



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLARDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

Ecz. NERİMAN İPEK KIRMIZI
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET AKICI

2019-İSTANBUL



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLARDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ ARAŞTIRILMASI

Ecz. NERİMAN İPEK KIRMIZI
DOKTORA TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

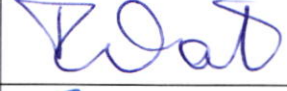
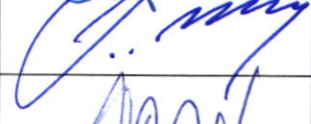
DANIŞMAN
Prof. Dr. AHMET AKICI

2019-İSTANBUL

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü : Doktora
Anabilim Dalı : Tıbbi Farmakoloji
Tez Sahibi : Neriman İpek Kırmızı
Sınav Tarihi ve Saati : 25.10.2019 10:00
Tez Başlığı : Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman	Prof. Dr. Ahmet AKICI (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Filiz ONAT (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. M. Zafer GÖREN (Marmara Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Şule GÖK (Haliç Üniversitesi)	
Üye	Prof. Dr. Sibel SAKARYA (Koç Üniversitesi)	

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 30.11.2019.....tarih ve 57.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü ✓.

Prof. Dr.
Ayşen GARGILI KELEŞ



BEYAN

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

Ecz. Neriman İpek Kırmızı

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Pediyatrik popülasyon, ilaç kullanırken ek hassasiyet gerektiren, erişkinlere göre farklı farmakokinetik, farmakodinamik ve fizyolojik dinamikleri barındıran bir gruptur. Bu gruba uygun ilaç üretilmesi yıllardır etik ve idari güçlükler ile gündeme gelmiş, pediyatrik popülasyonda kullanımı onaylı ilaç sayısı her zaman erişkin gruba göre az sayıda kalmıştır. Bu sebeplerle ilaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı kullanımları (endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb.) olarak tanımlanan “endikasyon dışı ilaç kullanımı”nın (EDİK) pediyatrik popülasyonda sık görüldüğü bilinmektedir.

Ülke genelinde yapılan mevcut çalışma, pediyatrik popülasyonda EDİK’i bu kapsamda ele alan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Hassas bir konu ile ilgili ilk olma özelliğini taşıyan bu çalışmanın yeni araştırmalara ve araştırmacılara ilham olmasını umarken bu çalışmanın hayata geçmesinde katkıda bulunan kişi ve kuruluşlara teşekkür etmek istiyorum:

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-DRP-150218-0034 numaralı proje ile desteklenmiştir. Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin dışında ayrıca bu tezin yürütülmesinde ve hazırlanmasında katkısı bulunan kişilere de özellikle teşekkürlerimi sunarım:

sadece bu çalışmanın başarılı olmasını değil, doktora eğitimimin de her aşamasını dolu dolu geçirmemi sağlayan, akademik gelişimimi borçlu olduğum danışmanım Prof. Dr. AHMET AKICI’ya

çalışma verilerinin toplanması sürecinde gösterdikleri yardımlar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanı Uzm. Dr. BANU BAYAR’a, Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı Ecz. MESİL AKSOY’a ve verilerin toplanmasındaki yazılım ve kontrol desteği için başta Dr. İBRAHİM YARADILMIŞ, Dr. FATMA İŞLİ ve Müh. ESMA KADI olmak üzere ilgili kurum çalışanlarına;

doktora eğitimim sırasında verdikleri farmakoloji ile ilgili teorik bilgilerin yanı sıra akademik bakış açısına sahip olabilmem için verdikleri destekler için değerli hocalarım, Prof. Dr. FİLİZ ONAT, Prof. Dr. ZAFER GÖREN, Prof. Dr. ATİLA

KARAALP, Prof. Dr. REZZAN GÜLHAN, Doç. Dr. HASAN YANANLI ve Doç. Dr. MEDİNE GÜLÇEBİ İDRİZOĞLU'na;

çalışmanın başından itibaren proje izleminde yer alarak değerli katkılarda bulunan Doç. Dr. Zehra Esra ÖNAL'a;

çalışmanın projelendirilmesinden itibaren her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen Uzm. Dr. Narin AKICI'ya;

doktora eğitimimin her aşamasında beni destekleyen, moral veren ve ileri gitmem için ön ayak olan Prof. Dr. HANEFİ ÖZBEK'e;

gece gündüz demeden her sorunumda yanımda olan, birlikte çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim Dr. VOLKAN AYDIN'a;

