaçlarla ilgili olarak her türlü bilgiyi hastanın yararına kullanabilmelidir.
- Diğer sağlık alanlarına da vakıf olabilecek bir yaklaşım ile eczacı, ilaç etkileşimlerinin her türlüünü yönetmekle sorumludur.
- Hastanın ilaç kullanımının uygunluğunu, etkinliğini ve güvenliğini sağlayarak ilaç kullanım hatalarını tespit eder ve giderilmeleri yönünde tavsiyeler verir.
- Hasta bakımının, ilaç bakım hedeflerini karşılayabilecek bir ilaç planı geliştirir ve uygulamak için hastanın hekimlerine danışır.
- İlacın dozu, yan etkileri ve ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere ilaçların bilimsel ve klinik kullanımları hakkında her türlü bilgiyi bilmelidir.

Klinik eczacı, ilaçlarla ilgili her türlü bilgiyi hastanın sağlık sorunlarını çözmek için hastanın yararına kullanır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Eczacılık Uygulamaları Kılavuzu ve Akılcı İlaç Uygulamaları (AİK) ülkemiz genelinde yapılan eczacının bilgi ve becerilerini hastanın yararına sunmasını zorunlu kılan etkinliklerdir (4,5).

Çalışmada hasta ve ilaç ile ilgili olarak eczane elektronik reçete verilerindeki her türlü bilginin analiz edilmesi planlanmaktadır. Hasta ile ilgili demografik veriler ve

endikasyon durumu; ilacın pozolojisi ve ilaç-ilaç etkileşimi, kontrendikasyon, istenmeyen etkiler, doz aşımı, açısından; hastanın yararına olabilecek her türlü bilgi güncel literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

İlacın emilim, dağılım, metabolizma ya da atılımdaki değişime bağlı farmakokinetik değişikliklerin ya da ilacın etkisini, etki mekanizmasını etkileyen farmakodinamik değişikliklerin her türlü ilaç etkileşimlerine sebep olabilmektedir.

İlaç etkileşimleri ilacın; ilaç, besinler, kimyasal maddeler, bitkiler, hastalık veya laboratuvar testi ile etkileşimini şeklinde ortaya çıkabilir.

Yine özel hasta grupları yaş, cinsiyet, ırk ve böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi komorbiditeler nedeniyle ilaç etkileşimlerine karşı daha savunmasızdır.

İlaç etkileşimlerinin risk faktörleri (6):

- Demografik özellikler,
- Sosyal faktörler,
- Organ disfonksiyonları,
- Metabolik ve endokrin faktörler,
- Genetik faktörler,
- Akut medikal durum,
- Polifarmasi,
- Farklı reçeteleme merkezleri, farklı sağlık kuruluşları
- Farklı eczanelerden ilaç alma,
- Kendi kendine ilaç kullanımı,
- Hastanede kalış süresi (6).

Çalışmamızda seftriakson etken maddesi reçetelenmiş pediatrik hastalarda seftriaksonun reçetede ki diğer ilaçları etkileşiminin değerlendirilmesi serbest eczanelere gelen reçetelerin incelenmesi yoluyla incelenmiştir. Çalışmanın ilgili olan herkesin yararına olması için hem ülkemiz hem de uluslararası akademik platformlarda kongre-poster- tebliğinin yapılması umulmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler bakteristatik (mikroorganizma üremesini durduran) ya da bakterisit (mikroorganizmaları öldüren) özellikte biyolojik kaynaklı ya da sentetik olarak elde edilen çok etkili maddelerdir (7).

Yunancada antibiyotik terimi 'anti (karşı)' ve 'bios (yaşam)' sözcüklerinden oluşmaktadır. Sözlüklerdeki diğer tanımlanmasıyla 'bitkilerde, küf mantarlarında bulunan ya da sentetik olarak üretilen, bakterisit ya da bakteristatik etkili maddelerin genel adıdır' (8).

19.yüzyılın ikinci yarısında mikrobiyolojide büyük gelişmeler olmuştur. Pasteur ve Joubert mikroorganizmaların sağaltımında kullanılabileceklerini ilk düşünenlerdir. Şarbon basillerinin steril idrarda iyi üreyip kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve öldüklerini gören araştırmacılar, bu durumun nedenlerini deneysel olarak ortaya çıkarmak istemişlerdir. Şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrara karıştırılmasıyla deney hayvanlarında hastalık oluşmadığını ortaya koymaları Pasteur ve Joubert'in enfeksiyonların antibiyotiklerle sağaltımının ilk adımlarını oluşturmuştur (9).

Enfeksiyonları tedavi etmek için çalışmalar yapan Alman bakteriyolog Paul Ehrlich 1909 yılında, sifilizin erken döneminde etkili olduğunu gördüğü arsenik bazlı bir madde bulmuş ve bu maddeye 'salvarsan' adını vermiştir. Londra'da 1928 yılında stafilokok varyantları üzerinde çalışmalar yapan Alexander Fleming, kültür ortamına bu- laşmış küf mantarının çevresinde stafilokokların üreyemediklerini ve öldüklerini rastlantı sonucu görmüştür. Bu mantarın kültür filtratları, birçok bakteriye karşı etkili olduğu deneysel enfeksiyonlarda görülmüş ve bu mantarlar Penicillinum türünden olduğu için Fleming, etkin maddeye 'penicillin' adını vermiştir. İlk antibiyotik 1928 yılında Alexander Fleming tarafından bu şekilde keşfedilmiştir (10).

1930'larda sülfonamidlerin keşfi ile modern kemoterapinin mikroorganizmalara karşı ilk kullanımını başlamıştır (11).

Waksman ve arkadaşlarının 1943 yılına kadar Actinomycetes türleri üzerinde yaptıkları çalışmalar sonunda Streptomyces griseus kültürlerinden bir madde elde etmişler ve bu maddeye streptomisin adını vermişlerdir. Sağaltım alanına 1944'te giren bu antibiyotik birçok gram-pozitif, gram-negatif bakterilere ve Mycobacterium'lara karşı etkili olmuştur. Makrolidler 1952 yılında kullanıma girip penisilinın alternatifi olarak önem kazanmıştır. Fakat yüksek eritromisin direnci nedeniyle kullanımını sınırlandırılmışken, yarı sentetik türevlerinden olan klaritromisin ve azitromisin solunum yolu ve genital sistem enfeksiyonlarında kullanılabilmiştir. S. aureus enfeksiyonları sorunu 1960'larda penisilinaza dayanıklı penisilinlerin kullanılabilmesiyle büyük oranda çözülmüştür. 1970 yılında toksisite ve alerji gibi yan etkileri ve bakterilerin kolay direnç geliştirmesi nedeniyle sülfonamidler trimetoprim ile kombine edilinceye kadar kullanım alanları zamanla daralmıştır. Yarı sentetik amikasin ve netilmisin kullanıma dahil olmuştur (12).

1970 sonlarında birçok gonokok penisilinlere karşı direnç kazanmıştır. Bu yıllarda hastane kaynaklı S. aureus enfeksiyonlarının penisilin, sefalosporinler, aminoglikozitler, klindamisin, eritromisin ve diğer ajanlara karşı direnç geliştirdiği görülmüştür (13).

Bu dönemden sonra yeni kuşak sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve florokinolonlar gibi çoğu geniş sspektrumlu ve düşük dozlarda bakterisit etkili antibiyotikler kullanıma girmiştir (14).

1980 sonlarında hastane kaynaklı çoklu dirençli M. tuberculosis enfeksiyonları görülmüştür (15).

1990 yıllarında vankomisin gibi direnç gelişmesinin zor olduğu hatta mümkün olmadığı düşünülen antibiyotiklere bile direnç geliştiği kesin olarak anlaşılmıştır (16).

4.1.1. Antibiyotiklerin sınıflandırılması

Antibiyotikler farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Antibiyotiklerin en yaygın kullanılan sınıflandırmaları; etki güçlerine, kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre yapılan sınıflandırmalardır.

1. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılmaları

Etki güçlerine göre antibiyotikler iki şekilde sınıflandırılır. Bunlardan ilki bakterinin gelişmesini veya üremesini engelleyerek etki gösteren bakteriyostatiklerdir. Bakteri gelişmesinin ve üremesinin önlenmesiyle, bakterinin, vücut savunma mekanizmalarıyla yok edilmesi sağlanmış olur. Bu gruba tetrasiklinler, makrolid, sülfonamidler, mikonazol vs örnek verilebilir. Etki güçlerine göre sınıflandırmada ikinci grup antibiyotikler bakterisidlerdir. Bu grup ise bakteri hücrelerinde ağır tahribatlara yol açarak bakteri hücrelerinin yok edilmesine neden olurlar. Bakterisidlere beta laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler vs), polipeptidler, vankomisin, teşkoplanin vs örnek verilebilir (17).

2. Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Antibiyotikler kimyasal yapılarına göre; beta laktamlar, fenikoller, sülfonamidler, tetrasiklinler, aminoglikozitler, makrolidler, linkozamidler, polipeptidler, kinolonlar, nitrofuranlar, imidazoller ve rifamisinler olarak sınıflandırılır (18).

3. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Etki mekanizmalarına göre antibiyotikler 5 grupta incelenir. Bunlar:

3.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

Bakteri sitoplazmasında gerçekleşen hücre duvarı sentezinin ilk basamağını katalize eden UDP-NAG enol pirüvil transferaz enziminin inaktive edilmesiyle etki gösterirler. Bu şekilde peptidoglikan sentezi engellenerek hücre bütünlük bozulur ve bakteri ozmotik parçalanır (19).

3.1.a. Beta Laktamlar

Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarıdır.

Mürein tabakasında bulunan peptidoglikan yapısı çapraz bağlanan kısa zincirlerle güçlendirilir ve bu yapı D-alanil D-alanin moleküllerinin birleşmesiyle oluşur. Yapıda birleşmeyi sağlayan bu D-alanil D-alanin molekülüne çok benzer yapıya sahip olan

beta laktam antibiyotikleri bu benzerlikten dolayı mürein sentezi sırasında peptidoglikan yan zincirlerini bağlayan enzimlere bağlanarak (yarışmalı olarak) bakteri hücre duvar sentezini inhibe etmiş olurlar (20).

Beta-laktam antibiyotikler beş alt gruba ayrılır (21);

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar
- Karbapenemler
- Beta–laktamaz inhibitörleri (Klavamlar)

Penisilinler: Ana yapısı beta-laktam grubu antibiyotiklerinin temel yapısını oluşturan 6-amino-penisilolik asit (6-APA)'tir (22).

Tolere edilebilirliği diğer beta-laktamlardan iyi olmasına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları da göstermektedirler (ateş, anafilaksi, serum hastalığı vs gibi) (23).

Penisilin kullanımı sonucu ürtiker ve anafilaksi görülmesiyle yerine başka gruptan; tetrasiklinler, kloramfenikol, kinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir (24).

Sefalosporinler: Bu grup antibiyotikler altı üyeli dihidrotyazın halkasına bağlı dört üyeli beta-laktam halkasından oluşan yapıya sahiptirler (25).

Sefalosporinleri dört başlık altında inceleyecek olursak;

Birinci kuşak sefalosporinlerin, tüm gram pozitif bakterilere karşı (enterokoklar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve penisiline dirençli pnömokoklar hariç) etkili oldukları bilinmektedir. İkinci kuşak sefalosporinler ve sefamisinler gram pozitif etkinliği yönünden birinci kuşak sefalosporinlere yakinken gram negatif etkinliği daha fazladır. Üçüncü kuşak sefalosporinler güçlü gram negatif etkinliğe sahiptirler (16).

Bu grupta bulunan seftriaksonun yarılanma ömrü uzundur ve sepsis tedavisinde aminoglikozitlerle kombine olarak kullanıldığı bilinmektedir (27).

Dördüncü kuşak sefalosporinler ise geniş spektrumlu (gram pozitif-negatif) etkinliğe sahiptirler (28).

Monobaktamlar: Penisilin ve sefalosporinlerden farkı beta-laktam halkasına bağlı başka halkaya sahip olmamasıdır. Bu grup antibiyotikler gram negatiflere etkiliyken gram pozitiflere karşı etkisizdirler (29).

Düşük (penisilin ve sefalosporinlerden) immünojenik etkilerinden dolayı klinikte kullanımını sonucu alerjik reaksiyonlar az görülmektedir (30).

Karbapenemler: Genel yapıları ve büyüklükleri sayesinde porin kanallarından bakteri hücrelerine geçişleri kolaydır. Bu grup antibiyotikler beta-laktamlar içerisinde etki aralığı en geniş olan ve hızlı etki gösterebilen antibiyotiklerdir (31).

Beta-laktamaz inhibitörleri/beta-laktam: Bu grup antibiyotikler bakteride bulunan beta-laktam halkasını parçalayarak etki göstermektedirler. Bu etkiyi beta-laktamaz enzimleri ile sağlarlar (32).

Etki mekanizmasını açıklayacak olursak; ya kullanılan beta-laktam antibiyotiğinin afinitesinin hücre duvarı sentezleyen enzimlerden fazla olmasıyla duvar sentezi bloke edilerek bakteri hücrelerinin ölümü gerçekleşir ya da kullandığımız beta-laktam antibiyotiğinin beta-laktamaz enzimine afinitesinin fazla olmasıyla enzime bağlanması sonucu antibiyotik etkisiz hale gelmiş olur (33).

3.1.b. Glikopeptitler

Vankomisin, teikoplanin örnek olarak verilebilir.

Yapılarında N-asetil-D-glikozamin ve D-mannozlu aminoasit zincirleri bulunur (34). Bakteri hücre duvarında bulunan peptidlerin terminal D-alanil-D-alanin dizisine bağlanarak peptidoglikan üretimini bloke ederler (35).

Diğer bütün beta-laktamlara karşı dirençli olduğu bilinen metisilin dirençli S. aureus (MRSA) suşları, MRSA infeksiyonlarında tedavi amacıyla ilk tercih glikopeptidlerdir (36).

3.1.c. Diğerleri

Fosfomisin; üst solunum yolu enfeksiyonlarında ve yüksek direnç geliştirme özelliğine sahip E. coli bakterisine karşı direncin çok düşük olduğu antibiyotiklerdendir (37).

3.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (makrolidler- ketolidler, linkozamidler, streptograminler, kloramfenikol, oksazolidinonlar)

30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler)

Ayrıca mupirosin, nitrofurantoin bulunmaktadır.

Bu gruptaki antibiyotikler etkilerini ribozomlarda; aminoasitlerin aktivasyonunu inhibe ederek, mRNA'ların ribozomlara bağlanmasını engelleyerek, peptid bağlarının oluşumunu engelleyerek (peptidil transferaz etkinliğini azaltarak), mRNA'larda bulunan kodonların tRNA'lar tarafından doğru bir şekilde okunmasını engelleyerek göstermektedirler (38).

3.2.a. 50S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

Makrolidler ve Ketolidler: Bakteriyostatik etkilerini; bakteri ribozomlarına bağlanıp protein sentezini inhibe ederek gösterirler. Hidrofobik yapıları nedeniyle gram negatif bakterilerin (Enterobacteriaceae ailesi, Pseudomonas ve Acinetobacter türleri) hücre duvarından geçemezler. Gram pozitif bakteriler ve hücre içi yerleşimleri olan atipik mikroorganizmalara etkilidirler. MRSA, Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus türleri ve penisilin direnci gösteren pnömokoklara karşı etkisizdirler (39).

Linkozamidler: Bu grupta bulunan klindamisin gram pozitif bakterilerde protein sentezini inhibe ederek toksinlerin ve hastalık yapan etkenlerin gelişmesini durdurucu etki gösterir (40).

Anaerop enfeksiyonlarda ilk sırada tercih edilen antibiyotiklerdendir. Aminoglikozit ve sefalosporinlerle birlikte kullanımları da mevcuttur; karın içi enfeksiyonları,

vajinal polimikrobiyal infeksiyonlar gibi. Deri, yumuşak doku ve bütün penisilin dirençli (menenjit hariç) anaerop infeksiyonlarda etkili bulunmaktadırlar (41).

Streptograminler: Ribozomlara makrolid ve linkozamidlerin bağlandığı bölgeden bağlanabildikleri için bu gruplar arasında çapraz direnç görülme sıklığı fazladır. Metisiline dirençli (stafilokoklar, pnömokoklar, streptokoklar vb gibi) bakterilere karşı etki gösterirken vankomisine dirençli *E. faecalis*'e karşı etkisizdir. Ayrıca vankomisin dirençli *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkileri olduğu bilinmektedir (42).

Kloramfenikol: Kan dolaşımında oluşmuş infeksiyonlarda kullanımlarının etkili oldukları bilinmektedir (43).

Enterokoklara karşı bakteriyostatik etkiliyken *in vivo* etkinlikleri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve direnç gelişme ihtimalleri kloramfenikol kullanımını engellemektedirler (44).

Oksazolidinonlar (linezolid ve eperozolid): Metisiline dirençli (stafilokoklar, enterokoklar, *L. pneumophila*, *Chlamydomydia pneumoniae* vb gibi) bakteriler ve hızlı üreyen atipik mikobakterilere karşı bakteriyostatik etkileri olduğu bilinmektedir (45).

Oksazolidonlar grubunda bulunan linezolidin eliminasyonu böbrek dışında farklı yollarla olur ve linezolidin serotonerjik ve adrenerjik ilaçlar ile etkileşime girdiği bilinmektedir (46).

3.2.b. 30S Ribozomal Alt Üniteye Bağlananlar

Aminoglikozidler: Gram negatif aerob basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere bakterisidal etki gösterirken anaeroblara ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etki göstermemektedirler. Bu grupta yer alan streptomisin veba, bruselloz ve tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır (47).

Tetrasiklinler: 1953'te klortetrasiklin'in katalitik dehalojenizasyonu ile üretilmiştir. Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklinler kısa etki süresine sahipken demeklosiklin ve metasiklin daha uzun süre etki gösterebilmektedirler. Bunlardan da uzun süre etki gösterebilen doksisisiklin ve minosiklin 1960'ların sonunda yarısentetik olarak türetilmiştir. Bu gruptan sonra 1990 yılı başında glisilsiklinler adı altında yeni grup yarısentetik tetrasiklinler türetilmiştir (48).

Geniş spektrumlu olan bu antibiyotik grubu; hücre içi mikroorganizmalara (klamidy, mikoplazma, riketsiya vb), gram negatif ve pozitif bakterilere, bazı parazitlere karşı bakteriyostatik etki gösterdikleri bilinmektedir (49).

Bu grup antibiyotiklerin alt solunum yolu infeksiyonları, kronik bronşitin akut gelişmesi ve sinüzit tedavisinde kullanımları bulunmaktadır (50).