çeşitli projelerde birlikte çalıştığımız, bana ekip olduğumuzu hissettiren Ecz. DİLARA BAYRAM, Dr. MEVHİBE TAMİRCİ, Dr. ORKUN CELİL SEL ve Dr. Caner VIZDIKLAR, Bade Cevriye ÖZRENK ve kürsüde adını zikretmediğim diğer arkadaşlarıma;

tez çalışmalarım esnasında varlıklarını ve desteklerini hissettiren *aileme* ve *arkadaşlarıma* teşekkür ediyorum.

Bu tezi, hayatımın tamamında desteklerini arkamda hissettiğim ve güvenlerine layık olmak için çalıştığım *anneme* ve *babama* ithaf ediyorum.

Ecz. NERİMAN İPEK KIRMIZI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	ix
EKLER LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Çocukluk Çağındaki Fizyolojik Farklılıkların İlaç Kullanımına Etkileri	5
4.2. Çocuklarda İlaç Kullanımı Sırasında Yaşanan Zorluklar	7
4.3. Çocuklarda Klinik Araştırmalar ve Klinik Araştırmaların Tarihçesi	9
4.3.1. Klinik araştırmaların tarihçesi	9
4.3.2. Çocuklarda klinik araştırmaların tarihçesi	11
4.3.3. Türkiye’de klinik araştırmalar kavramı ve tarihsel süreci	13
4.3.4. Çocuklarda klinik araştırma yapmanın süregelen zorlukları	15
4.4. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı	16
4.4.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı ile ilgili genel bilgiler	16
4.4.2. Çocuklarda endikasyon dışı ilaç kullanımı	18
4.4.3. Hekim perspektifinden çocuklarda endikasyon dışı ilaç kullanımının zorlukları	21
4.4.4. Endikasyon dışı ilaç kullanımının Türkiye’de uygulanması	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM	25
5.1. Araştırmanın Yeri, Süresi ve Planı	25
5.2. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Verisinin İncelenmesi	25
5.2.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili genel özellikler	25

5.2.2. 2015 yılı endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili özellikler	27
5.2.3. 2016 yılı endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili özellikler	30
5.3. Reçete Bilgi Sistemine Kayıtlı Reçetelerin İncelenmesi	30
5.4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı ve Reçete Bilgi Sistemi Verilerinin Karşılaştırılması	31
5.5. Çalışmanın Hipotezi	32
5.5. İstatistiksel Analiz	33
5.6. İzinler ve Onaylar	34
6. BULGULAR	35
6.1. 2015 Yılında Oluşturulan Başvuru-Reçetelerle İlgili Değerlendirmeler	36
6.1.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları temelli yapılan tüm değerlendirmeler	36
6.1.2. Endikasyon dışı ilaç kullanım başvurularının onay alma durumu ile ilgili değerlendirmeleri	45
6.1.3. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçeteler temelli yapılan değerlendirmeler	57
6.1.4. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları ile Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçete verilerinin ilişkisine dair incelemeler	63
6.2. 2016 Yılında Oluşturulan Başvuru-Reçetelerle İlgili Değerlendirmeler	70
6.1.2 Endikasyon dışı ilaç kullanım başvuruları temelli yapılan değerlendirmeler	70
6.2.2. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçeteler temelli yapılan değerlendirmeler	79
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	87
7.1. Başvuru/Reçetelere İlişkin Genel Değerlendirmeler	88
7.2. İlaç ve Tanı Odaklı Değerlendirmeler	93
7.3. Kısıtlılıklar	100
7.4. Sonuçlar	101
8. REFERANSLAR	102
9. EKLER	117
10. ÖZGEÇMİŞ	121

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. NUTS-1 bölgeleri düzeyinde nüfus dağılımı ve pediatrik nüfusun toplam nüfusa oranı	28
Tablo 2. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında sık karşılaşılan ilaçların ve tanıların dağılımı.	35
Tablo 3. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru sonuçlarının dağılımı.	36
Tablo 4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının hastaların demografik özelliklerine göre başvuru odaklı ve hasta odaklı dağılımı.	37
Tablo 5. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının başvuruyu yapan hekimlerin branşlarına göre dağılımı.	39
Tablo 6. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların ICD-10 ana tanı kodlarının dağılımı.	42
Tablo 7. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların dağılımı.	44
Tablo 8. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının onay durumları ve hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 9. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının onay durumunun başvurunun yapıldığı kurum tipi ve başvuru yapan hekimin akademik unvanına göre karşılaştırılması.	46
Tablo 10. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.	48
Tablo 11. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında başvuruyu yapan hekimlerin branşlarının hastaların yaş grubuna göre dağılımı.	49
Tablo 12. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilaçların ATC-1 düzeyinde hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.	50
Tablo 13. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-2 düzeyindeki dağılımı.	51
Tablo 14. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-3 düzeyindeki dağılımı.	52
Tablo 15. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilaçların yaş gruplarına göre dağılımı.	53

Tablo 16. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında en sık yer alan tanılar, ilaçları ve başvuruyu yapan hekimlerin uzmanlık alanı dağılımı.	55
Tablo 17. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilk 10 ilacın, sık yazıldıkları tanıların ve farklı tanı sayılarının dağılımı.	56
Tablo 18. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin hastaların demografik özelliklere göre dağılımı.	57
Tablo 19. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı aylara göre dağılımı.	58
Tablo 20. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.	59
Tablo 21. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların dağılımı.	60
Tablo 22. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan tanıların ICD-10 ana kodu düzeyindeki dağılımı.	61
Tablo 23. Yaş gruplarına göre ayrılan endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerin hastaların bazı demografik özellikleri ile karşılaştırılması.	64
Tablo 24. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde yer alan tanıların dağılımı.	69
Tablo 25. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı.	70
Tablo 26. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı aylara göre dağılımı.	71
Tablo 27. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında başvuruyu yapan hekimlerin branşlarının hastaların yaş grubuna göre dağılımı.	72
Tablo 28. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı.	73
Tablo 29. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-3 düzeyindeki dağılımı.	74
Tablo 30. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların dağılımı.	75
Tablo 31. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların ICD-10 ana tanı kodu düzeyindeki dağılımı.	76

Tablo 32. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların dağılımı.	78
Tablo 33. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı.	79
Tablo 34. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazılışı aylara göre dağılımı.	80
Tablo 35. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.	81
Tablo 36. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı.	82
Tablo 37. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların dağılımı.	83
Tablo 38. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan tanıların ICD-10 ana kodu düzeyindeki dağılımı.	84
Tablo 39. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde yer alan tanıların dağılımı.	86

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı kurumların tipi ve başvuru yapan hekimlerin akademik unvanlarının dağılımı. 38
- Şekil 2. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyinde dağılımı. 40
- Şekil 3. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı aylara göre dağılımı. 47
- Şekil 4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin çocukların yaş gruplarına göre karşılaştırılması. 63
- Şekil 5. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı aylara göre dağılımı. 65
- Şekil 6. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı. 66
- Şekil 7. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerde yer alan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı . 67

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ATC: Anatomik Terapötik Kimyasal İlaç Sınıflama Sistemi

BPCA: Çocuklar için En İyi İlaçlar Yasası (*Best Pharmaceuticals for Children Act*)

EDİK: Endikasyon dışı ilaç kullanımı

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

EAH: Eğitim ve araştırma hastanesi

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ICD-10: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10

KÜB: Kısa ürün bilgisi

NUTS: İstatistik Bölge Birimleri Nomenklatürü

RBS: Reçete Bilgi Sistemi

RBD: Reçete başına düşen

RBDİS: Reçete başına düşen ilaç sayısı

SEGE: Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Endeksi

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

ÜH: Üniversite hastanesi

EKLER LİSTESİ

Ek-1. T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK Veri Talebi Onay Belgesi	117
Ek-2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Onay Belgesi	118
Ek-3. Tez Çalışmalarıyla İle İlgili Basılmış Yayınlar	119



Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması

Öğrencinin Adı: Ecz. NERİMAN İPEK KIRMIZI

Danışmanı: Prof. Dr. AHMET AKICI

Anabilim Dalı: Tıbbi Farmakoloji

1. ÖZET

Amaç: İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı tüm kullanımları “endikasyon dışı ilaç kullanımı” (EDİK) olarak adlandırılır. İlaç kullanımının hassasiyet gerektirdiği yaş gruplarından olan çocuklarda EDİK’e sıkça rastlandığı bilinmektedir. Bu çalışmada Türkiye’de pediatrik popülasyonda EDİK başvurularının incelenmesi ve rutin reçete verileriyle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Türkiye genelinde çocuklar (<18 yaş) için 01.01.2015-31.12.2016 tarihleri arasında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun elektronik sistemine yapılan EDİK başvuru kayıtları ve Reçete Bilgi Sistemine kaydedilmiş rutin reçete verileri retrospektif olarak analiz edildi. EDİK başvurusu yapılan hastaların demografik özellikleri, en sık yazılan ilaç ve tanıları değerlendirildi. EDİK başvurularındaki ilaç grupları ve endikasyonlar odaklı tespitlerin aynı yıla ait çocuklar için yazılan rutin reçetelerdeki tespitlerle olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla, 9328 ve 8322 adet EDİK başvurusunun, 7 029 512 ve 2 163 286 adet reçetenin yazıldığı saptandı. 2015 yılında EDİK başvurularında en sık karşılaşılan ilaçlar ekulizumab (%6,0) ve mikofenolat (%5,0), en sık karşılaşılan tanılar ise epilepsi (%6,9) ve “diğer” alt kodlu “sekonder pulmoner hipertansiyon” (%6,1) idi. Aynı yıl reçetelerde ise en sık karşılaşılan ilacın “diğer” alt kodlu “soğuk algınlığı ilaçları” (%9,7), tanının ise “birden fazla ve tanımlanmamış yerlerdeki akut üst solunum yolu enfeksiyonları” (%12,6) olduğu belirlendi. Çalışma periyodunun ikinci yılı olan 2016 yılında EDİK başvuru ve reçeteleme verilerinin benzer paterni izlediği görüldü.

Sonuçlar: Bu çalışmayla pediatrik EDİK ve rutin reçeteleme pratiği ülke düzeyinde ilk kez karşılaştırılmıştır. Bu iki pratiğin ana farmakoterapi grupları ve tanılar özelinde önemli farklılıklar içerdiği ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, endikasyon dışı, reçeteleme, Türkiye

Investigation of Off-Label Drug Use in Pediatric Population

Student's Name: NERİMAN İPEK KIRMIZI, Pharm.

Advisor: Prof. AHMET AKICI

Department: Medical Pharmacology

2. SUMMARY

Objectives: All different uses of drugs other than the area they are licensed are called “off-label drug use” (OLDU). It is well-known that OLDU is frequently encountered in children where drug utilization requires sensitivity. This study aimed to investigate pediatric OLDU applications and examine its relationship to routine prescriptions in Turkey.

Materials and Methods: The study examined paediatric OLDU applications, comparing with electronic prescription data on national Prescription Information System of Turkish Medicines and Medical Devices Agency between 01.01.2015-31.12.2016. OLDU applications were analyzed for demographic characteristics and details of drugs and diagnoses. The relationship of OLDU applications to routine prescription data were evaluated for the corresponding year in terms of drugs- and indications-centered findings.

Results: In total, 9328 and 8322 OLDU applications and 7 029 512 and 2 163 286 prescriptions were detected in 2015 and 2016, respectively. In 2015, the most common drugs in OLDU applications were eculizumab (6.0%) and mycophenolic acid (5.0%), and the most common diagnoses were epilepsy (6.9%) and “other” sub-coded secondary pulmonary hypertension (6.1%). In the same year, the most common drug found in routine prescribing was “other” sub-coded “cold medications” (9.7%), and the diagnosis was “acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites” (12.6%). In 2016, the second year of the study period, OLDU applications and prescribing data followed a similar pattern.

Conclusion: This is the first nationwide study comparing pediatric OLDU and routine prescribing practice. The findings demonstrated that these two practices have significant differences in the main pharmacotherapy groups and diagnoses.