3.2.c. Diğerleri

Fosfomisin, sikloserin, basitrasin, ristosetin, ramoplanin, mersasidin, moenomisin örnek olarak verilebilir.

Nitrofurantoin: Bakteride etkisini; DNA ve RNA sentezinde, metabolik olaylarda görev yapan enzimleri inhibe ederek gösterirler. Bu şekilde farklı yollar üzerinden etki göstermesi nedeniyle bu antibiyotiğe karşı direnç gelişimi görülmesi düşük ihtimallidir. Geniş gram negatif ve pozitif etkisinin yanında üropatojenlere karşı da etki göstermektedir. Bu etkilerinin yanında *P. mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine karşı etkinliği diğerlerinden daha azdır (51).

3.3. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antimikrobiyaller

3.3.a. Kinolonlar: Bakterisit etkili ve geniş etki spektrumuna sahip olan kinolonlar; malarya tedavisinde kullanılan klorokin'in sentez ve saflaştırılması esnasında keşfedilmiştir. İdrara yüksek oranda geçebilme özellikleri nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında kullanılması uygun bulunmuştur (52).

Tamamen sentetik olan kinolonların yapısı zamanla geliştirilip, çeşitli gruplar eklenmesiyle etki spektrumu daha da genişletilmiştir (53).

3.3.b. Rifampisin: Bakterisidal etkisini DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt birimine bağlanarak gösterdiği bilinmektedir. Biyofilme bağlanabilme özelliğine sahip az bulunan antibiyotiklerdendir. RNA polimeraz enzim kodlanması sırasında bölgede oluşan mutasyonlar rifampisin direnci gelişimine neden olmaktadır fakat bu direnç gelişimi kombinasyon tedavisiyle önlenmektedir (54).

3.4. Antimetabolitler

Trimetoprim-sülfametoksazol, paraamino salisilik asit.

3.4.a. Sülfonamidler: Antimikrobiyal kemoterapide kullanılan ilk gruplar içinde bulunmaktadırlar (55).

Bu grubun oral kullanımında absorpsiyonu oldukça yüksektir ve beyin omurilik sıvısına geçebilmekte ve biyoyararlanımının yüksek olduğu bilinmektedir (56).

Sülfonamidlerin tedavide kullanımları *Escherichia coli*'nin etken olduğu akut üriner sistem infeksiyonları, sıtma ve toksoplazma hastalıkları şeklinde sıralanabilir (57).

3.4.b. İzoniazid (INH): Hücre duvarının önemli bir kısmını oluşturan mikolik asit sentezini inhibe edip pirodoksal fosfat metabolizmasını bozarak bakterisidal etki göstermektedirler. Bu etkileri ve kolay uygulanabilme özellikleriyle, tüberküloz tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadırlar (58).

3.4.c. Trimetoprim-Sülfametoksazol: Bakteri hücresi DNA sentezi için gerekli folik asidi dışardan alamaz ve kendi sentezlemek durumundadır. Trimetoprim ve sülfonamidler de bakteri hücresinin bu farklı özelliği üzerinden etki göstermektedir. Trimetoprim folik asit sentezinde görevli dihidrofolat redüktaz enzimi, sülfonamidler ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimi inhibisyonuyla bakteri folik asit sentezini dolayısıyla da DNA sentezini engellerler. Bu iki ajanın ayrı ayrı kullanımları bakteriyostatik etki görülmekteyken birlikte kullanılmalarıyla bakterisid etki gösterdikleri görülmüştür. Böbrek dokuları ve idrara yüksek geçiş göstermeleri ve *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. Mirabilis*'e karşı etki göstermeleri nedeniyle üriner sistem infeksiyonlarında ilk bu grup tercih edilir (59).

3.5. Membran Bütünlüğünü Bozan Antimikrobiyaller

Peptid antibiyotikler polipeptit antibiyotikler [basitrasin, gramisidin S, polimiksinler], lineer katyonik peptitler [defensinler, maganinler], ribozomal peptitler [lantibiyotikler], diğerleri [pirokorisin, drosodoin, apiadesin]

3.5.a. Polimiksinler: İnsanda kullanımı polimiksin B ve polimiksin E ile sınırlıdır. Gram pozitif bakteriler, *Neisseria* türleri, *H. pylori*, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri ve anaeroblar polimiksinlere doğal olarak direnç gösterirken tedavi edilmesi güç olan ve çoklu direnç gösteren *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi non-fermenter gram negatiflerle oluşan infeksiyon tedavilerinde son tercih olarak yer almaktadır (60).

3.5.b. Daptomisin: Deri ve yumuşak doku infeksiyelerinde, metisiline dirençli S.aureus izolatlarının etken olduğu kalp hastalıklarında kullanımları olduğu bilinmektedir (61).

4.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinlerin keşfi 1945 yılında Dr. Giuseppe Brotzu'nun Sardunya adasının lağım sularından elde ettiği bir mantarın (*Cephalosporium acremonium* adını verdiği) birçok gram pozitif ve negatif bakteri üzerinde bakteriyostatik etki gösterdiğini farketmesiyle başlar. Bu buluşla ilgilenmeyen İtalyan farmasötik ilaç endüstrisi mantarı 1948 yılında İngiltereye gönderir ve 1956 yılında Newton ve Abraham sefalosporin C olarak isimlendirdikleri ilk sefalosporini izole ettiler (62).

Sefalosporinler 6 üyeli dihidrotiazin halkasına bağlanmış şekilde bulunan 4 üyeli beta laktam halkasından oluşurlar. Bu beta laktam halkasının 7. konumunda değişiklikler yapılarak antimikrobik etkinlikleri değiştirilebilmektedir. Örneğin bu konuma iminometoksi grubunun eklenmesiyle (sefuroksim, sefotaksim, seftriakson vb) beta-laktamazlara dayanıklılığın arttığı görülürken gram pozitif etkinlikte azalmalar görülmüştür (63).

Aynı şekilde bu konuma bir propilkarboksil grubu bağlanmasıyla oluşan seftazidim antibiyotiğinin *Pseudomonas* cinsine karşı etkinliğinin arttığı görülürken aynı ölçüde gram pozitif bakteri etkinliğinin de azaldığı görülmüştür (64).

Konuma metoksi grubu bağlanmasıyla diğer sefalosporinlerden farklı özellik gösteren sefoksitin ve sefotetanlara 'sefamisin' ismi verilmiştir. Bağlanan metoksi grubu sayesinde gram negatif bakteriler beta-laktamazlarına dayanıklılık kazanan bu grubun penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanma özelliklerinin azaldığı görülmüştür. Dihidrotiazin halkasının 3. pozisyonunda yapılacak eklemeler ve değişiklikler antibakteriyal etkiyi değiştirmez fakat farmakokinetik ve toksik etkilerde farklılıklar oluşturabilmektedirler. 3. pozisyona triazin bağlanmasıyla seftriaksonun yarılanma ömrünün uzamış olması örnek verilebilir (65).

Sefalosporinlerin Etki Mekanizmaları:

Etkilerini penisilinler gibi bakteri duvar yapısında bulunan PBP'lere bağlanıp peptidoglikan sentezini engelleyerek gösterirler. Kullanıma ilk giren ve 1.kuşak olarak adlandırılan sefalosporinlerin Staphylococcus aureus PBP'lerine afinitesi diğer sefalosporin gruplarından daha fazla olduğu bilinmektedir. 2.kuşak olarak adlandırılan sefalosporinlerin ise gram negatif beta-laktamazlarına karşı dayanıklılığı 1.kuşaktan fazladır (66).

Sefalosporinlerin Sınıflandırılması:

Etki güçlerine göre sınıflandırılırlar. Her bir sınıf 'kuşak' olarak adlandırılır.

Birinci Kuşak Sefalosporinler: Stafilokok ve non-enteral streptokoklara karşı etki güçleri diğer sefalosporinlerden fazladır ve bu etkileri nedeniyle penisilin allerjisi olan hastaların tedavisinde kullanılırlar (67).

Bu grupta sefalotin (yan etkilerinden dolayı kullanımı yoktur), sefazolin, sefalekssin, sefadroksil gibi antibiyotikler bulunmaktadır. Pediatrikte akut tonsillofarenjit vakalarında sefalekssin kullanımı bulunmaktadır (68, 69).

İkinci Kuşak Sefalosporinler: Gram pozitif ve negatif (birinci kuşağa göre gram negatif etkinliklerinin daha fazla olduğu söylenmektedir) bakterilere etkilidirler. Bu grupta sefaklor, sefuroksim, sefprozilin antibiyotiklerini sıralayabiliriz (68, 69).

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler: Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefiksim, sefdinirin antibiyotikleri bu grupta bulunmaktadır. Seftazidimin antipsödomonal etkinliği bulunmaktadır. Seftriakson, ülkemizde ve dünyada en sık kullanılan üçüncü kuşak antibiyotikler arasında yer alır (68, 69).

Seftriakson, parenteral kullanılabilmesi ve yarılanma ömrünün diğer antibiyotiklerden uzun olması gibi özelliklerinden dolayı ayaktan parenteral antibiyotik tedavisinde (APAT) kullanılabilirler (70).

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler: Sadece parenteral kullanımı bulunan bu gruba mensup sefepim gram negatif bakterilere karşı etkindir. Aynı zamanda bu grubun gram pozitif bakterilere etkinliği üçüncü kuşaktan daha güçlüdür (71).

Beşinci Kuşak Sefalosporinler: Bu grupta ceftaroline, ceftobiprole bulunmaktadır. Bu grup diğer gruplardan farklı olarak; MRSA gibi *S. aureus* enfeksiyonlarında, ESBL pozitif gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda, psödomonas enfeksiyonlarında, nazokomiyal enfeksiyonlarda, anaerop enfeksiyonlarda etkin olmalarıdır. Grup üyelerinden bazılarının çocuklarda kullanımı FDA tarafından onay alamamıştır (71).

4.1.3. Seftriakson kullanımı ve etkileşimler:

Yenidoğanda ilk 2-3 ay kullanılmamalıdır. Bir süre sonra kendiliğinden geçebilirse de hepatotoksisite, safra koyulaşması ve safra çamuru oluşmasına yol açabilir. Anafilaksi riski olup hemolitik anemi ve hematüriye neden olabilmektedir (72).

Çocuklarda ilaçlara bağlı yan etki görülmesinin yetişkinlerden daha sık olmasının nedeni çocuklarda ilaç metabolizasyonunun yetersiz kalmasıdır. Penisilin ve sefalosporin alerjisi bulunan hastaların sefalosporin bağımlı anafilaksi gelişimi daha yüksektir. Sefalosporinlere bağlı alerji ilk doz sonrası ya da başka sefalosporin ve beta-laktamla çapraz reaksiyon sonrası oluşur. Bu çapraz reaksiyon penisilin ve sefalosporinlerin ortak beta-laktam halkasına sahip olmasından ileri gelmektedir (73, 74).

Dünya literatürüne bakıldığında ilk doz seftriakson tedavisi sonrası anafilaksi gelişimini bildiren iki vaka görülmüştür (75, 76).

Ülkemizde Arslanköylü ve ark tarafından bildirilmiş olan bir haftalık sefuroksim aksetil kullanımı sonrası seftriakson uygulanmış ve anafilaksi gelişimi görülmüştür (77).

Az sıklıkla karşılaşılsa da anafilaksi gelişimiyle ilgili Çin’de yapılan çalışma sonuçlarına göre seftriaksona bağlı gelişen 22 anafilaksi vakasının 4’ünün çocuklarda meydana geldiği görülmektedir (78).

4.2. Reçeteli İlaç Kullanım Hataları

Reçete karşılama ve varsa hatayı bildirmekle sorumlu eczacı reçeteyi, orijinalliği, yasallığı, doğruluğu, ilaç-ilaç etkileşimleri vb. açısından kontrol eder. Genelde ortaya çıkabilecek yaygın hatalar arasında ilaç-ilaç etkileşimleri de bulunmaktadır (79, 80).

İlaç hatalarının %51'inin yanlış dozlama ve tespit edilen hataların %63'ünün yanlış ilaç olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (81).

Elektronik reçeteleme hatalarının %9'unun elektronik gerekçelerle olduğu saptanmıştır. Her 100 elektronik reçeteden 5'inde yanlış ilaç miktarı, yanlış dozaj, yanlış tedavi süresi ve yanlış dozaj formları olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Sekreter-veri giriş elemanından kaynaklı elektronik reçete hatalarının olduğu yayımlanmıştır. Özetle reçete hatalarının multi-faktöriyel olduğu söylenebilir (79,82).

İlaça bağlı hataların azaltılması eczanenin mali kâr düzeyini de arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. (83, 84).

Eczacının reçeteye müdahalesi hem tedavinin etkinliğini, hastanın uyumunu artırır hem de tedavi maliyetini düşürür (85,86).

Eczacıların raftan ilaç vermekten çok reçeteye hasta yararı için müdahale rolleri giderek artmaktadır (87,88).

İlaç hatırlarının çok ciddi hatta hayati sonuçları olabilmektedir. ABD hastanelerinde her yıl, kabul edilen tüm hastaların %6,7'sinin tıbbi bir hata yaşayacağı tahmin edilmektedir. Bu hatalardan %3,1'i zarara neden olur ve %13'ü ölümcül sonuçlara neden olur. Önlenemez advers ilaç olayları hastanede yatan hastaların %2'sinde ortaya çıkar ve meydana gelen medikal hatalar ABD'de yıllık yaklaşık 7.000 ölüme sebep olmaktadır (89).

İnsanlık ücretlerinin ötesinde, medikal hatalar ekonomik olarak maliyetlidir. 2000 yılında sunulan bir raporda, medikal hataları, morbidite ve mortalite maliyetlerinin yalnızca ABD ayaktan hasta popülasyonu arasında 177 milyar dolar civarında olduğu saptanmıştır (90, 91).

İlaç hatalarının birçok nedeni vardır. En sık rastlanan hataların, bir ilacın yanlış reçete edildiği %18,5, dozaj veya miktarın, yanlış ilaç verme %25,5 ve ihmal %25,6 reçete hataları olduğu saptanmıştır (92).

İlaç hatalarının %49'unun sipariş aşamasında, %11'i transkripsiyon aşamasında, %14'ü işleme (hazırlama ve dağıtma) aşamasında ve %26'sı uygulama aşamasında olduğuna dair çalışmalar vardır (93).

İlaç hatalarını önleme eczacının sorumlulukları arasındadır. Literatüre göre istenmeyen ilaç etkilerinin önlenabilir olduğunu saptanmıştır. Elektronik reçetelemenin önlenabilir istenmeyen ilaç etkilerini %7 azalttığı ve ciddi tıbbi hataları %50 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kare-barkod sistemi ayakta tedavi alanlarındaki ilaç hatalarını önlediği saptanmıştır (94).

İlaç mütabakatı (Medication reconciliation), hastanın ilaç reçetelerinin hastanın aldığı tüm ilaçlarla karşılaştırma sürecidir. İlaç mutabakatı, atlama, mükerrer dozlama hataları veya ilaç etkileşimleri gibi ilaç hatalarını önlemek için yapılır.

Mevcut ilaçların bir listesini oluşturulur ardından reçete edilen-edilecek ile karşılaştırma yapılır. İlaçları karşılaştırılır ve klinik kararlar verilerek listeyi hasta veya hasta yakınına verilir. (95).

Yeni oluşan sağlık geçişleri dönemlerinde ilaç hatalarını minimize etmek için önemli bir uygulamadır. Bu sürecin her yerinde eczacı bulunmalıdır. Amerika'daki acil servislerine gelen hastaların %30- %40'ının ilaç kabul mutabakatı yapmak için geldiği saptanmıştır. Amerika'da bu görev eczacı, stajyer eczacı veya eczane teknisyeni tarafından yapılabilir. Ülkemizde ise 2030 yılı itibarıyla her hastanede bir klinik eczacının bulundurulma zorunluluğu getirilmiştir (96).

Sağlık profesyonellerinin hasta güvenliğini sağlamaya ve ilaca bağlı zararları önlemek sorumluluğu vardır. İlaç etkileşimlerinde kanıta dayalı klinik kararlar vermek için karar destek araçlarının nasıl uygulanacağını bilinmesi önemlidir. İlaç etkileşimi, absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atımdaki değişiklik nedeniyle bir ilacın veya metabolitlerinin farmakokinetik değişikliklerinin veya etki mekanizmasını etkileyen farmakodinamik değişikliklerin sonucudur. Çeşitli ilaç etkileşimleri vardır. Klasik et-

kileşim iki ilacı (ilaç-ilaç) içermekle birlikte, ilaç etkileşimi bir ilacın bir besin madesi, kimyasal, gıda, bitkisel, hastalık veya laboratuvar testi ile etkileşimini içerebilir. Bazı hasta popülasyonları, yaş, cinsiyet, ırk ve böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi komorbiditelerden dolayı ilaç etkileşimlerine karşı daha hassastır (6).

İlaç etkileşimleri kabaca 2'ye ayrılır.

1. Farmakokinetik değişiklikler
 - Uygulama / Emilim
 - Dağılım
 - Metabolizma
 - Boşaltım / Eliminasyon
2. Farmakodinamik etkileşimler

5. MATERYAL VE METOT

İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılmış olup 17/05/2016 tarih E.6584 tarihli yazı ile eki 13/05/2016 tarih ve 260 numaralı karar ile oybirliği ile etik kurul onayı verilmiştir.

Çalışma kapsamında Mardin ili Kızıltepe ilçesinde bulunan özel bir hastaneye en yakın konumunda ki bir eczanenin verilerini kullanılmıştır. Kızıltepe ilçesinde toplamda 75 eczane iki özel hastane bir de devlet hastanesi bulunmaktadır. Çalışmamızı yaptığımız eczane diğer iki hastaneye konum olarak uzak olduğu için nöbet haricinde nadir olarak diğer iki hastaneden reçete gelmektedir. Eczanenin bitişiğinde 3 eczane, yaklaşık 500 metre uzağında sağlık ocağı karşısında 2 eczane daha vardır. Seçilen eczanemizin yakınında bulunduğu özel hastanede 3 çocuk uzmanı doktor, 1 göğüs uzmanı doktor, 3 dahiliye uzmanı doktor, 1 kardiyoloji uzmanı doktor, Bir ürolog, bir cildiye, bir ortopedist, bir fizik tedavi uzmanı doktor, bir genel cerrah ,2 KBB uzmanı doktor, 4 kadın doğum uzmanı doktor ve acil serviste çalışan 3 pratisyen hekim bulunmaktadır.

Kesitsel retrospektif bölgesel nitelikte olan çalışmamıza katılmayı kabul eden eczanemizin çalışanlarına ve eczacısına konu ile ilgili bilgi verilmiş olup sözlü rızaları alınmıştır. Çalışmamızda 2019 yılı ocak ayı içinde intramüsküler seftirakson veya intravenöz seftriakson içeren tüm pediyatrik reçeteler taranmıştır. Ocak ayı boyunca seçilmiş eczanemize gelen 88 pediyatrik reçetenin ilaç etkileşimleri değerlendirilmiştir. Seçilen reçetelerdeki kriter reçetenin seftriakson içermesi ve hastanın 16 yaşından küçük olmasıdır.

Çalışmamızdaki reçetelerde doktor ya da hastaneye göre ayırım yapılmamıştır. Amaç seftriaksonun hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşiminin değerlendirilmesidir. İlaç etkileşimlerine bakılırken reçete de bulunan toplam ilaç sayıları kaydedilmiştir. Birden fazla etken madde içeren ilaçlar sayılırken ve ilaç etkileşimleri değerlendirilirken etken madde sayısı göz önüne alınmıştır (guafenesin +terbutalin içeren şurup değerlendirilirken guafenesin ve terbutalin ayrı ayrı değerlendirilmiştir).

Halihazırda seftriakson etken maddesini içeren yaklaşık 18 ticari ürün vardır. Eczanenin o ay ki seftriakson etken maddeli ürün stok durumundan kaynaklı sınırlı sayıda firma ilacı ön plana çıkabilmektedir. Eczanedeki elektronik otomasyon programından seftriaksonun reçeteli satış hareketleri açılarak tüm reçeteler taranmıştır.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, reçetenin tarihi, reçeteyi yazan doktorun branşı, doktorun reçetelendirdiği seftriaksonun uygulama yolu (i.m. veya i.v.) seftriaksonun tek seferlik dozu, seftriaksonun günlük toplam dozu, reçetelenen seftriakson müstahzarının kutu sayısı, reçete teşhisi, ayrıca reçetedeki diğer ilaçların etken maddeleri çalışmada kullanılmıştır.

Ayrıca söz konusu çalışma grubu pediyatrik olduğundan hastaların rutin aşıları da dikkate alınmıştır. Seftriaksonun aşılarla etkileşimi de değerlendirilmiştir.

İlaçlar arasındaki etkileşimler: farkodinamik etkileşimler, farmakokinetik etkileşimler ve farmasötik etkileşimler bakımından değerlendirilmiştir.

Reçetedeki ilaçların potansiyel etkileşimleri belirlenirken elektronik ortamdaki ilaç etkileşim programları kullanılmıştır. Ancak bu programlarla yetinilmeyerek güncel literatüre de bakılmıştır. İlaç etkileşimleri:

1. Minör (*minor*),
2. Monitörize edilmeli (*monitor closely*),
3. Ciddi- alternatif ilaç kullanılmalı (*serious- use alternative*),
4. Kontrendike (*contraindicated*) olarak sınıflandırılmıştır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi seçilmiş eczanemize nöbetler dışında diğer sağlık kurumlarından reçete gelmediğidir 6 Ocak Pazar günü nöbetçi olan eczanemize o gün hiç seftriakson reçetesi gelememiştir. Bu durumda pazar günleri çoğu uzman hekimin çalışmıyor olmasının da payı vardır (Kızıltepe Devlet Hastanesinde acil uzmanı bulunmaktadır). Sosyal güvenlik kurumunun (SGK) sağlık uygulama talimatına (SUT) göre seftriaksonun ödenebilmesi için reçeteyi yazan hekimin uzman hekim diplomasına sahip olma şartı aranmaktadır

İstatistik analizler için IBM Statistical Package for Social Sciences 26 ® (SPSS) 1989-2019 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı ve analiz istatistikleri kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde şeklinde ifade edilmiş, parametreler korelasyon analizi ile incelenerek spearman veya pearson katsayıları ile anlamlılık incelenmesi yapılmış ve değişkenler arasındaki farklılık ayrıca analiz edilmiştir. Çalışmamızda “ $p < 0.05$ olasılık değeri” anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmamızın değişkenlerinin normallik analizi histogram grafikleri ve One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test ile yapılmıştır. Buna göre aşağıdaki tabloda test sonuçları parametrenin normal dağılım göstermediğini göstermiştir.

Tablo 6.1. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Normal Dağılım Testi

		Hasta Yaşı (Ay)	Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)
N		88	88	88	88	88
Normal Parametreler	Ortalama	33,25	4,39	653,41	585,23	3,24
	Std. sapma	22,244	1,044	266,501	189,093	1,414
En uç farklar	Absolut	,195	,497	,433	,503	,172
	Positif	,195	,497	,433	,503	,124
	Negatif	-,147	-,344	-,282	-,326	-,172
Test İstatistiği		,195	,497	,433	,503	,172
Anlamlılık p		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Buna göre hasta yaşı (ay), kutu miktarı (seftriakson), günlük toplam (seftriakson mg/gün), tek seferlik doz (seftriakson mg/defa), polifarmasi (beraber reçetelenen diğer farklı ürün sayısı), parametrenin normal dağılım göstermediği saptanmıştır.

6.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Seksen yedi farklı hastanın 88 ayrı reçetesi incelenmiştir. Nominal parametreler olan çocuk hastanın cinsiyeti, reçeteleyen doktor, reçeteleme günü, reçete teşhisi ve

nümerik parametreler olan hasta yaşı (ay), kutu miktarı (seftriakson), günlük toplam (seftriakson mg/gün), tek seferlik doz (seftriakson mg/defa), polifarmasi (beraber reçetelenen diğer farklı ürün sayısı), parametrenin tanımlayıcı istatistikleri aşağıdaki tablo ve şekillerde ayrıntılarıyla belirtilmiştir.

6.1.1. Nominal parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Çocuk hastanın cinsiyeti, reçeteleyen doktor, reçeteleme günü, reçete teşhisi parametreleri aşağıdaki tablo ve grafiklerde belirtilmiştir.

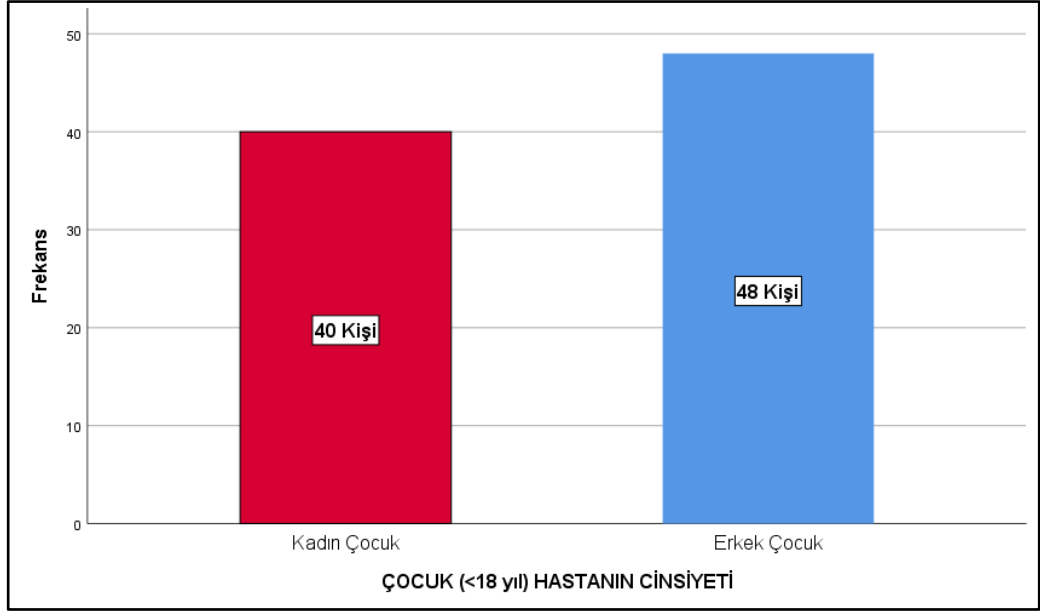
Tablo 6.2 Nominal Parametrelerin Tanımlayıcı İstatistikleri

		Çocuk Hastanın Cinsiyeti	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	Reçeteleme Günü	Reçete Teşhisi
N	Geçerli	88	88	88	88
	Kayıp	0	0	0	0
Medyan		1	2	3	2
Mod		1	1	3	2
Varyans		,251	,426	2,441	3,725
Aralık		1	3	5	8

Tablo 6.3 Çocuk Hastanın Cinsiyeti

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Kız Çocuk	40	45,5	45,5	45,5
	Erkek Çocuk	48	54,5	54,5	100
	Total	88	100	100	

Çalışmamızın %45,5'nin kadın ve %54,5'inin erkek hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

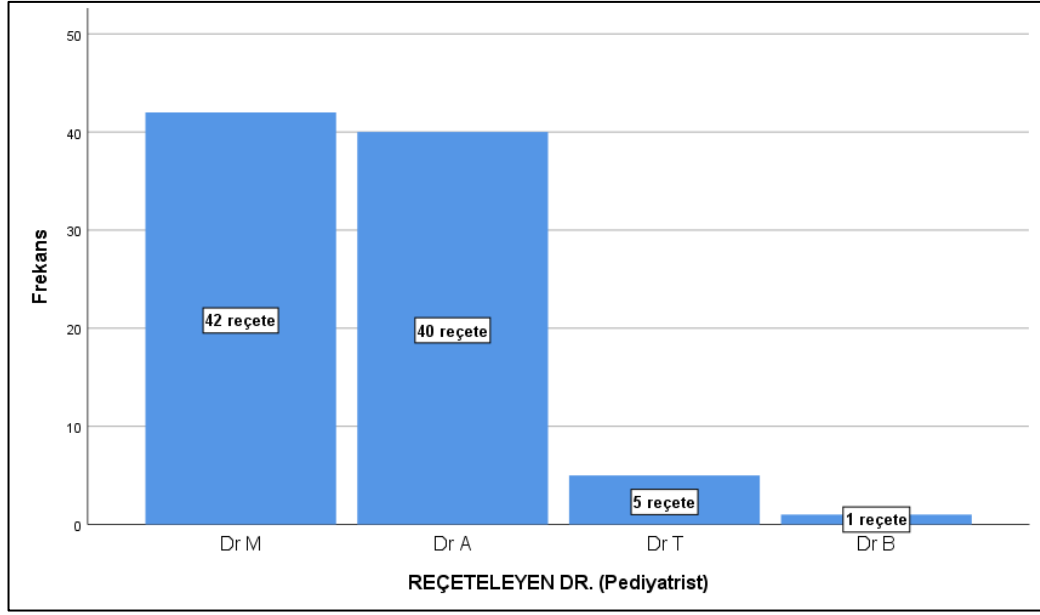


Şekil 6.1 Çocuk Hastanın Cinsiyeti

Tablo 6.4 Reçeteleyen Doktor (Pediatrist)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Dr M	42	47,7	47,7	47,7
	Dr A	40	45,5	45,5	93,2
	Dr T	5	5,7	5,7	98,9
	Dr B	1	1,1	1,1	100
	Total	88	100	100	

Çalışmamızdaki reçetelerin %47,7'sinin Dr M'nin yazdığı saptanmıştır.

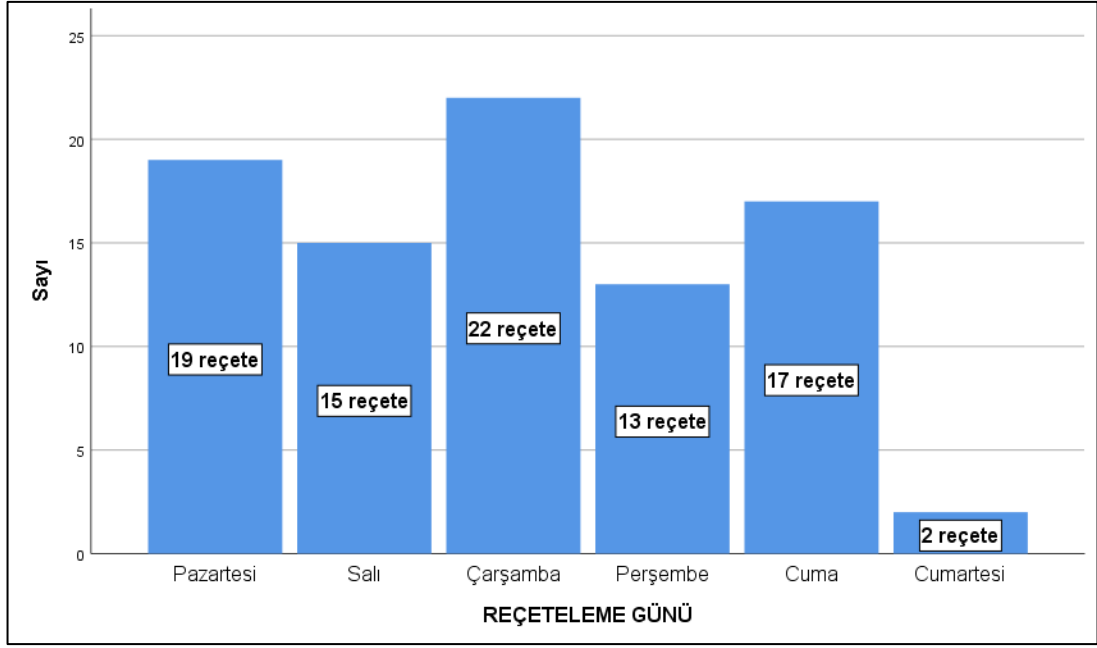


Şekil 6.2 Reçeteleyen Doktor (Pediyastrist)

Tablo 6.5 Reçeteleme Günü

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Pazartesi	19	21,6	21,6	21,6
	Salı	15	17,0	17,0	38,6
	Çarşamba	22	25,0	25,0	63,6
	Perşembe	13	14,8	14,8	78,4
	Cuma	17	19,3	19,3	97,7
	Cumartesi	2	2,3	2,3	100,0
	Total	88	100,0	100,0	

Çalışmamızda pazar günü hariç her gün reçeteleme yapılmıştır. En az reçetelemenin cumartesi günü yapıldığı tablodan görülmektedir.

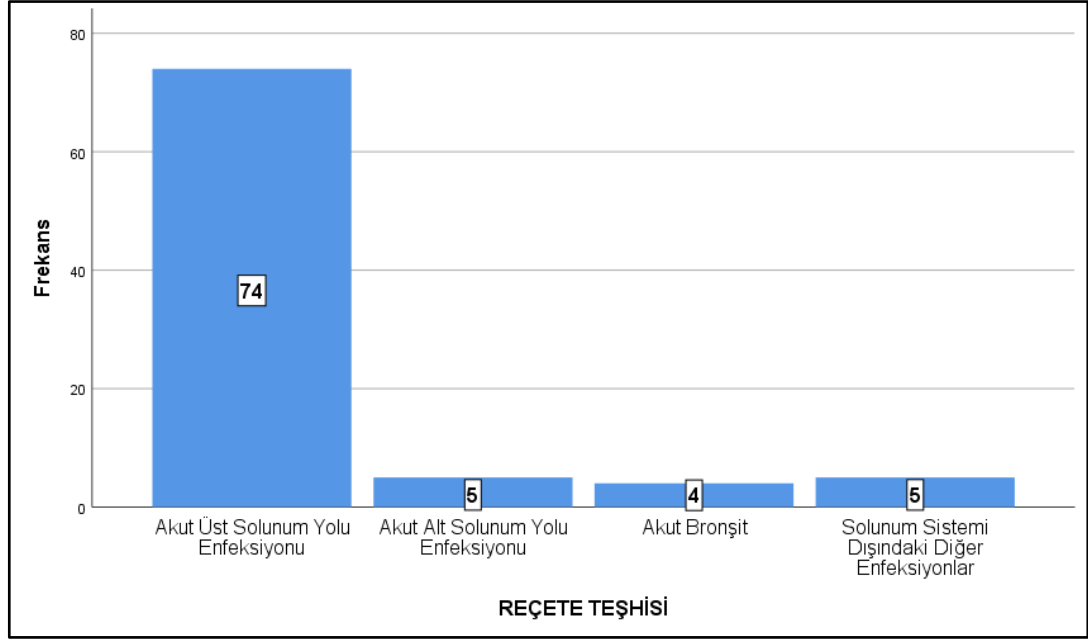


Şekil 6.3 Reçeteleme Günü

Tablo 6.6 Reçete Teşhisi

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	84,1	84,1	84,1
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	5,7	5,7	89,8
	Akut Bronşit	4	4,5	4,5	94,3
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	5,7	5,7	100
	Total	88	100	100	

En fazla teşhisin %84,1 ile Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu olduğu saptanmıştır.



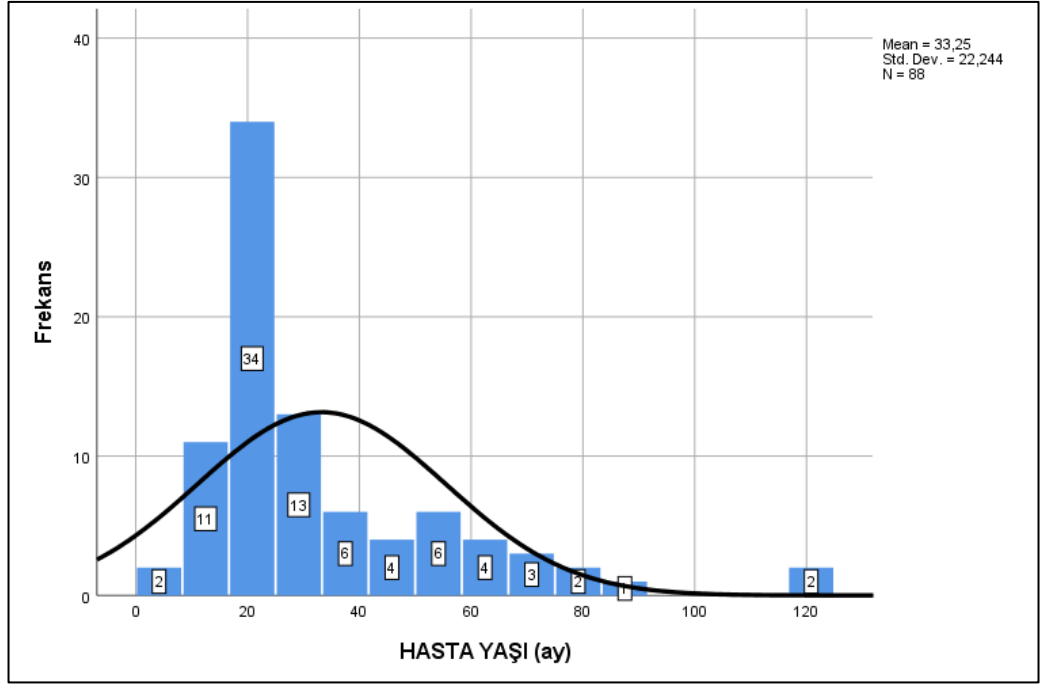
Şekil 6.4 Reçete Teşhisi

6.1.2. Nümerik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Hasta yaşı (ay), kutu miktarı (seftriakson), günlük toplam (seftriakson mg/gün), tek seferlik doz (seftriakson mg/defa), polifarmasi (beraber reçetelenen diğer farklı ürün sayısı) nümerik parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri aşağıda tablo ve şekillerde belirtilmiştir.