Key Words: Children, off-label, prescribing, Turkey

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni ilaç geliştirme işlemi uzun süre, çok sayıda yetişmiş insanın işgücü ve çok yüksek miktarda maliyet gerektiren bir süreçtir. Süre ve maliyet pek çok kritere bağlı değişmekle birlikte son yıllarda daha da artış kaydettiği, çoğunda 10 yılı aşkın sürebildiği ve ekonomik yükünün 2.6 milyar Amerikan dolarına vardığı bildirilmektedir (Morgan ve ark., 2010; Dimasi ve ark., 2016). İlaçlar ruhsatlanıncaya kadar geçen sürede kapsamlı prelinik çalışmaları takiben etkililik, güvenlilik, etkin doz, yarar zarar oranının hesabı vb. konularda yeterli klinik kanıt sunmayı hedefleyen farklı fazların gerekliliklerine uygun çok sayıda klinik araştırma yapılmaktadır. Bununla birlikte ilaç adayının kullanılabileceği olası her türlü endikasyona ve yaş grubuna araştırma sürecinde yer verilmesi, maliyetinin ve gerekli sürenin daha da artması riskini taşımaktadır. Bu nedenle ilaç firmaları ruhsatlandırılacak tıbbi ürünün onay alacağı endikasyon(lar) ve yaş grup(lar)ını olabildiğince sınırlı tutmaya çalışır ve daha standart özellikteki kişiler/hastalar üzerinde klinik araştırma yapmayı tercih eder. Bu nedenle araştırma bakımından nispeten riskli, kırılabilir sayılabilecek özel popülasyonlarla (çocuk, yaşlı, gebeler vb.) ilişkili ilaç kullanım verileri çok kez daha kısıtlıdır (Kent ve Hayward, 2007; Budetti 2003).

Çocuklar, yeni ilaç geliştirme sürecinde üzerinde klinik çalışma yapılmaktan kaçınılan özel popülasyonlardan biridir (Budetti, 2003; WHO, 2007). Çocukların yaşı, vücut ağırlığı, eliminasyon organlarının çalışma hızı, plazma protein konsantrasyonu, reseptör sayısı ve duyarlılığı vb. ile ilgili pek çok farklılık, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkiler (Kearns ve ark., 2003; Akıcı ve Başaran, 2015). Tüm bu nedenler çocuklarda kullanılacak ilaçların endikasyon ve pozolojilerinin düzenlenmesi başta olmak üzere ruhsatlandırılması işlemlerinin yetişkinlerinkinden farklı yönlerinin bulunduğu işaret etmektedir. Kuşkusuz bu eksikliklerin giderilmesinde birincil yol çocuklarda klinik araştırmaların daha çok yapılmasıdır. Her ne kadar son yıllarda çocuklarda yapılacak klinik araştırmaların önünü açan yasal düzenlemeler kısmen yapılmış olsa da bu yönde yapılan araştırmalar çok riskli, idari süreç ise yetişkinlerdekine göre çok daha güçtür (WHO, 2007; Frattarelli ve ark., 2014). Söz konusu eksikliklerin giderilmesinde diğer bir yol

ise pazardaki ilaçların çocuklarda kullanılması ile ilgili deneyimlerin bilimsel değerlendirilmeleri neticesinde üretilecek kanıtlarla ilaçların endikasyonlarının bu yaş grubuna özgü yeniden gözden geçirilmesidir.

İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları “endikasyon dışı ilaç kullanımı” (EDİK) olarak adlandırılır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019). Literatüre bakıldığında onkolojinin (%85,0) ve kadın hastalıkları ve doğumun (yaklaşık %25,0) yanı sıra pediatri branşı da (%3 ile %90) EDİK’in sık rastlandığı uzmanlık alanlarındandır (Poole ve Dooley, 2004; Rayburn ve Farmer, 1997; Mühlbauer ve ark., 2009, Olsson ve ark., 2011, Cuzzolin ve ark., 2003). Çocuk hastalarda EDİK’in yanı sıra, “lisanssız ilaç kullanımı” olarak tanımlanan, ülkede ruhsatlandırma süreci henüz tam olarak tamamlanmamış ancak özel koşullarda izinle hastaların kullanımına sunulan ilaç adaylarının da sıkça kullanıldığı bilinmektedir (Aronson ve Ferner, 2017; Waller, 2007; Neubert ve ark., 2008; Sutherland ve Waldek, 2015; Cuzzolin ve Agostino, 2016). Yukarıda tanımlanan ilaç gruplarının pratikte kullanımı sırasında yaşanabilen pek çok güçlük, bu tanımların sınırlarını net olarak belirlenememesine yol açmaktadır.

EDİK kapsamında işlem gören ilaçların güncel durumunun tespit edilmesi, taraflara hem akılcı terapötik karar vermede hem de artık uygun nitelikler taşıyan ilaçların bu kapsamdan çıkartılmasında yardımcı olabilir. Türkiye nispeten genç nüfusa sahip bir ülkedir. Nüfusun neredeyse %30’unu çocukların oluşturduğu ülkemizde konu ile ilgili kanıta dayalı bilimsel veri üretilmesi hem hekimler hem de düzenleyici kurumlar açısından önemlidir (TÜİK bölgesel istatistikler: www.biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Bu çalışma ile çocuklarda EDİK’in ulusal düzeyde incelenmesi ve rutin reçete verileriyle benzeşen ve ayrışan yönlerinin araştırılması amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Çocukluk Çağındaki Fizyolojik Farklılıkların İlaç Kullanımına Etkileri

Çocukluk çağı kendi içinde de bir bütün olmayan, dinamik ve evre evre fizyolojik değişiklikler barındıran bir süreçtir. İlaçların farmakokinetiği ve farmakodinamisi sadece çocukluktan erişkinliğe geçişte değil, çocukluk çağıının içinde de değişebilmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik bu farklılıklar çocuklarda ilaç kullanımını erişkinlere göre güç hale getirmekte, çeşitli etkililik, güvenlik ve kullanım sorunları yaratmaktadır (WHO, 2007, Clavenna ve Bonati, 2009; Bouvy ve ark., 2015). Geçmişte bu farklılıkların bilinmemesinden kaynaklı pek çok trajedi yaşanmış ve çocuklarda kullanılacak ilaçlar için bu yaş grubuna özgü klinik çalışmalar zorunlu kılınmıştır. Buna rağmen çeşitli etik ve yasal zorluklarından dolayı çocuklarda klinik araştırma oranı, dolayısıyla kanıta dayalı klinik bilgi kısıtlıdır (WHO, 2007; Mulugeta ve ark., 2017; T.C. Sağlık Bakanlığı, Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz, 24 Kasım 2015). Bu nedenlerden dolayı çocuklar EDİK'in sık görüldüğü popülasyonlardandır. Nitekim literatürde pediatrik EDİK'in %90'a varabildiği bildirilmiştir (WHO, 2007; Cuzzolin ve ark., 2003; Moulis ve ark., 2018). Çocuklarda hem EDİK hem de rutin reçeteleme açısından önem taşıyan temel farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerden öne çıkanlar aşağıda sıralanmıştır:

- Farmakokinetik süreçlerin ilk adımı olan **emilim** iki yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre belirgin şekilde farklıdır. Bu farkın sebebi mide asit salgısının yetersizliği ve gastrointestinal motilitenin yavaşlığı ile ilgilidir. Ayrıca bu küçük yaş gruplarında deri incedir ve geçirgenliği fazladır. Topikal uygulamalarda sistemik sonuçlar ve toksisiteler daha kolay oluşabilir (WHO, 2007; Kearns ve ark., 2003, Akıcı ve Başaran, 2015).
- Erken çocukluk çağında vücut sıvısı ve kas, yağ oranı kompozisyonu yetişkinlere göre farklılık göstermekte ve bu durum ilaçların **dağılımını** etkilemektedir. Özellikle yeni doğanlarda görülen bu farklılıklar, hidrofilik ve lipofilik ilaçların dağılımını değiştirebilir. Örneğin, hidrofilik ilaçlardan olan

aminoglikozidler ve sefalosporinler ekstrasellüler sıvıya da dağılır ve etkili doza ulaşmaları için yetişkinlerdekinden farklı olarak daha yüksek dozlarla başlanması gerekir. Küçük yaş grubundaki çocuklarda plazma protein oranının daha az olduğu bilinmekte bu durum serbest ilaç oranının yüksek seyretmesine sebep olmaktadır. Söz konusu durum plazma proteinlere bağlanma oranı yüksek olan ilaçların toksisite riskinin artmasına sebep olmaktadır. Ayrıca preterm grupta kan-beyin bariyerinin tam fonksiyon gösteremediği de bilinmektedir, bu durum santral sinir sisteminin (SSS) duyarlılığını artırır. Sekestrasyon da çocuklarda ilaç kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken dağılımın bir diğer özel konusudur. Örneğin, tetrasiklin grubu antibiyotikler dişlere ve kemiklere sekestre olduğundan 8 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (WHO, 2007; Kearns ve ark., 2003, Akıcı ve Başaran, 2015, Kayaalp, 2012).