Tablo 6.7 Nümerik Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

		Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede Ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)
N	Geçerli	88	88	88	88	88
	Kayıp	0	0	0	0	0
Ortalama		33,25	4,39	653,41	585,23	3,24
Std. Hata Ort.		2,371	,111	28,409	20,157	,151
Medyan		24,00	4,00	500,00	500,00	3,00
Std. Sapma		22,244	1,044	266,501	189,093	1,414
Minimum		0	2	500	500	0
Maksimum		120	7	2000	1000	6



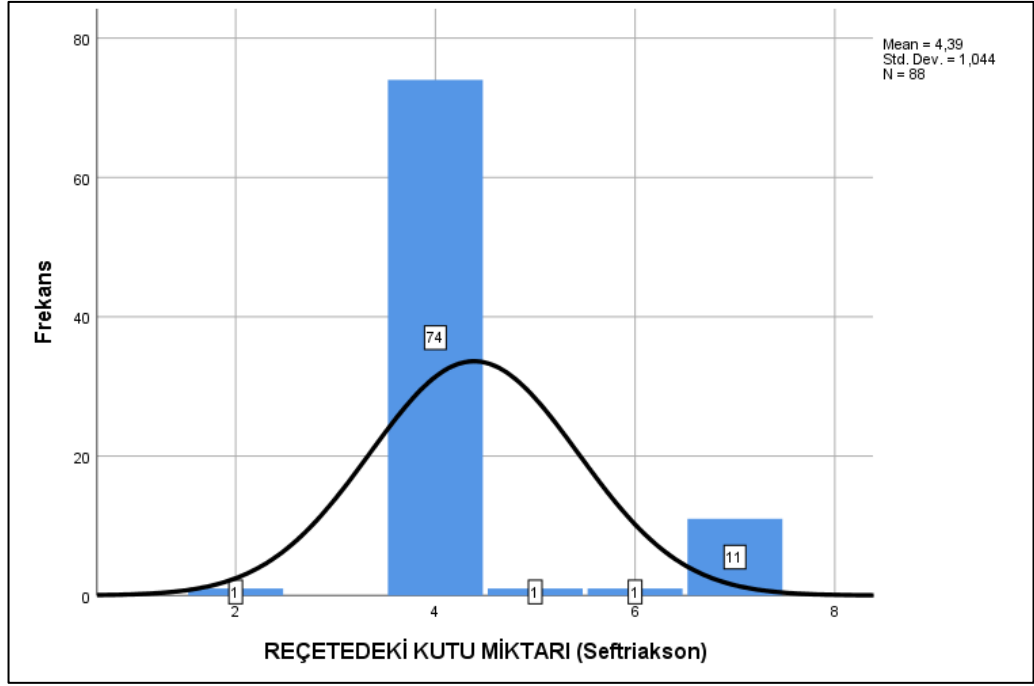
Şekil 6.5 Hasta Yaşı Histogram Grafiği

Hasta yaşlarına göre histogram grafiğinden görüleceği üzere 34 hastanın 20 aylık olduğu 1 hastanın 0 aylık (en küçük yaş) 2 hastanın 120 (en büyük yaş) aylık olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.8 Reçetedeki Kutu Miktarı (Seftriakson)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	2	1	1,1	1,1	1,1
	4	74	84,1	84,1	85,2
	5	1	1,1	1,1	86,4
	6	1	1,1	1,1	87,5
	7	11	12,5	12,5	100
	Total	88	100	100	

74 hastanın reçetesinde 4 kutu seftriakson olduğu saptanmıştır.

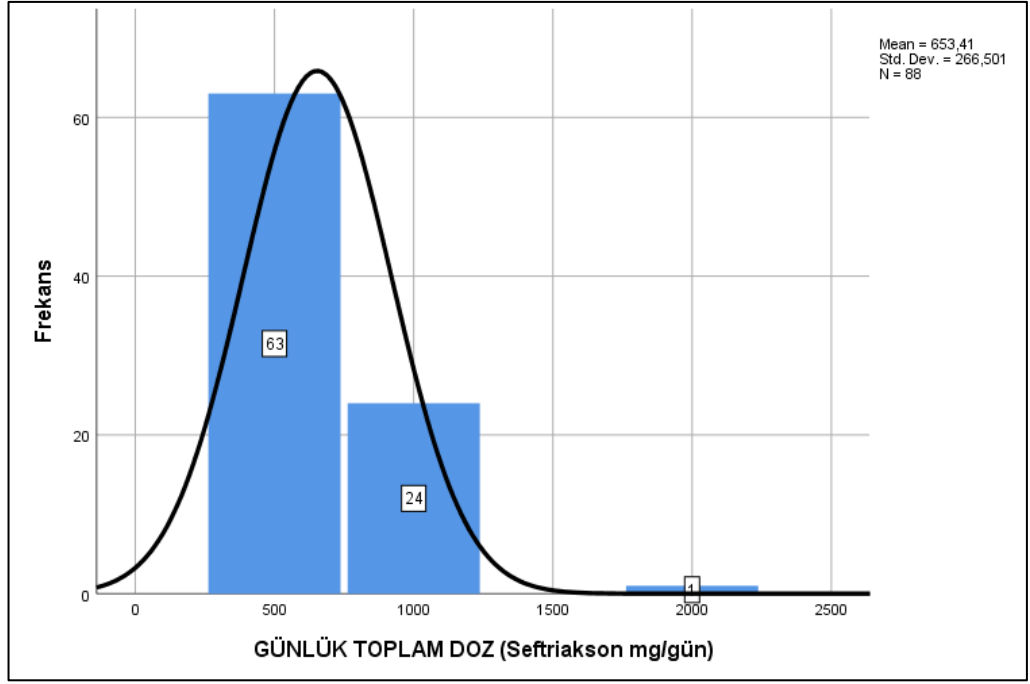


Şekil 6.6 Reçetede Ki Kutu Miktarı Histogram Grafiği

Günlük seftriakson kullanım dozu çalışmanın %71,6'sında 500 mg olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.9 Günlük Toplam Seftriakson Dozu (mg/gün)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	500	63	71,6	71,6	71,6
	1000	24	27,3	27,3	98,9
	2000	1	1,1	1,1	100
	Total	88	100	100	

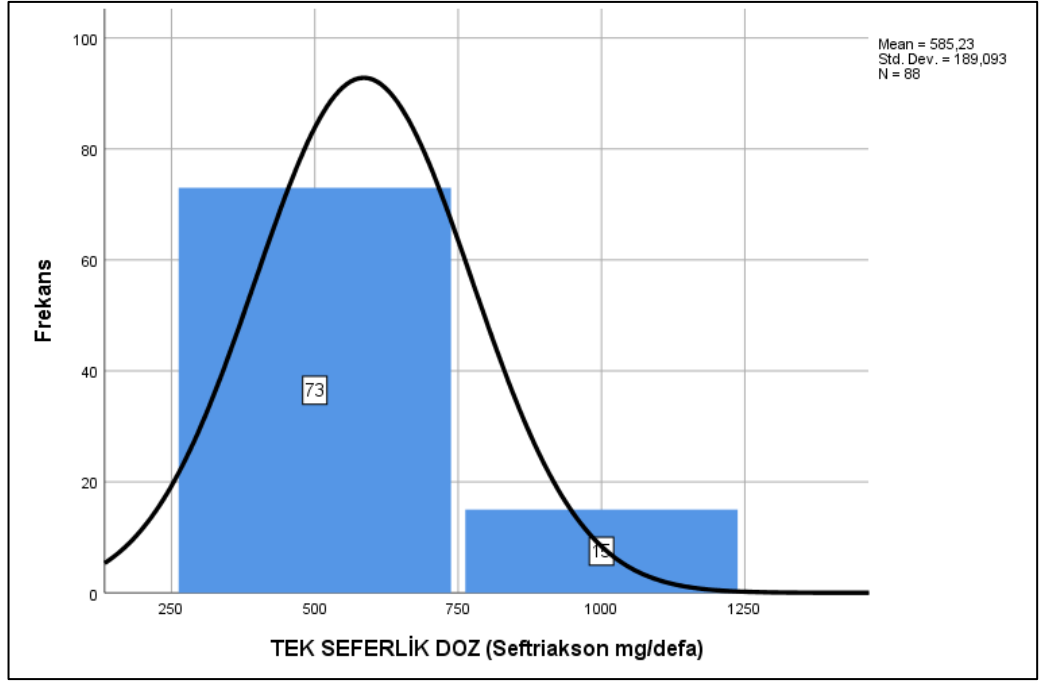


Şekil 6.7 Günlük Toplam Seftriakson Dozu Histogram Grafiği

Tek seferlik seftriakson kullanım dozunun çalışmanın %83'ünde 500 mg olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.10 Tek Seferlik Seftriakson Dozu (mg/defa)

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	500	73	83,0	83,0	83,0
	1000	15	17,0	17,0	100
	Total	88	100	100	

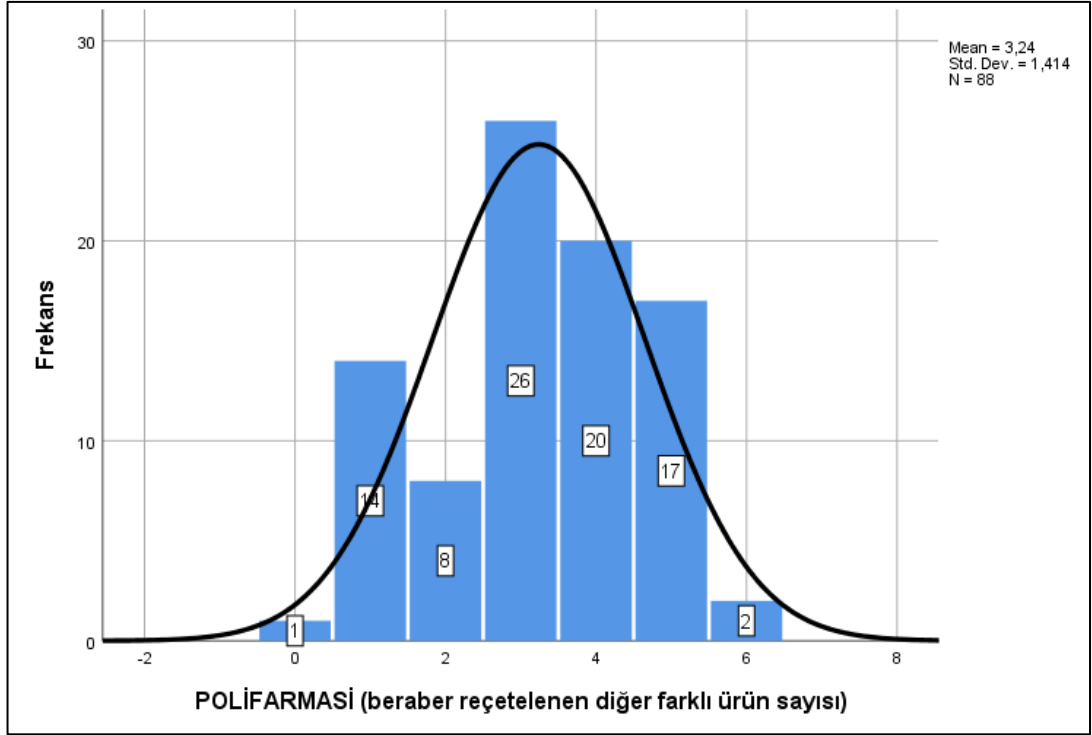


Şekil 6.8 Tek Seferlik Seftriakson Dozu Histogram Grafiği

Polifarmasi yani seftriaksonla beraber reçetelenen diğer farklı ürün sayısı çalışmanın %29,5'inde 3 olduğu ve %22,7'sinde de 4 ilaç olduğu, %19,3'ünde 5 ilaç olduğu saptanmıştır. En fazla seftriaksonla beraber 6 başka ilaç reçetelendiği saptanmıştır.

Tablo 6.11 Polifarmasi

		Frekans	Yüzde %	Geçerli Yüzde %	Kümülatif Yüzde %
Geçerli	0	1	1,1	1,1	1,1
	1	14	15,9	15,9	17,0
	2	8	9,1	9,1	26,1
	3	26	29,5	29,5	55,7
	4	20	22,7	22,7	78,4
	5	17	19,3	19,3	97,7
	6	2	2,3	2,3	100,0
	Total	88	100,0	100,0	



Şekil 6.9 Polifarmasi Histogram Grafiği

6.2. Çıkarımsal İstatistikler

6.2.1. Cinsiyete göre çıkarımsal istatistikler

Cinsiyete göre istatistiksel analiz *Kruskal Wallis Test Sonuçları* tablosunda değişkenler ortalama, standart sapma, standart hata ortalaması şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 6.12 Cinsiyete Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları

	Çocuk Hastanın Cinsiyeti	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	Kruskal-Wallis p
Hasta Yaşı (Ay)	Kız Çocuk	40	33,15	26,941	4,260	,180
	Erkek Çocuk	48	33,33	17,710	2,556	
Reçetedeği Kutu Miktarı (Seft-riakson)	Kız Çocuk	40	4,45	1,085	,172	,722
	Erkek Çocuk	48	4,33	1,018	,147	

	Çocuk Hastanın Cinsiyeti	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	Kruskal-Wallis p
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Kız Çocuk	40	675,00	311,119	49,192	,712
	Erkek Çocuk	48	635,42	224,546	32,410	
Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Kız Çocuk	40	587,50	192,404	30,422	,918
	Erkek Çocuk	48	583,33	188,311	27,180	
Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Kız Çocuk	40	3,03	1,423	,225	,186
	Erkek Çocuk	48	3,42	1,397	,202	

Hasta yaşı (ay), kutu miktarı, günlük toplam, tek seferlik doz, polifarmasi parametreleri cinsiyet açısından incelenmiştir.

Buna göre hiçbir parametrenin birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır.

6.2.2. Hastalık teşhisine göre çıkarımsal istatistikler

Hastalık teşhisine göre istatistiksel analiz *Kruskal Wallis Test Sonuçları* tablosunda değişkenler ortalama, standart sapma, standart hata ortalaması şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 6.13 Reçete Teşhisine Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları

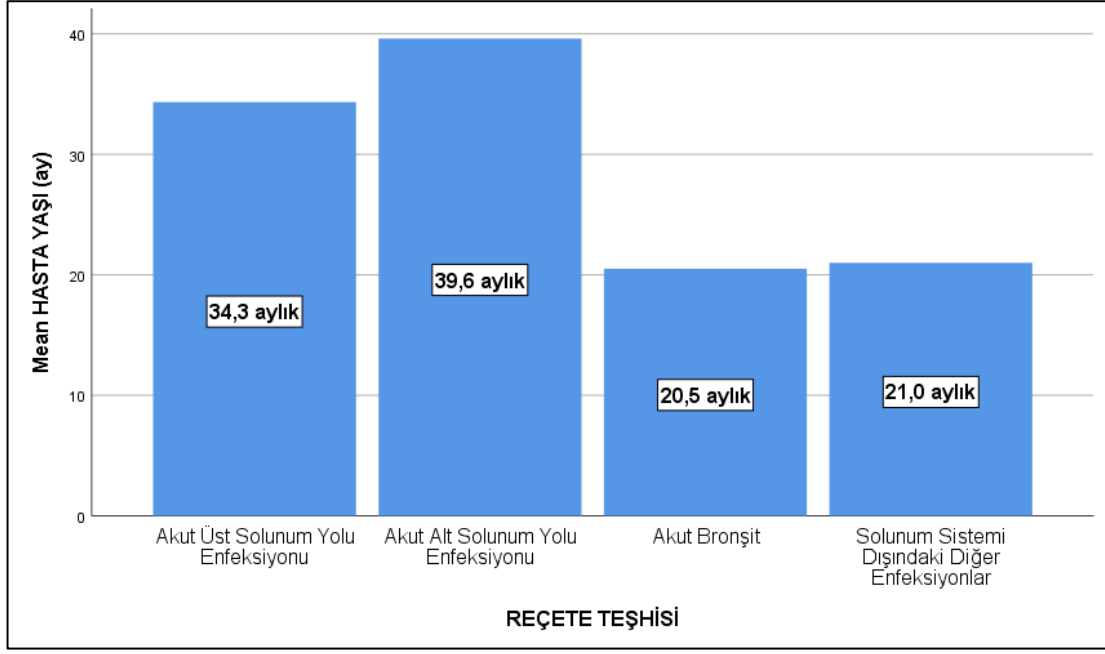
Test İstatistikleri ^b					
	Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede Ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)
Kruskal-Wallis H	4,480	1,470	4,292	3,070	1,373
df	3	3	3	3	3
Anlamlılık p	,214	,689	,232	,381	,712

B. Grup Değişkeni: Reçete Teşhisi

Tablo 6.14 Reçete Teşhisine Göre Nümerik Verilerin Ortalama Sıralamaları

	REÇETE TEŞHİSİ	N	Ort. sıralama
Hasta Yaşı (Ay)	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	46,91
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	37,00
	Akut Bronşit	4	30,00
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	28,00
	Total	88	
Reçetede Ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	45,03
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	38,50
	Akut Bronşit	4	38,50
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	47,40
	Total	88	
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	44,51
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	32,00
	Akut Bronşit	4	42,88
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	58,10
	Total	88	
Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	44,14
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	37,00
	Akut Bronşit	4	48,00
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	54,60
	Total	88	
Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	45,83
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	38,20
	Akut Bronşit	4	35,25
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	38,50
	Total	88	

Nümerik parametrelerin hiçbirinin Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu, Akut Bronşit, Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar açılardan birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır.



Şekil 6.10 Reçete Teşhisine Göre Ortalama Hasta Yaşları

Her ne kadar non-parametrik test sonuçlarına göre reçete teşhislerine göre nümerik parametreler arasında fark saptanmamış olsa da normallik varsayımız kabul edildiğinde Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu teşhisi olan reçetelerin Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar teşhisi olan reçetelerden farklı olduğu saptanmıştır (Independent Samples Test $p=0,001$).