- İlaçların metabolizmasında ve itrahında kritik roller üstlenen karaciğer ve böbreğin işlevleri çocukların gelişim dönemleri ile yakından ilişkilidir. Karaciğer ve böbrek için doğumdan itibaren ilk iki yıl, kritik gelişim sürecidir. Preterm ve yenidoğan grubunda daha belirgin olmak üzere enzimlerinin yavaş çalışmasına bağlı olarak ilaç metabolizmasının yavaş olması, terapötik indeksi dar olan ilaçlar için özellikle önemlidir. Örneğin, yenidoğan apnesinde kullanılan teofilinin yarı ömrü, metabolizma enzimlerin yavaş çalışmasına bağlı olarak 6 kat uzayabilir ve ilaç toksisiteye sebep olabilir. Buna benzer bir şekilde yenidoğan ve bebeklerde glomerüler filtrasyon %30-50, tübüler sekresyon ise %20-30 oranında daha yavaştır (Akcı ve Başaran, 2015). Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve bazı antibiyotikler gibi pediatrik popülasyonda sıkça kullanılan ilaçların itrahının böbrekler aracılığıyla olduğu düşünüldüğünde fizyolojik değişiklikleri bilmenin önemi anlaşılabacaktır (WHO, 2007; Kearns ve ark., 2003, Akıcı ve Başaran, 2015).
- Çocukluk çağından yetişkinliğe geçerken farmakokinetik değişikliklerin yanı sıra **farmakodinamik değişiklikler** de gerçekleşir. Çocuklardaki reseptör, kanal ve taşıyıcılar ile ilgili farklılıklar bu farmakodinamik değişikliklerden sayılabilir. Örneğin, pons ve medulladaki reseptörlerle ilgili farklılıklara bağlı

olarak yenidoğanlarda opioid kaynaklı solunum depresyonu ve bradikardi riski daha yüksektir (WHO, 2007). Steroid kullanımına bağlı büyümenin baskılanması ya da cinsiyet hormonları kaynaklı endokrin sistemi etkileyen çeşitli sorunlarla karşılaşılabilir (Akıcı ve Başaran, 2015).

Yukarıda değinilen klinik deneyimler ve bunlarla ilgili mevcut bilgilerin yanı sıra ilaç kullanımının gerektirdiği doyurucu kanıta dayalı bilgi henüz yeterli değildir. Yeni ilaç geliştirme sürecinde aşağıdaki bölümlerde açıklanacağı sebeplerle çocuklara yeterince yer verilmediği için, konu ile ilgili veriler sınırlı kalmaktadır (WHO, 2007; Kearns ve ark., 2003, Akıcı ve Başaran, 2015).

4.2. Çocuklarda İlaç Kullanımı Sırasında Yaşanan Zorluklar

Çocuklarda ilaç kullanırken, yukarıda anlatılan farmakokinetik ve farmakodinamik temelli farklılıklardan kaynaklı zorluklar sıklıkla yaşanmaktadır. Bunların yanı sıra çevresel-kültürel faktörler, sağlık personelinin çocukta farmakoterapi süreci ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmaması da tedaviyi aksatan nedenlerdendir. Bunlardan sık karşılaşılanlar aşağıda sıralanmıştır (WHO, 2007; European Medicines Agency, 2006):