Tablo 6.15 Reçete Teşhisine Göre Fark Saptanan Parametrenin İstatistikleri

Grup İstatistikleri					
	Reçete Teşhisi	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.
Hasta Yaşı (Ay)	Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	74	34,34	21,316	2,478
		5	21,00	1,414	,632

Tablo 6.16 Independent Samples Test

	Levene'nin eşit varyanslar testi		Ortalamaların eşitliğinde t-test						
	F	p.	t	df	Anlam- lılık p	Orta- lama Diffe- rence	Std. Hata Fark ı	95% Güven ara- lığı	
								Min	Max
Hasta Yaşı (ay)	5,991	,017	1,39 1	77	,168	13,338	9,592	- 5,762	32,437
			5,21 5	76, 868	,001	13,338	2,557	8,245	18,430

6.2.3. Reçeteleyen doktora göre çıkarımsal istatistikler

Reçeteleyen doktora göre istatistiksel analiz *Kruskal Wallis Test* Sonuçları tablosunda değişkenler ortalama, standart sapma, standart hata ortalaması şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 6.17 Reçeteleyen Doktora Göre Nümerik Verilerin En Fazla Reçeteleme Yapan İki Doktor Arasındaki Farkı

	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	N	Orta- lama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.
Hasta Yaşı (Ay)	Dr M	42	30,48	23,841	3,679
	Dr A	40	35,98	20,933	3,310
Reçetedeği Kutu Miktarı (Seftri- akson)	Dr M	42	4,36	,932	,144
	Dr A	40	4,40	1,150	,182
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Dr M	42	642,86	228,615	35,276
	Dr A	40	662,50	307,752	48,660
Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Dr M	42	595,24	198,718	30,663
	Dr A	40	575,00	180,810	28,589
Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Dr M	42	3,14	1,354	,209
	Dr A	40	3,15	1,424	,225

Tablo 6.18 Reçeteleyen Doktora Göre Nümerik Verilerin Ortalama Sıralamaları

	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	N	Ort. Sıralama
Hasta Yaşı (Ay)	Dr M	42	39,94
	Dr A	40	48,98
	Dr T	5	55,00
	Dr B	1	4,50
	Total	88	
Reçetedeği Kutu Miktarı (Seftriakson)	Dr M	42	44,55
	Dr A	40	44,24
	Dr T	5	47,40
	Dr B	1	38,50
	Total	88	
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Dr M	42	44,43
	Dr A	40	44,28
	Dr T	5	49,40
	Dr B	1	32,00
	Total	88	
Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Dr M	42	45,38
	Dr A	40	43,60
	Dr T	5	45,80
	Dr B	1	37,00
	Total	88	
Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Dr M	42	42,79
	Dr A	40	42,96
	Dr T	5	62,60
	Dr B	1	87,50
	Total	88	

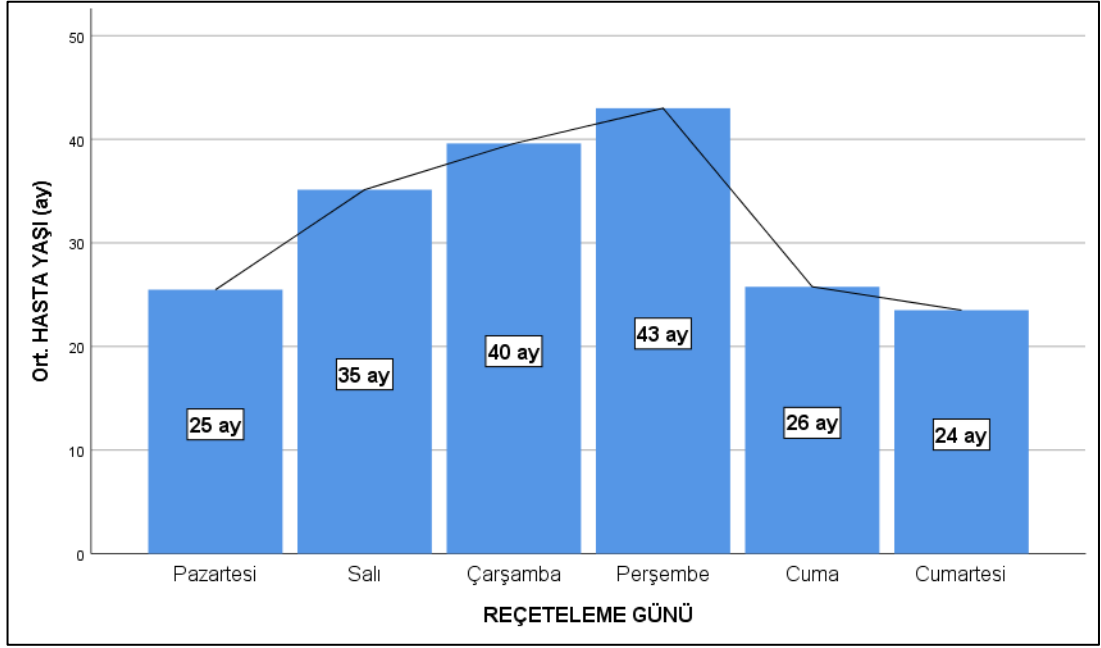
Tablo 6.19 Reçeteleyen Doktora Göre Nümerik Verilerin Kruskal Wallis Test Sonuçları

Test İstatistikleri ^b					
	Hasta Yaşı (Ay)	Reçetedeği Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)
Kruskal-Wallis H	5,886	,307	,696	,468	5,972
df	3	3	3	3	3
Anlamlılık p	,117	,959	,874	,926	,113

b. Grouping Variable: reçeteleyen Dr. (Pediatrist)

6.2.4. Reçete gününe göre çıkarımsal istatistikler

Reçetenin haftanın hangi günü yazıldığı incelenmiştir. Çalışmamızda reçete gününe göre incelendiğinde haftanın 6 günü reçeteleme yapıldığı saptanmıştır. Pazar günü reçeteleme olmadığı görülmüştür.



Şekil 6.11 Reçeteleme Gününe Göre Hastanın Ortalama Yaşı

Aşağıdaki tabloda non-parametrik test olan Kruskal-Wallis testine göre çalışmamız haftanın günlerine göre hasta yaşı ve reçetedeki kutu miktarına açılarından birbirinden farklı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.20 Reçeteleme Gününe Göre Çalışmanın Kruskal-Wallis Fark Analizi

Test Statistics ^{a,B}					
	Hasta Yaşı (Ay)	Reçetedeği Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)
Kruskal-Wallis H	4,478	3,264	3,538	3,513	6,072
df	5	5	5	5	5
Asymp. Sig.	,483	,659	,618	,621	,299

a. Kruskal Wallis Test - b. Grouping Variable: Reçeteleme Günü

Yukarıdaki tablodan da görüleceği üzere günlere göre hasta yaşlarının birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki örneklem sayısı parametrik test olan independent samples t testinin varsayımı olan örneklem sayısını aştığı varsayımı kabul edilerek parametrik test olan independent samples t testi Pazartesi ve haftanın diğer günleri tek tek arasındaki farkın hesabı için yapılmıştır.

Tablo 6.21 Pazartesi ve Çarşamba Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi

	Reçeteleme Günü	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	Anlamlılık p t testi	Ortalama
Hasta Yaşı (Ay)	Pazartesi	19	25,47	11,330	2,599	0,022
	Çarşamba	22	39,59	24,473	5,218	

Çalışmamızdaki hasta yaşları arasındaki farka benzer bir fark salı ve cumartesi arasında da mevcuttur.

Tablo 6.22 Salı ve Cumartesi Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi

Grup İstatistikleri						
	Reçeteleme Günü	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	Anlamlılık p t testi
Hasta Yaşı (Ay)	Salı	15	35,13	16,488	4,257	0,016
	Cumartesi	2	23,50	,707	,500	

Çalışmamızdaki hasta yaşları arasındaki farka benzer bir fark çarşamba ve cuma arasında da mevcuttur.

Tablo 6.23 Çarşamba ve Cuma Arasındaki t testi Hasta Yaşı Fark Analizi

	Reçeteleme Günü	N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata Ort.	Anlamlılık p t testi
Hasta Yaşı (Ay)	Çarşamba	22	39,59	24,473	5,218	0,025
	Cuma	17	25,76	10,963	2,659	

Sonuç olarak çalışmamız hasta yaşlarının günlere göre farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde:

- Pazartesi-Çarşamba
- Salı-Cumartesi
- Çarşamba-Cuma

Günlerinin birbirinden farklı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6.24 Çalışmanın Seftriakson Haricindeki Etkileşim Gruplar Tablosu

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Minör (minor)	88	,00	2,00	,4545	,62347
Monitörize edilmeli (monitor closely)	88	,00	5,00	1,1250	1,45280
Ciddi- alternatif ilaç kullan (serious- use alternative)	88	,00	2,00	,4205	,62000
Valid N (listwise)	88				

6.2.5. Korelasyon analizi

Pozitif korelasyon katsayısı aynı yönlü ilişkiyi; negatif korelasyon katsayısı ters yönlü ilişkiye işaret etmektedir. Korelasyon katsayısının büyüklüğü gücü göstermektedir.

Hasta yaşı (ay), reçetedeki kutu miktarı (seftriakson), günlük toplam doz (seftriakson mg/gün), tek seferlik doz (seftriakson mg/defa), polifarmasi (beraber reçetelenen diğer farklı ürün sayısı) nümerik parametrelerinin birbiriyle olan ilişkisi ve ilişki gücü incelenmiştir. Çalışmanın normal dağılım varsayımı sağlandığından nümerik veriler için pearson korelasyonu yapılmıştır.

Ardından nominal parametrelerinin korelasyon analizi için spearman korelasyonu kullanılmıştır. Çocuk hastanın cinsiyeti, reçeteleyen Dr. (pediyatrist), reçeteleme günü, reçete teşhisi parametreleri incelenmiştir. Çalışmanın yön (korelasyonun negatif veya pozitif yani doğru veya ters yönlü olması) tayini için reçete teşhislerinin küçükten büyüğe sıralanması:

- Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu 1.
- Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu 2.
- Akut Bronşit 3.
- Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar 4

Hasta cinsiyeti:

- Kadın 0
- Erkek 1

Reçeteleyen Dr:

- Dr. M 1.
- Dr. A 2.
- Dr. T 3.
- Dr. B 4.

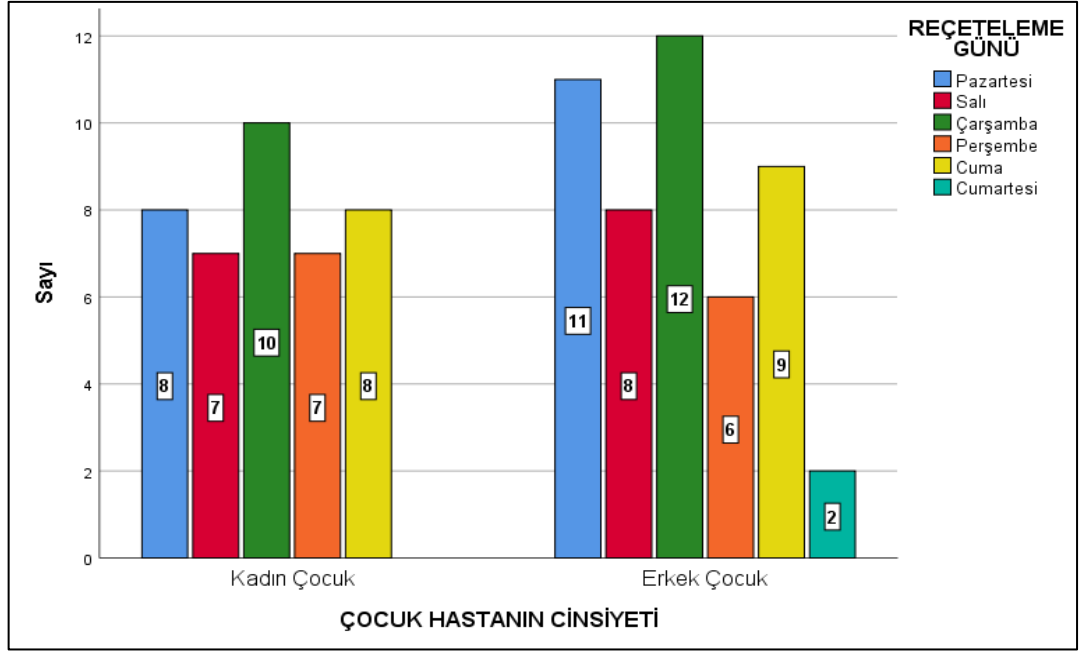
Reçeteleme günleri ise pazartesten Pazara doğru artan sıralama ile sıralanmıştır. Başka bir ifade ile pazartesi 1 salı 2 cumartesi 6. gün olacak şekilde sıralama yapılmıştır.

Bu veriler doğrultusunda aşağıdaki tablolarda korelasyon analizleri tabloları verilmiştir. Anlamli olan korelasyonlar işaretlenmiştir.

Ayrıca burada çok geniş yer tutacağından tablo olarak eklenmeyen ve çalışmamızın hem nümerik hem de nominal parametrelerinin korelasyon analizinde nominal gruptan bir nümerik gruptan bir parametreye olacak şekildeki kombinasyonlardan ve sadece istatistiksel olarak anlamlı ilişki-korelasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

Çocuk hastanın cinsiyeti ile; reçetedeki teşhis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin pozitif yönde olduğu görülmüştür (spearman's rho= 0,277; p=0,009). Pozitif yönden kasit erkeklerden kadınlara doğru geçerken; ÜSYE'den, ASYE'ye, oradan akut bronşite, oradan solunum sistemi dışındaki enfeksiyonlara geçişte artan korelasyondur. Cinsiyet nominal parametresinin çalışmamızdaki başka hiçbir parametre ile ilişkisi saptanmamıştır.

Reçeteleme günü ile; reçetedeki teşhis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (spearman's rho=-0,274; p=0,010). Negatif yönden kasit pazartesten cumartesiye (pazar günü reçete karşılanmamıştır) doğru geçerken; ÜSYE'den, ASYE'ye, oradan akut bronşite, oradan solunum sistemi dışındaki enfeksiyonlara geçişte artan korelasyondur. Reçeteleme günü nominal parametresinin çalışmamızdaki başka hiçbir parametre ile ilişkisi saptanmamıştır.



Şekil 6.12 Reçeteleme Gününün Hastanın Cinsiyetine Göre Dağılımı

Reçete teşhisi ile; hastanın yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişkinin negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (spearman's $\rho = -0,223$; $p = 0,037$). Negatif yönden kasıt yaş azalırken; ÜSYE'den, ASYE'ye, oradan akut bronşite, oradan solunum sistemi dışındaki enfeksiyonlara geçerken artan korelasyondur.

Reçeteleyen Dr. nominal parametresi ile çalışmamızdaki hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 6.25 Çalışmanın Genel Korelasyon Analizi (Spearman)

		Hastanın Cinsiyeti	Reçeteleyen Dr. (Pedi-yat-rist)	Reçeteleme Günü	Reçete Teşhisi	Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede-ki Kutu Mik-tarı (Seftri-akson)	Günlük Toplam Doz (Seft-riakson Mg/Gün)	Tek Sefer-lik Doz (Seftriak-son Mg/Defa)	Polifar-masi (Be-raber Re-çetelenen Diğ-er Farklı Ü-rün Sa-yısı)
Hastanın Cinsiyeti	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,012	-,008	,277**	,144	-,038	-,040	-,011	,142
	Anlamlılık p	.	,915	,939	,009	,182	,724	,714	,919	,187
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Reçeteleyen Dr. (Pedi-yat-rist)	Korelasyon Katsayısı	-,012	1,000	-,039	-,148	,158	,003	,009	-,047	,123
	Anlamlılık p	,915	.	,721	,168	,141	,979	,934	,662	,253
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Reçeteleme Günü	Korelasyon Katsayısı	-,008	-,039	1,000	-,274**	,039	,055	,080	,011	-,166
	Anlamlılık p	,939	,721	.	,010	,717	,610	,460	,919	,123
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Reçete Teşhisi	Korelasyon Katsayısı	,277**	-,148	-,274**	1,000	-,223*	-,067	,019	,067	-,123
	Anlamlılık p	,009	,168	,010	.	,037	,535	,859	,533	,254
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Hasta Yaşı (Ay)	Korelasyon Katsayısı	,144	,158	,039	-,223*	1,000	-,290**	-,238*	-,024	,039

		Hastanın Cinsiyeti	Reçeteleyen Dr. (Pedi-yatrist)	Reçeteleme Günü	Reçete Teşhisi	Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede-ki Kutu Mik-tarı (Seftri-akson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifar-masi (Be-raber Re-çetelenen Diğer Farklı Ürün Sa-yısı)
	Anlamlılık p	,182	,141	,717	,037	.	,006	,025	,825	,720
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Reçetede-ki Kutu Mik-tarı (Seftriakson)	Korelasyon Katsayısı	-,038	,003	,055	-,067	-,290**	1,000	,482**	-,155	,101
	Anlamlılık p	,724	,979	,610	,535	,006	.	,000	,148	,347
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Korelasyon Katsayısı	-,040	,009	,080	,019	-,238*	,482**	1,000	,726**	-,010
	Anlamlılık p	,714	,934	,460	,859	,025	,000	.	,000	,924
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Tek Seferlik Doz (Seftri-akson Mg/Defa)	Korelasyon Katsayısı	-,011	-,047	,011	,067	-,024	-,155	,726**	1,000	-,097
	Anlamlılık p	,919	,662	,919	,533	,825	,148	,000	.	,369
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Polifarmasi (Beraber Re-çetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Korelasyon Katsayısı	,142	,123	-,166	-,123	,039	,101	-,010	-,097	1,000
	Anlamlılık p	,187	,253	,123	,254	,720	,347	,924	,369	.
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88

** p <0,001 derecesinde anlamlı; * p <0,05 derecesinde anlamlı; sadece işaretli olanlar anlamlıdır.

Tablo 6.26 Çalışmanın Nominal Verilerinin Korelasyon Tablosu (Spearman)

			Çocuk Hastanın Cinsiyeti	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	Reçeteleme Günü	Reçete Teşhisi
Spearman's rho	Çocuk Hastanın Cinsiyeti	Korelasyon Katsayısı	1,000	-,012	-,008	,277**
		Anlamlılık p	.	,915	,939	,009
		N	88	88	88	88
	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	Korelasyon Katsayısı	-,012	1,000	-,039	-,148
		Anlamlılık p	,915	.	,721	,168
		N	88	88	88	88
	Reçeteleme Günü	Korelasyon Katsayısı	-,008	-,039	1,000	-,274**
		Anlamlılık p	,939	,721	.	,010
		N	88	88	88	88
	Reçete Teşhisi	Korelasyon Katsayısı	,277**	-,148	-,274**	1,000
		Anlamlılık p	,009	,168	,010	.
		N	88	88	88	88

** p <0,001 derecesinde anlamlı; * p <0,05 derecesinde anlamlı; sadece işaretli olanlar anlamlıdır.

Tablo 6.27 Çalışmanın Nümerik Verilerinin Korelasyon Tablosu (Pearson)

		Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Minör (Minor)	Monitörize Edilmeli (Monitor Closely)	Ciddi- Alternatif İlaç Kullan (Serious- Use Alternative)	Toplam Etkileşim
Hasta Yaşı (Ay)	Pearson Correlation	1	-,249*	-,232*	-,068	,115	,384**	,162	,311**	,278**
	Sig. (2-tailed)		,019	,029	,529	,284	,000	,133	,003	,009
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Reçetede ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Pearson Correlation	-,249*	1	,549**	-,140	,108	-,043	-,078	-,023	-,064
	Sig. (2-tailed)	,019		,000	,195	,316	,688	,472	,832	,553
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Pearson Correlation	-,232*	,549**	1	,707**	-,007	,060	-,020	,023	,009
	Sig. (2-tailed)	,029	,000		,000	,950	,580	,850	,835	,934
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Pearson Correlation	-,068	-,140	,707**	1	-,077	,106	,044	,034	,063
	Sig. (2-tailed)	,529	,195	,000		,476	,324	,681	,753	,558
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88

		Hasta Yaşı (Ay)	Reçetede ki Kutu Miktarı (Seftriakson)	Günlük Toplam Doz (Seftriakson Mg/Gün)	Tek Seferlik Doz (Seftriakson Mg/Defa)	Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Minör (Minor)	Monitörize Edilmeli (Monitor Closely)	Ciddi- Alternatif İlaç Kullan (Serious- Use Alternative)	Toplam Etkileşim
Polifarmasi (Beraber Reçetelenen Diğer Farklı Ürün Sayısı)	Pearson Correlation	,115	,108	-,007	-,077	1	-,033	-,127	-,090	-,108
	Sig. (2-tailed)	,284	,316	,950	,476		,759	,240	,407	,315
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Minör (Minor)	Pearson Correlation	,384**	-,043	,060	,106	-,033	1	,584**	,897**	,844**
	Sig. (2-tailed)	,000	,688	,580	,324	,759		,000	,000	,000
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Monitörize Edilmeli (Monitor Closely)	Pearson Correlation	,162	-,078	-,020	,044	-,127	,584**	1	,630**	,919**
	Sig. (2-tailed)	,133	,472	,850	,681	,240	,000		,000	,000
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Ciddi- Alternatif İlaç Kullan (Serious- Use Alternative)	Pearson Correlation	,311**	-,023	,023	,034	-,090	,897**	,630**	1	,872**
	Sig. (2-tailed)	,003	,832	,835	,753	,407	,000	,000		,000
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88
Toplam Etkileşim	Pearson Correlation	,278**	-,064	,009	,063	-,108	,844**	,919**	,872**	1
	Sig. (2-tailed)	,009	,553	,934	,558	,315	,000	,000	,000	
	N	88	88	88	88	88	88	88	88	88

** p <0,001 derecesinde anlamlı; * p <0,05 derecesinde anlamlı; sadece işaretli olanlar anlamlıdır.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız genelinde 87 farklı kişiye ait 88 seftriakson reçetesi bulunmaktadır. Seftriakson ile beraber reçetelenen diğer başka ilaçların sayısı 295 olarak saptanmıştır. Bir başka ifade ile çalışmamızda kişi başına seftriakson yazılan hasta reçetesi başına 3,35 seftriaksondan başka diğer ilaç saptanmıştır.

Seftriakson etken maddesini bütün hastaların kullandığı bilindiğinden toplamda polifarmasi ortalamasının 4,35 (seftriakson+diğer etken maddeler) olduğu görülmektedir.

Örnekleminizde pediyatrik seftriakson reçeeleri incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda 3 yıla ait ocak ayında örneklem eczanemizden verilen seftriakson reçeteleri verilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere ocak 2019 yılında karşılanan seftriakson reçete sayısı 98 olarak saptanmıştır.

2019 Ocak ayında pediyatrik seftriakson reçete sayısı 88 ve kutu sayısı 336 iken; bu sayı aralık ayı hariç 2019 yılı için 445 reçete ve 1304 kutu seftriakso olarak saptanmıştır. Kutu sayısı bazında bakıldı İlgili veriler 2017 ve 2018 yılları içinde tablolardan ayrıntılarıyla görülmektedir. Bu veriler sayesinde seftriakson tüketiminin farklılık gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızdaki teşhislerin insidansının değişmediği varsayıldığında ve her geçen gün yeni ilaçların tedaviye eklendiği düşünüldüğünde seftriakson tüketiminin bu denli değişiklikler göstermesinin akılcı olmadığı düşünülmektedir.

Buna göre ilgili grafik verileri dikkate alınarak 2017, 2018, 2019 yıllarının ocak aylarına göre trend tahminleri yapılabilir. Bu veriler değerlendirilirken antibiyotiklerin kışın daha fazla tüketildiğinin dikkate alınması önerilmektedir.

Benzer şekilde çalışmamızın yıllara göre seftriakson reçetesi ve tüketilen kutu sayısı ve yüzdeleri de bir sonraki tabloda verilmiştir. 2019 yılının aralık ayı hariç analizler yapılmıştır.

Bu grafiklerden bir eczane için yıllık verilen kutu sayısının toplam kutu sayısının %0,8 ile %1,2'si arasında değiştiği söylenebilir. Reçete bazında yıllık karşılanan seftriakson reçete yüzdelerinin ise %1,4 ile %1,8 arasında değiştiği görülmektedir.

Bu oranların ocak ayı için ise 2017 yılı hariç arttığı gözükmektedir. Bunun değişen doktorların reçeteleme alışkanlarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Yukarıdaki tartışmaların ayrıca çalışmamızın Mardin'deki bir eczanede yapılması ve 2017 yılı itibariyle aile hekimlerinin antibiyotik reçeteleme verilerine göre, en çok antibiyotik Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde; il olarak ise Mardin'de tüketildi. Mardin'i, Şanlıurfa, Adana, Şırnak izledi. Edirne, Yozgat ve Artvin ile en az antibiyotik kullanan iller oldu (97).

Çalışmamızda da reçeteleme oranının yüksekliğini ortaya koyduğumuz antibiyotik grubunun reçeteleme oranını düşürmek üzere 2018 yılında Sağlık Bakanlığı akılcı antibiyotik kullanım biriminin Mardin ilini ziyaretleri olmuştur (98).

Antibiyotik oranının ülkemizde WHO tarafından yapılan ve literatürde önemli bir yeri olan *lancet* dergisinde yayımlanan bir çalışmayla da ortaya konmuştur. Ve bugün de hala antibiyotik tüketiminde istenen seviyede değiliz (1).

Çalışmamızda sadece seftriakson reçetesindeki ilaçların seftriaksonla veya kendi aralarındaki etkileşimine bakılmıştır.

Tablo 7.1 Seftriaksondan Başka Diğer Etkileşimlerin Doktora Göre Fark Analizi

	Reçeteleyen Dr. (Pediatrist)	N	Mean Rank	Kruskal-Wallis p
Toplam Etkileşim	Dr M	42	41,67	0,457
	Dr A	40	46,89	
	Dr T	5	53,70	
	Dr B	1	22,00	
	Total	88		

Seftriaksondan başka diğer etkileşimlerin doktora göre fark analizi yapılmıştır. Buna göre doktorlar arasında toplam etkileşimin birinden farklı olmadığı saptanmıştır (Kruskal-Wallis p=0,457).

Benzer şekilde toplam etkileşimin reçeteleme gününe göre de farklı olmadığı saptanmıştır (Kruskal-Wallis p=0,427).

Tablo 7.2 Seftriaksondan Başka Diğer Etkileşimlerin Teşhise Göre Fark Analizi

	Reçete Teşhisi	N	Mean Rank	Kruskal-Wallis p
Toplam Etkileşim	Akut Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	74	45,84	0,627
	Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu	5	40,80	
	Akut Bronşit	4	38,88	
	Solunum Sistemi Dışındaki Diğer Enfeksiyonlar	5	32,90	
	Total	88		

Seftriakson reçetesindeki diğer ilaçların kendi arasındaki etkileşimler teşhise göre incelenmiştir. Toplam etkileşimin birinden farklı olmadığı saptanmıştır (Kruskal-Wallis p=0,627).

Tablo 7.3 Çalışmamızın Aylara Göre Seftriakson Reçetesi ve Kutu sayısı Trendi

Aylar	Seftriakson İçeren Reçete Sayısı	Tüm Reçete Sayısı	Seftriakson Kutu Sayısı	Toplam İlaç Adet Sayısı (Bütün İlaçlar Kutu Sayısı)	Karşılanan Seftriakson Reçete Yüzdesi	Verilen Seftriakson Kutu Sayısı Yüzdesi
2017 Ocak	24	2324	38	15237	1,0%	0,2%
2018 Ocak	123	2340	695	14756	5,3%	4,7%
2019 Ocak	88	3181	~550	20413	2,8%	2,7%

Tablo 7.4 Çalışmamızın Yıllara Göre Seftriakson Reçetesi ve Kutu sayısı Trendi

Yıllar	Seftriakson İçeren Reçete Sayısı	Tüm Reçete Sayısı	Seftriakson Kutu Sayısı	Toplam İlaç Adet Sayısı (Bütün İlaçlar Kutu Sayısı)	Karşılanan Seftriakson Reçete Yüzdesi	Verilen Seftriakson Kutu Sayısı Yüzdesi
2017 TÜM YIL	369	25258	1935	162902	1,5%	1,2%
2018 TÜM YIL	404	28321	1407	181536	1,4%	0,8%
2019 TÜM YIL (aralık hariç)	445	24132	1304	145128	1,8%	0,9%

Polifarmasi aynı endikasyonlara birden fazla ilaç verme, fazla ilaç verilmesinden kaynaklı ilaç-ilaç etkileşimlerine, hastalık-ilaç etkileşimlerine, farmakokinetik ve veya farmakodinamik ilaç etkileşim prensiplere yeterli dikkat etmeme, hastalığın endikasyon ile uyumlu olmayan ilaçların kullanımı olarak tanımlanmaktadır (99).

Çalışmamızın bütünü incelenmiş ve seftriakson ile beraber kullanılan ilaçlar etken madde bazında çalışmadaki sayılarına göre çoktan aza doğru sıralanmıştır. Buna göre seftriaksonla beraber en fazla reçetelenen ilk 5 ilaç: metilprednisolon sodyum süksinat, salbutamol, ibuprofen, klorfeniramin melet, klaritromisin olarak saptanmış olup bunlar toplamda 163 defa ve yarıdan fazla şekilde (%55,3) reçetelenmiştir. Bir başka ifade ile bu ilk 5 ilaç seftriaksonla beraber yazılan diğer 22 ilaçtan daha fazladır. Bu da bize ilk bu ilaçların etkileşimlerine daha fazla dikkat etmemizin akılcı olduğunu göstermektedir.

Bu gruplar arasındaki etkileşim incelendiğine seftriakson ile olmasa da kendi aralarında majör etkileşim de dahil olmak üzere çeşitli etkileşimler elektronik etkileşim programlarıyla tespit edilmiştir.

Metilprednisolon ile klaritromisin arasında majör etkileşim saptanmıştır ve diğerleri arasında çok sayıda başka başka etkileşim başka başka etkileşim programlarıyla saptanmıştır (*medscape.com, drugs.com, epocrates.com, uptodate.com*) saptanmıştır.

Çalışmamız genelinde reçete teşhislerine bakıldığında akut solunum yolu enfeksiyonları ve teşhislerinin akut ÜSYE teşhisinin bütün teşhislerin %84,1, akut ASYE

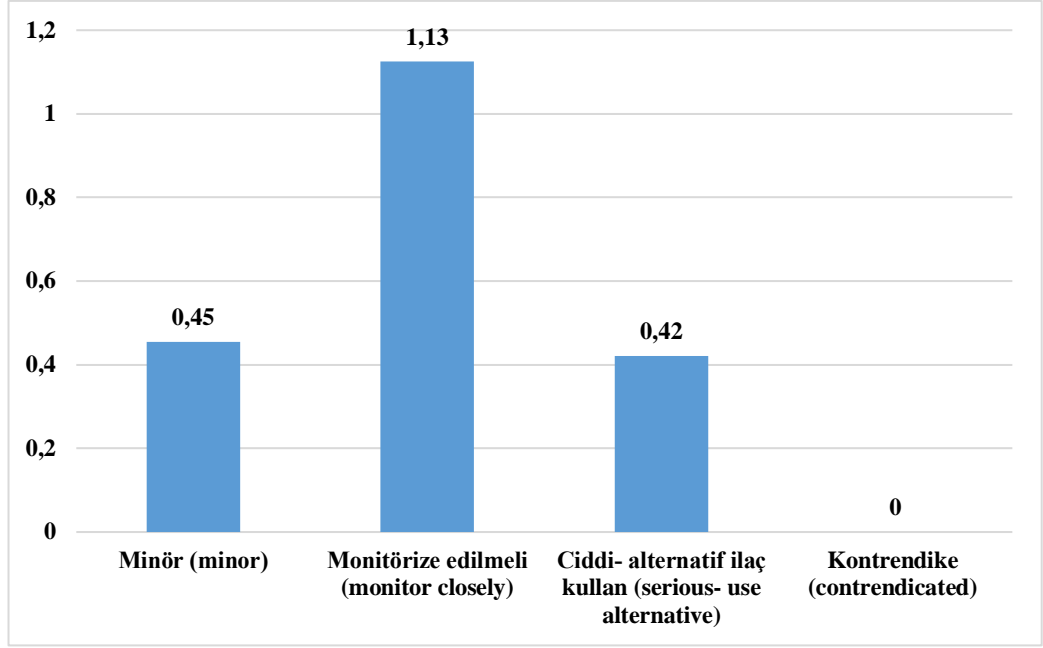
%5,7, akut bronşit %4,5 ve solunum sistemi dışındaki diğer enfeksiyonlar %5,7 (akut tonsilit 2 reçete; enterit 1 reçete; otitis media 1 reçete) oranlarında saptanmıştır. Çalışmamızda 88 (87 farklı kişi) reçete için toplamda 6 farklı teşhis saptanmıştır.

Buna göre aşağıdaki tablonun eczacıların ve hekimler ile diğer sağlık çalışanlarının seftriakson ile beraber yazılan ilaçlar ve ko-morbiditeleri göz önüne almasının hastanın yararına olacağı düşünülmektedir.

Seftriakson, görece güvenli, geniş aktivite spektrumu, uzun plazma yarı ömrü ve yan etkilerin azlığı ile bilinen yaygın olarak kullanılan, yarı sentetik üçüncü kuşak bir sefalosporin grubu bir antibiyotiktir olarak ifade edilmektedir. Bununla birlikte, seftriakson ve safra "çamuru" (psödotiyazis) ilişkisi iyi belgelenmiştir (100, 101).

Seftriaksondan biliyer çamurlanma insidansı %25 ile %46 arasında değişmektedir, ciddi komplikasyonlar nadiren görülür (102).

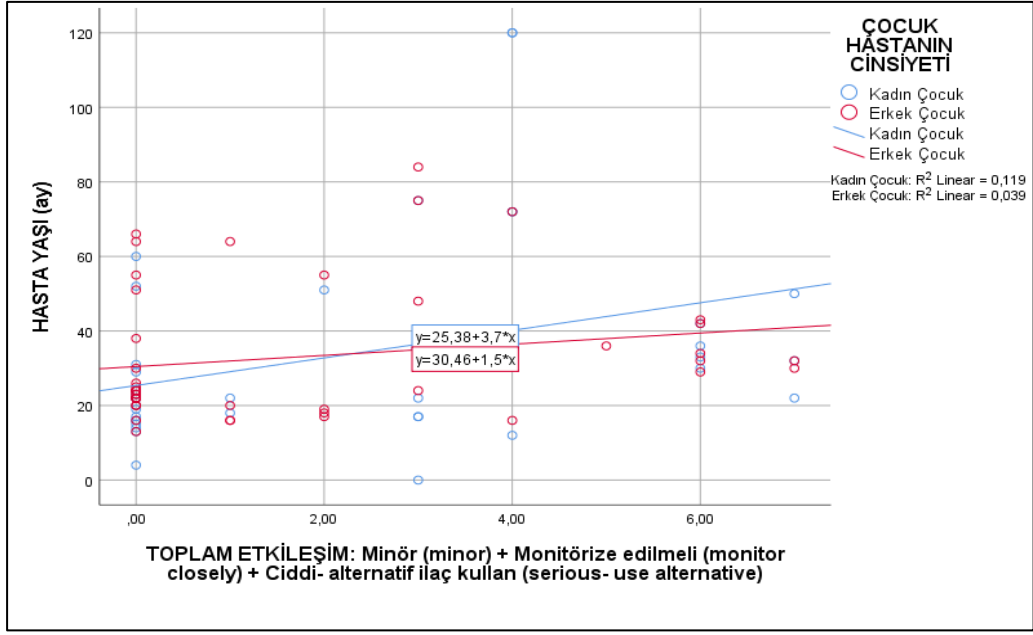
Seftriakson, safrada serumdan 20 ila 150 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur, minimal olarak metabolize edilir ve kalsiyum duyarlı olan iki değerli bir anyon olarak atılır. Psödotiyazisin, karaciğerin biyokimyasal olarak anormal bir safra ve anyon çökeltme ortamı sağlayan safra kesesi etkisinin salgıladığı hepatik bir etki kombinasyonundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Hızlı başlangıç ve hızlı sonlanmış etkili seftriakson-kalsiyum çamuru genellikle asemptomatiktir, ancak kesin kolelitiazis (örn.safra kesesi taşları) ile sonuçlanabilir (103).



Şekil 7.1 Kişi Başına Düşen Ortalama Seftriakson Harici İlaç Etkileşimi

Seftriakson ile kullanılan ilaçların kendi arasındaki etkileşimlerinin hastanın yaşı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (spearman $\rho=0,358$, $p=0,001$; pearson $r= 0,278$, $p=0,009$). Bu nedenle seftriakson kullanan hastalarda ilaç etkileşimleri nedeniyle meydana gelecek olası hastalıklara karşı sağlık çalışanlarının dikkatli olması gerekmektedir. Yaşla artan etkileşim katsayısı ayrıca hekimlerin küçük yaşlardaki hastalara ilaç reçete ederken daha dikkatli ve temkinli davrandığına işaret olabilir.

Bu etkileşime daha dikkatli bakıldığında bunun Ciddi- alternatif ilaç kullan (serious- use alternative) ile olan korelasyonunun daha fazla olduğu görülmektedir (spearman $\rho= 0,424$, $p=0,001$; pearson $r= 0,311$, $p=0,003$).



Şekil 7.2 Toplam Etkileşim ile Hasta Yaşının Cinsiyete Göre Saçılma Grafiği

Yenidoğanda ilk 2-3 ay kullanılmamalıdır. Bir süre sonra kendiliğinden geçebilirse de hepatotoksisite, safra koyulaşması ve safra çamuru oluşmasına yol açabilir. Anafilaksi riski olup hemolitik anemi ve hematüriye neden olabilmektedir (72).

Çocuklarda ilaçlara bağlı yan etki görülmesinin yetişkinlerden daha sık rastlanmaktadır. Çocuklarda ilaç metabolizasyonunun yetersiz olması bunun sebepleri arasında sayılabilir. Penisilin ve sefalosporin alerjisi bulunan hastaların sefalosporin bağımlı anafilaksi gelişimi daha yüksektir. Ayrıca diğer antibiyotiklerle beraber kullanımlarda meydana gelen çapraz reaksiyonun meydana geldiği bilinmektedir. Çalışmamızda tablo 7.1 sıklıklarına göre seftriaksonla beraber reçetelenen diğer ilaçlar tablosunda da antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Bu çapraz reaksiyon penisilin ve sefalosporinlerin ortak beta-laktam halkasına sahip olmasından ileri gelmektedir (73, 74).

Sonuç olarak ilgili yaş gruplarında seftriaksonun daha dikkatli kullanılması gerekmektedir.,

Bir çalışmaya göre seftriaksona bağlı gelişen 22 anafilaksi vakasının 4'ünün çocuklarda meydana geldiği görülmektedir (78).

Toplam etkileşim ile hasta yaşının cinsiyete göre saçılma grafiğinde ayrıntıları görüleceği üzere kadın cinsiyetinin seftriakson haricindeki diğer ilaçların birbiriyle olan etkileşimlerine karşı daha hassas oldukları görülmektedir. Hekimlerin kadın hasta gruplarının reçetelenmesinde daha az dikkatli oldukları veya daha dikkatli olmaları gerektiği düşünülmektedir.

Tablo 7.5 Sıklıklarına Göre Seftriaksonla Beraber Reçetelenen Diğer İlaçlar

	Seftriaksonla Beraber Reçetelenen Etken Madde	Sayı	Yüzde %
1	Metilprednisolon Sodyum Süksinat	46	15,6
2	Salbutamol	35	11,9
3	İbuprofen	35	11,9
4	Klorfeniramin Meleat	25	8,5
5	Klaritromisin	22	7,5
6	Budenosid	20	6,8
7	Çinko Sülfat Heptahidrat	18	6,1
8	Oseltamivir Fosfat	17	5,8
9	Azitromisin Dihidrat	17	5,8
10	Oseltamivir Fosfat	17	5,8
11	Parasetamol	16	5,4
12	Metronidazol Benzoat	4	1,4
13	Demir	3	1,0
14	Sefiksim	3	1,0
15	Amoksisilin	2	0,7
16	Ketoprofen	2	0,7
17	Multivitamin	2	0,7
18	Oksimetazolin Hidroklorür	2	0,7
19	Trimetobenzamid Hcl	1	0,3
20	Montelukast	1	0,3
21	Erdostin	1	0,3
22	Ketotifen Fumarat	1	0,3
23	Setirizin	1	0,3
24	Guafenesin+ Terbutalin	1	0,3
25	Pirantel	1	0,3
26	Benzidamin Hidroklorür	1	0,3
27	Siprofloksasin	1	0,3
	Toplam	295	100

Yukarıdaki sıklıklarına göre seftriaksonla beraber reçetelenen diğer ilaçlar tablosundaki hiçbir etken madde elektronik etkileşim programları tarandığında seftriakson ile aralarında ilaç-ilaç etkileşimine rastlanmamıştır. Ancak gerek literatür tarandığında gerekse 2'den fazla etken maddenin beraber kullanılmasından da kaynaklı olabilecek bazen sebebi bilinmese de ölümcül olabilen seftriaksonun diğer ilaçlarla etkileşimlerine dair literatürde olgulara rastlanmaktadır.

Örneğin, seftriakson ve bizim çalışmamızda 16 reçetede rastlanan parasetamol ve fenretinid etken maddelerinin arasındaki muhtemel ölümcül ilaç etkileşimi: Nöroblastom (NANT) faz 1 olgu sunumu gibi çalışmalar literatürde mevcuttur. Seftriakson ve asetaminofen ve başka diğer bazı etken maddelerin beklenmeyen ölümcül hepatotoksisiteye neden olabilmektedir. Üç ve daha fazla etken madde arasında beklenmeyen ciddi ilaç etkileşimleri meydana gelebilmektedir. Örneğin seftriakson ve parasetamol kullanan hastaların fenretinid kullanmalarından kaçınmaları gerekmektedir (104).

Yukarıda ölümcül ilaç etkileşimi olarak ifade edilen seftriakson etkileşim çalışmasında 3 ayrı etken madde olduğu görülmektedir.

Genel olarak potansiyel ilaç etkileşim olasılığı ve aşağıdaki risk faktörleri dikkate alındığında ve bizim çalışmamızdaki polifarmasi ortalamasının bunun (3 etken maddenin üzerine) çok üzerinde yani 4,35 ayrı etken madde olduğu dikkate alındığında seftriaksonun güvenli kullanılması için ilaç etkileşim risk faktörlerinin önemi anlaşılmaktadır.

İlaç etkileşiminin risk faktörleri tablosunun çalışmamızdaki bütün bulguların değerlendirilmesi için faydalı olacağı düşünülmektedir (6).

Tablo 7.6 Etkileşim Risk Faktörleri

Kategori	Risk faktörü / Potansiyel etki
Hasta özellikleri ve Demografik faktörler	Yaş (<5 yıl ve ≥ 65 yıl); İlaç dağıtımında değişiklikler; ilaç birikimine neden olabilecek klirens azalması
	Kadın cinsiyeti; Erkeklere kıyasla metabolize etme yeteneğinin azalması
Sosyal faktörler	Beslenme; Sitokrom p450 aktivitesini etkiler (örneğin greyfurt suyu CYP3A4 aktivitesini inhibe eder)
	Sigara içmek; Sitokrom p450 aktivitesini etkiler (yani, CYP 1A2'yi indükler)
	Alkol; Sitokrom p450 aktivitesini, özellikle de CYP 2E1'i etkiler.
Organ fonksiyon bozuklukları	Azalmış böbrek fonksiyonu; Serum ilaç konsantrasyonlarında ve birikiminde artışa yol açabilecek azalmış klirens
	Azalmış karaciğer fonksiyonu; Azalmış metabolizma, ana ilacın ve / veya metabolitin Artmış serum konsantrasyonları ve birikimi sonuçlanabilir
	Kalp Yetmezliği (KY); Komborbidite ile reçete edilen ilaç sayısı nedeniyle artan risk
Metabolik ve endokrin faktörler	Obezite; Lipofilik ilaçların Artmış dağılımı
	Yağlı karaciğer; Değişmiş metabolizma
	Hipoproteinemi; Serum ilaç konsantrasyonunda artış
Genetik faktörler	Genetik polimorfizm (ultrahızlı, geniş, orta veya zayıf metabolizörler); Değişmiş metabolizma
Akut tıbbi durumlar	Dehidratasyon; Artmış serum ilaç konsantrasyonları
	Hipotansiyon; Azalmış klirens
	Hipotermi; Azalmış klirens
	Enfeksiyon; Artmış katabolizma

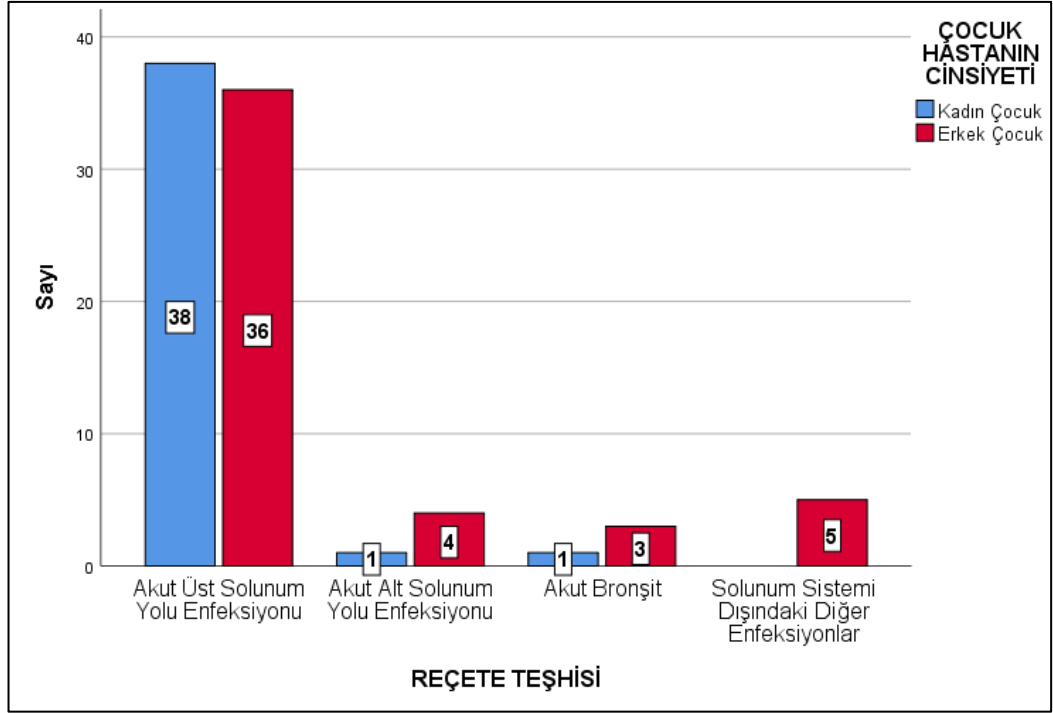
Kategori	Risk faktörü / Potansiyel etki
İlaca bağlı özellikler	Dar terapötik indeks (NTI) Yüksek Protein bağlanması; Dozla ilişkili advers ilaç olaylarında artış protein yer değiştirmesinden artan fraksiyon (aktive ilaç)
	Küçük dağılım hacmi; Plazmaya sınırlı ilaçlar
	Sitokrom p450 substratı; İndükleyici veya inhibitör presipitan ilaç ile artan veya azalan serum ilaç konsantrasyonu
	P-glikoprotein substratı; İndükleyici veya inhibitör presipitan ilaç ile artan veya azalan serum ilaç konsantrasyonu
Diğer faktörler	Polifarmasi; Polifarmasi yani ilaç sayısındaki artış ile istenmeyen ilaç etkileşimi riski arttı
	Reçeteleyen sayısı; Reçeteli ilaçların sayısı ilaçları reçeteleyenlerin sayısı ile birlikte artmaktadır.
	Gidilen eczane sayısı; Reçeteli ilaçların sayısı çoklu eczanelerde artar; Eczacı, hastaya reçete edilen tüm ilaçlar hakkında bilgi sahibi olmayabilir.
	Kendiliğinden (reçetesiz) ilaç; Reçeteli ilaçlarla etkileşime giren OTC ilaçlar
	Hastanede kalış süresi; Hastanede edinilmiş durumlar ve ardışık ilaç tedavisi

Yukarıdaki ilaç etkileşimleri risk faktörleri tablosu dikkate alınarak çalışmamız değerlendirildiğinde reçetelerimizin birçok risk faktörünü taşıdığı düşünülmektedir.

Hasta özelliklerinden Yaş (<5 yıl ve ≥ 65 yıl) ilaç dağıtımında değişikliklere sebep olduğundan başka bir ifade ile ilaç birikimine neden olabilecek klirens azalmasına neden olmaktadır.

Kadın cinsiyeti erkeklere kıyasla metabolize etme yeteneğinin farklı olması ilaç hataları açısından bir risk faktörüdür (6).

Cinsiyete göre çalışmamızın etkileşim durumunun birbirinden farklı olmadığı saptanmıştır (Mann-Whitney U p= 0,848)



Şekil 7.3 Hastanın Cinsiyetine Göre Reçete Teşhisi

İlaç- hastalık etkileşimlerine de ilaç- ilaç etkileşimlerinde olduğu gibi klinikte rastlanılabilmektedir. Çalışmamızda hasta cinsiyetine göre teşhisler arasındaki fark incelenmiştir buna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Chi-Square Tests $p=0,066$). Yine de yukarıdaki hastanın cinsiyetine göre reçete teşhisi grafiğinin teşhis ve seftriakson tedavisinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

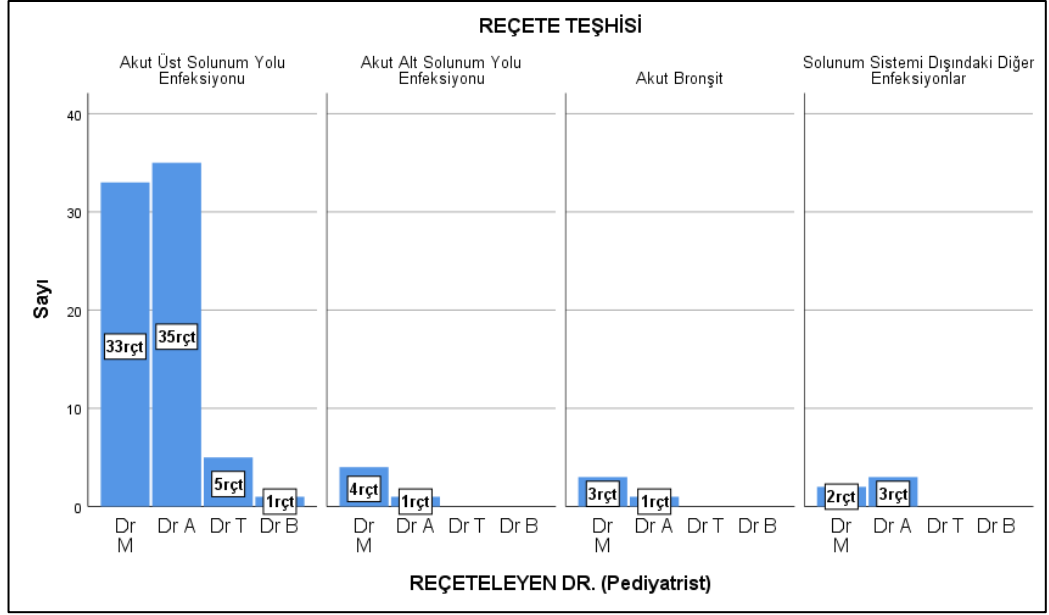
Ayrıca ilaç etkileşiminin risk faktörleri tablosunda da belirtildiği üzere hasta özellikleri ve demografik faktörler risk faktörleri arasında sayıldığından seftriakson tedavisinde sağlık mensuplarının cinsiyetin teşhis üzerindeki etkisinin ağırlığının bilindiğinde tedavi kararlarına az da olsa faydalı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda ile kullanılan diğer ilaçlar hakkındaki yukarıdakine benzer değerlendirmelerin eczacılar tarafından yapılarak reçeteleyenlerin dikkate sunulmasının gerektiği düşünülmektedir.

Ülkemizde eczacının reçete yazma yetkisi yoksa da reçetede hatalardan en az doktor ve hatta bazen daha fazla şekilde (örn. doz aşımı) yasalar karşısında ve ilaç geri ödeme (tek sorumlu) kurumları karşısında sorumludur.

Seftriakson reçeteleyen pediatrişte göre reçete teşhisinin değişip değişmediği ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı incelenmiştir.

Buna göre doktorlara göre reçete teşhisinin değişmediğini söyleyebiliriz (Chi-Square Tests $p= 0,881$).



Şekil 7.4 Seftriakson Reçetlerinin Doktora Göre Göre Reçete Teşhisi

Reçeteleme gününe göre hastanın cinsiyeti arasında farklı olmadığı görülmüştür (Chi-Square Tests $p= 0, 828$). Ancak kadın hastaların reçete adedinin perşembe günü hariç haftanın bütün günlerinde erkek hastalara göre daha fazla olmasının değerlendirilmeye değer bir veri olabileceği düşünülmektedir.

Hasta grubunun yaşları dikkate alındığında çalışmamızda belirtilen ilaçlardan ayrı olarak aşılama da yaptıkları düşünülmektedir. Çünkü ülkemizde aşı reddi için müracaat olmadığı müddetçe Sağlık Bakanlığı her çocuğa düzenli aşılar yapmaktadır.

Tablo 7.7 Sağlık Bakanlığı Aşı Takvimi Önerilen Aşı Takvimi

	Do- ğum da	1.Ay Sonu	2.Ay Sonu	4.Ay Sonu	6.Ay Sonu	12.Ay Sonu	18.Ay Sonu	24.Ay Sonu	İlk Öğ- retim 1	Orta Öğre- tim 4
Hepatit B	I	II			III					
BCG			I							
Dabt-İpa- Hib			I	II	III		R			
Kpa			I	II		R				
Kkk						I			II	
Dabt-İpa									R	
Opa					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Su Çiçeği						I				

Hep B: Hepatit B aşısı; BCG: Bacille Calmette-Guerin aşısı; DaBT-İPA-Hib: Difteri; Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b aşısı (Beşli Karma aşısı); KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşısı; OPA: Oral Polio aşısı; Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz aşısı; R: Rapel (Pekiştirme)

BCG Aşısı: BCG aşısı bebeğin 4 ayına kadar uygulanabilmektedir. 5 yıl koruyucu etkisi vardır. Beş yıldan sonra aşı tekrar edilmelidir. İlkokul birinci ve beşinci sınıflarda aşı tekraredilmektedir. seftriakson, BCG aşısının farmakodinamik antagonizma ile yaşadığı etkileri azaltır. Seftriakson BCG aşısı ile kontrendikedir.

Kolera Aşısı: İnaktive virüsler içermektedir. Bu aşı 6 yaşından itibaren ve bu yaşın ilerisinde 2-6 hafta aralıkların da 2 doz alınarak uygulanmaktadır (yaklaşık 2 yıl koruma sağlamaktadır). Yurt dışı seyahatlerinden önce yapılmalıdır. Seyahatler sırasında gidilecek ülkelere tifo, kolera, leptospiroz, sarıhumma ve ansefalit aşıları yapılmalıdır.

Seftriakson farmakodinamik antagonizma oluşturur. Kolera aşısının sistemik antibiyotiklerle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır çünkü bu ajanlar aşı suşuna karşı aktif olabilir. Aşılardan önceki 14 gün içinde oral veya parenteral antibiyotik almış hastalara kolera aşısı uygulanmamalıdır. Seftriakson ile kontrendikedir.

Seftriaksunun genel olarak sistemik antibiyotikler canlı aşılarla beraber kullanılmaması gerektiği düşünülmektedir. Aşılama için tedavinin seftriakson tedavisinin bitmesinin beklenmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda sadece seftriakson reçetesindeki ilaçların seftriaksonla veya kendi aralarındaki etkileşimine bakılmıştır. Bu yönü ile bu çalışmada tespit edilen etkileşimlerden daha fazlası olabilir diyebiliriz. Çünkü hastanın daha başka reçeteleri seçilmemiştir. Ocak ayında reçetlenen seftriakson reçetesi tek seçilmiştir.

Çalışmamızın ilaç hatalarını azaltmaya katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak eczanede eczacının hekime ulaşmasının zorluğu bilinmektedir ayrıca bu zorluğun aşılması dahilinde yine reçeteleyenlerin direnci bilinmektedir. Bu sorunun dünyada olduğu gibi ülkemizde de eczacılara ilaç konusunda daha fazla yetki verilerek aşılabileceği düşünülmektedir.

Seftriakson etken maddesi reçetlenmiş pediatrik hastalarda seftriaksonun reçetede diğer ilaçlarla etkileşiminin değerlendirilmesinin etraflıca yapılması gerekmektedir. Etkileşim tespit programlarının tek başına etkileşimlerin tespiti için yeterli ve güncel olmadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmayla eczacıların, özellikle klinik eczacılık eğitimi alanların çalışmamızda belirttiğimiz ilkeler doğrultusunda her reçeteye ve özellikle *polifarmasisi* olan reçetelere ekstra mesai ayırarak reçeteleme ve ilaç kullanım sürecinde sorumluluk sahibi olan sağlık profesyonellerini ve onların tekniker ve yardımcılarını ile hasta ve hasta yakınlarını bilgilendirmeleri gerektiği sonucuna varılmıştır.

8. KAYNAKLAR

1. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014 May;14(5):381-7/Supplementary
2. Adepu R, Nagavi BG. General practitioners' perceptions about the extended roles of the community pharmacists in the State of Karnataka: A study. *Indian J Pharm Sci* 2006; 68: 36-40.
3. American College of Clinical Pharmacy, <https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx> (Erişim tarihi 17.09.2018)
4. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Eczacılık uygulamaları Kılavuzu <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/6bbf128064769.pdf> (Erişim tarihi 25.09.2018)
5. Akılcı İlaç Kullanımı, <http://www.akilciilac.gov.tr/> (erişim tarihi: 10/11/2019)
6. Zeind, C. S., & Carvalho, M. G. (2018). *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
7. Saygı, ř., Battal, D., Özlen şahin, N., Çevre ve İnsan Sağlığı Yönünden İlaç Atıklarının Önemi, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 82-90, 2012.
8. Aktuğlu, Y., Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı*. s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. 1997. 7. Tunçtan, B., Buharalıoğlu, K., *Farmakoloji Terimleri Sözlüğü*, Sendrom III Tıp Terimleri Sözlüğü, 3, 3-44, 2005.
9. Türkoğlu, F.K., *Pediatric Kliniğine Başvuran Annelerin Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bilgi ve Tutumların Araştırılması*. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık tezi, s.120, İstanbul. 2008. 9. Chambers, F.H., *Antimicrobial Agents*. Ed: Goodman, L.S., Gilman, A. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th edition, 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA, 2001.

10. Aktuğlu, Y., Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. Pratikte Antibiyotik Kullanımı. s;11–53. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. 1997. 8. Türkoğlu, F.K., Pediatri Kliniğine Başvuran Annelerin Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bilgi ve Tutumların Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık tezi, s.120, İstanbul. 2008.
11. Cohen, F.L., Tartasky, D., Microbial Resistance to Drug Therapy: A Review, Am J. Infect. Control., 25: 51-64, 1997. 11. Durupınar, B., Antibiyotiklere Direçte Yeni Eğilimler, Klimik dergisi, 14, 2, 47-56, 2001.
12. Aktuğlu, Y., Geçmişten Günümüze Antibiyotikler. In: Tabak F, Öztürk R, Aktuğlu Y (eds). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 9-22, 2002. 13. Saltoğlu, N., Antibiyotiklere Direnç Problemi ve Etkileri, Klimik dergisi, 18, 1, 178-181, Kasım 2005.
13. Vandenbroucke-Grauls, C.M., The Threat of Multiresistant Microorganisms, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 12, 1, 27-30, 1993. 11. Durupınar, B., Antibiyotiklere Direçte Yeni Eğilimler, Klimik dergisi, 14, 2, 47-56, 2001.
14. Cohen, F.L., Tartasky, D., Microbial Resistance to Drug Therapy: A Review, Am J. Infect. Control., 25: 51-64, 1997. 11. Durupınar, B., Antibiyotiklere Direçte Yeni Eğilimler, Klimik dergisi, 14, 2, 47-56, 2001.
15. CDC (Centers for Disease Control), Nosocomial transmission of multi- drug resistant tuberculosis to health-care workers and HIVinfected patients in an urban hospital-Florida. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep1990; 39:718-22 11. Durupınar, B., Antibiyotiklere Direçte Yeni Eğilimler, Klimik dergisi, 14, 2, 47-56, 2001.
16. Vandenbroucke-Grauls, C.M., The Threat of Multiresistant Microorganisms, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 12, 1, 27-30, 1993. 11. Durupınar, B., Antibiyotiklere Direçte Yeni Eğilimler, Klimik dergisi, 14, 2, 47-56, 2001.

17. Akkan, A.G., Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, İstanbul, s. 53-62, 2-3 Mayıs 1997.
18. Akkan, A.G., Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, İstanbul, s. 53-62, 2-3 Mayıs 1997.
19. Kumar S, Parvathi A, Hernandez RL, Cadle KM, Varela MF. Identification of a novel UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) from *Vibrio fischeri* that confers high fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Archives of microbiology*. 191(5):425-9,2009.
20. Wright GD. Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current opinion in chemical biology*. 7(5):563-9,2003.
21. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical research*. 18(10):1391-9,2001.
22. Llarrull LI, Testero SA, Fisher JF, Mobashery S. The future of the beta-lactams. *Current opinion in microbiology*. 13(5):551-7,2010.
23. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Critical care clinics*. 13(4):741-62,1997.
24. Cunha BA. Antibiotic selection in the penicillin-allergic patient. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1257-64,2006.
25. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bulletin of the World Health Organization*. 38(2):159-88,1968.
26. Khardori N. Antibiotics--past, present, and future. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1049-76,2006.
27. Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, Weinfeld RE, Patel IH. Single-dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections. *The Journal of pediatrics*. 102(1):134-7,1983.

28. Khardori N. Antibiotics--past, present, and future. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1049-76,2006.
29. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Current opinion in microbiology*. 3(5):489-95,2000.
30. Adkinson NF, Jr., Saxon A, Spence MR, Swabb EA. Cross-allergenicity and immunogenicity of aztreonam. *Reviews of infectious diseases*. 7 Suppl 4:S61321,1985.
31. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American journal of infection control*. 34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73,2006.
32. Shahid M, Sobia F, Singh A, Malik A, Khan HM, Jonas D, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Critical reviews in microbiology*. 35(2):81-108,2009.
33. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 39(6):1211-33,1995.
34. Del Bene VE, John JF, Jr., Twitty JA, Lewis JW. Anti-staphylococcal activity of teicoplanin, vancomycin, and other antimicrobial agents: the significance of methicillin resistance. *The Journal of infectious diseases*. 154(2):349-52,1986.
35. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, De Quiros JC, et al. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *Journal of clinical microbiology*. 34(7):1765-8,1996.
36. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerging infectious diseases*. 5(1):147-9,1999.
37. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *International journal of antimicrobial agents*. 22 Suppl 2:79-83,2003.

38. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 43(5):1062-6,1999.
39. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 61(4):44398,2001.
40. Herbert S, Barry P, Novick RP. Subinhibitory clindamycin differentially inhibits transcription of exoprotein genes in *Staphylococcus aureus*. *Infection and immunity*. 69(5):2996-3003,2001.
41. Kremsner PG, Radloff P, Metzger W, Wildling E, Mordmuller B, Philipps J, et al. Quinine plus clindamycin improves chemotherapy of severe malaria in children. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 39(7):1603-5,1995.
42. Fraser TG, Hansen C, Long JK. Newer antibiotics for serious gram-positive infections. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 73(9):847-53,2006.
43. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 7(1):17-21,2001.
44. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 27(5):1259-65,1998.
45. Khardori N. Antibiotics--past, present, and future. *The Medical clinics of North America*. 90(6):1049-76,2006.
46. Karalliedde L. *Adverse drug interactions : a handbook for prescribers*. London: Hodder Education; lxxv, 771 p. p,2010.

47. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied microbiology and biotechnology*. 70(2):140-50,2006.
48. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 Study G, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 41 Suppl 5:S354-67,2005.
49. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *American journal of physiology Cell physiology*. 299(3):C539-48,2010.
50. Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Archives of internal medicine*. 157(13):1421-8,1997.
51. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 42(3):363-71,1998.
52. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *The Lancet Infectious diseases*. 6(10):629-40,2006.
53. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *The Lancet Infectious diseases*. 6(10):629-40,2006.
54. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Archives of internal medicine*. 168(8):805-19,2008.
55. Bowden K, Harris NV, Watson CA. Structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors. *Journal of chemotherapy*. 5(6):377-88,1993.
56. Patel RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole). *Clinical pharmacokinetics*. 5(5):405-23,1980.

57. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of internal medicine.* 135(1):41-50,2001.
58. Van Scoy RE, Wilkowske CJ. Antituberculous agents. *Mayo Clinic proceedings.* 67(2):179-87,1992.
59. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 4(5):693-704,2003.
60. Molina J, Cordero E, Pachon J. New information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 10(17):2811-28,2009.
61. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G, Jr., Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy.* 27(12):1611-8,2007.
62. Ennis DM, Cobbs CG: The newer cephalosporins. *Aztreonam and imipenem, Infect Dis Clin North Am* 1995;9(3):687-713.
63. Goldberg DM: The cephalosporins, *Med Clin North Am* 1987;71(6):1113-33.
64. Hayes MV, Orr DC: Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, *J Antimicrob Chemother* 1983;12(2):119-26.
65. Patel IH, Kaplan SA: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man, *Am J Med* 1984;77(4C):17-25.
66. Çalangu S. Parenteral Sefalosporinler (1986-2010), *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2):14-18
67. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam antibiotics. *N Eng J Med*, Vol 318, No 8, 490-500, 1987.

68. Bush k. Improving known classes of antibiotics: an optimistic approach for the future. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12:527-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.06.003>
69. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatrics outpatients. *Arch Dis Child* 2011;96:590-5. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.183541>
70. Duncan DJA, Barr DA, Seaton rA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int J Clin Pharmacol* 2012;34:410-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-012-9637-z>
71. IOM (Institute of Medicine). Antibiotic resistance: Implications for global health and novel intervention strategies. Washington DC: The National Academies Press, 2010.
72. Arslanköylü EA, Kuyucu S, Balcı S, Usta Y. İlk doz seftriakson sonrası anafilaksi. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46:81-3. <http://dx.doi.org/10.4274/tpa.46.14>
73. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-013-8367-x>
74. Petz ID. Immunologic cross reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis* 1978;137:74-9. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/137.Supplement.S74>
75. Ernst mr, van Dijken pJ, Kabel pJ, Draaisma Jm. Anaphylaxis after first exposure to ceftriaxone. *Acta Paediatr* 2002;91:355-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb01728.x>
76. Romano A, piunti e, Di Fonso m, viola m, venuti A, venemalm l. Selective immediate hypersensitivity to ceftriaxone. *Allergy* 2000;55:415-6. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00589.x>
77. Arslanköylü Ae, Kuyucu S, Balcı S, usta y. İlk doz seftriakson enjeksiyonu sonrası anafilaksi. *Türk Ped Arş* 2011;46: 81-3.

78. Yao Y, Zhou rY, Wang Y. Fatal adverse effect of injected ceftriaxone sodium in China. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21:1197-201. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3232>
79. Albarrak, A. I., Al Rashidi, E. A., Fatani, R. K., Al Ageel, S. I., & Mohammed, R. (2014). Assessment of legibility and completeness of handwritten and electronic prescriptions. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22, 522–527. doi:10.1016/j.jsps.2014.02.013
80. Odukoya, O., Schleiden, L., & Chui, M. (2015). The hidden role of community pharmacy technicians in ensuring patient safety with the use of e-prescribing. *Pharmacy*, 3, 330–343. doi:10.3390/pharmacy3040330
81. Sipora, K., VenkateswaraRao, R., & Nadendla, R. R. (2016). The role of clinical pharmacist in reducing medication errors in out patient counseling department in a secondary care hospital. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 4, 1291–1294. doi:10.21276/ijprhs.2016.04.08
82. Odukoya, O. K., Stone, J. A., & Chui, M. A. (2014). E-prescribing errors in community pharmacies: Exploring consequences and contributing factors. *International Journal of Medical Informatics*, 83, 427-437. doi:10.1016/j.ijmedinf.2014.02.004
83. Chan. Tan, 2016; Gavilan ve diğerleri, 2014; Nitadpakorn ve diğerleri, 2017) Chan, S., & Tan, C. L. (2016). A model linking store attributes, service quality and customer experience: A study among community pharmacies. *International Journal of Economics & Management*, 10, 321-342. Retrieved from <http://www.econ.upm.edu.my/ijem0>
84. Nitadpakorn, S., Farris, K. B., & Kit0tisopee , T. (2017). Factors affecting pharmacy engagement and pharmacy customer devotion in community pharmacy: A structural equation modeling approach. *Pharmacy Practice*, 15, 999–999. doi:10.18549/pharmpract.2017.03.999
85. Díaz GE et al. Analysis of pharmaceutical intervention in outpatients pharmacy department. *Farm Hosp* 2013; 37(4): 295-9.

86. Lada P, Delgado G. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 63-8.
87. Nkansah N et al. Effect of outpatient pharmacists' non-dispensing roles on patient outcomes and prescribing patterns. *Cochrane Database of Syst Rev* 2010; 7: 1-89.
88. Pande S et al. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Syst Rev* 2013; 2: 1-71.
89. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. (Institute of Medicine). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
90. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. A severity-indexed, incident-report based medication-error reporting program. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:2611–2616. [PubMed: 1814201]
91. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001;41:192–199. [PubMed: 11297331]
92. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's List of High-Alert Medications, 2012. Available at:<http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>.
93. Griffith KS. The growth of a just culture. *Joint Commission Perspectives on Patient Safety* 2009;9(12):8–9.
94. Bonkowski J, Carnes C, Melucci J, et al. Impact of barcode-assisted medication administration on emergency department medication errors. *Acad Emerg Med* 2013;20:801–806. [PubMed: 24033623]
95. The Joint Commission. Medication reconciliation. sentinel event alert. 2006. http://www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_35.htm.

96. DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2017). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. New York: McGraw-Hill Education.
97. <https://www.dunya.com/saglik/antibiyotigi-en-az-edirne-en-cok-mardin-kul-landi-haberi-432587> (erişim tarihi: 10/11/2019)
98. <http://www.akilciilac.gov.tr/?p=4987> (erişim tarihi: 10/11/2019)
99. Lee RD. *J Am Board Fam Pract*. 1998;11(2): Monane M, et al. *West J Med*. 1997;167: 167:233-237.
100. Ko CW, Sekijima JH, Lee SP: Biliary sludge. *Ann Intern Med*. 1999, 130: 301-311. 10.7326/0003-4819-130-4-199902160-00016.
101. Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD: Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int*. 2004, 46: 322-324. 10.1111/j.1328-0867.2004.01884.x.
102. Famularo G, Polchi S, De SC: Acute cholecystitis and pancreatitis in a patient with biliary sludge associated with the use of ceftriaxone: a rare but potentially severe complication. *Ann Ital Med Int*. 1999, 14: 202-204.
103. Kim YS, Kestell MF, Lee SP: Gall-bladder sludge: lessons from ceftriaxone. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992, 7: 618-621. 10.1111/j.1440-1746.1992.tb01496.x.
104. Kang, M.H., Villablanca, J.G., Glade Bender, J.L. et al. Probable fatal drug interaction between intravenous fenretinide, ceftriaxone, and acetaminophen: a case report from a New Approaches to Neuroblastoma (NANT) Phase I study. *BMC Res Notes* 7, 256 (2014) doi:10.1186/1756-0500-7-256

9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.6584
Konu : Etik Kurulu Kararı

17/05/2016

Sayın Ferhat YÜNLİ

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğumuz “Seftriakson Etken Maddesi Reçetelenmiş Pediatrik Hastalarda Seftriaksonun Reçetede Diğer İlaçları Etkileşiminin Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 17.05.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 46FC8501XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44

İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr





İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sefriakson Etken Maddesi Reçetelenmiş Pediatrik Hastalarda Sefriaksonun Reçetede Diğer İlaçları Etkileşiminin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ferhat Yünlü			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Mardin			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	03.05.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.05.2016		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 260		Tarih: 13/05/2016			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ oybirliği ” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.64780
Konu : Etik Kurulu Kararı

12/12/2019

Sayın Ferhat YÜNLİ

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17.05.2016 tarihli 10840098-604.01.01 E.6584 sayı ile onay verilen "Seftriakson Etken Maddesi Reçetelenmiş Pediyatrik Hastalarda Seftriaksonun Reçetede Diğer İlaçları Etkileşiminin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanızın başlığını "Seftriakson Etken Maddesini İçeren Pediyatrik Reçetelerde İlaç Etkileşimleri" olarak değiştirilmesi isteğiniz uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 12.12.2019 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Evrakın adresi: <http://ebya.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 66547BC8XD kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ferhat	Soyadı	Yünli
Doğum Yeri	Kızıltepe	Doğum Tarihi	20.06.1985
Uyruğu	T.C.	T.C. Kimlik No	44323****64
E-mail	ferhatyunli@gmail.com	Tel	05057043979

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Batman Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
Eczacı	Serbest Eczane	2009-2019

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65,29	62,84	55,22

Bilgisayar Bilgisi Program	Kullanma Becerisi
Eczanem	Çok iyi
Office	Orta

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.