- Çocuklarda ilacın uygun dozda kullanımı hem etkililik hem de güvenlilik açısından önemlidir. Örneğin; fenobarbitalin standart dozu 15 mg/kg/gün iken yenidoğan nöbetlerinde vücut su/yağ kompozisyonu farklılığından dolayı 20 mg/kg yükleme dozu devamında maksimum 5 mg/kg olacak şekilde idame dozu kullanılmalıdır. Bu gibi farklılıkların sağlık personeline bilinmesi tedavinin sağlıklı ilerlemesi yönünden önemlidir.
- Çocuklara uygun farmasötik form bulunmaması yaşanan bir diğer zorluk olarak sayılabilir. Sağlık profesyonelleri bu durumu tabletleri kırarak/çözerek veya kapsülü açıp içindeki etken maddeyi (belli bir oranda) çözerek aşmaya çalışmaktadır. Ayrıca bu şekilde kullanımla ilgili biyoyararlanım, etkililik ve güvenlilik verileri bulunmamaktadır.
- Yenidoğan ve küçük çocuklar başta olmak üzere pediatrik popülasyona uygun formülasyonlar bulunmadığı da bilinmektedir. Yetişkin formülasyonları düşük dozlarda ya da zamana yayılarak hastaya verilerek bu

sorunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Özellikle acil durumlarda (prematüre üniteleri, pediatrik yoğun bakım üniteleri gibi) doz hesaplama ile ilgili hatalar yaşanabilmektedir.

- Paketlemelerin çocuk ve ebeveynlere uygun olması tedaviye uyuncu açısından önemli bir konu olsa da, hala konu ile ilgili eksiklikler bulunmaktadır. Zehirlenme gibi durumlarda ebeveynleri yönlendiren uyarıların pek çok ilaç ambalajında bulunmaması da çocuklarda ilaç kullanımı sırasında karşılaşılan bir diğer sorundur.
- Her ne kadar çocuklardaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar bilinse de ilaçların besin/gıda takviyeleri ile kullanımları ve bu durumun oluşturabileceği potansiyel etkileşimlere dair bilgi bulunmamaktadır.
- İlaçların uzun dönem kullanımlarında farklı yan etkilerin oluşabileceği bilinmektedir. Örneğin, etanersept kullanımının tüberkülozla ilişkilendirilmesi veya erken dönemde inhale kortikosteroid kullanımının büyüme retardasyonu/osteoporozla ilişkilendirilmesi bu konuya örnek olabilir. Çocuklarla ilgili ilaç kullanım verileri erişkinlere göre sınırlı olduğu için bu konularda hekimin dikkatli olması önemlidir.
- Kaynak kıtlığı olan ülkelerde ilaç kullanımından doğan yan etkilerin eşlik eden hastalıkların olduğu durumlar ve malnütrisyonla arttığı literatürde gösterilmiştir. Örneğin; ibuprofene bağlı böbrek yetmezliğinin, dehidrasyonla paralel görülmesi ve malnütrisyonla parasetamol kullanımına bağlı hepatotoksisitenin ilişkilendirilmesi bu duruma örnek olarak sayılabilir.
- Kültürel farklılıklar da çocuklarda farmakoterapi sürecini etkileyen sosyal bir unsurdur. Özellikle çocuklar, ilaç kullanımı konusunda hasta dışında söz sahibi olan kişileri barındıran bir popülasyon olduğu için sosyal unsurlarla uyum önemlidir. Örneğin, paketlerdeki bilgiler ve kullanım talimatları kültürel farklılıklardan dolayı yanlış anlaşılabilir bu durum tedaviye uyuncu düşürebilir (WHO, 2007; European Medicines Agency, 2006).

4.3. Çocuklarda Klinik Araştırmalar ve Klinik Araştırmaların Tarihçesi

4.3.1. Klinik araştırmaların tarihçesi

İlaç ruhsatlandırılma süreci; temelleri yaklaşık 100 yıllık bir geçmişe dayanan, uzun, maliyetli ve özen isteyen bir süreçtir. Ruhsatlandırma süreci bu günkü halinde gelirken atılan ilk adım ABD'nin 1906 yılında Saf Gıda ve İlaç Kanunu'nu (Pure Food and Drugs Act) yayımlaması ile atılmıştır. Bu kanun ilaçların kimyasal içeriklerinin ilacın ambalajında yer almasını zorunlu kılmış, böylelikle ilk kez ilaçla ilgili belge ihtiyacı gündeme gelmiştir (FDA, Pure Food and Drug Act, 30 Haziran 1906, Public Law 59-384). Takip eden yıllarda eliksir sülfanilamid faciası yaşanmış ve 1938 yılında ilaçların ruhsat almadan güvenliğini kanıtlamasını isteyen Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) devreye girmiştir (FDA, Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, 25 Temmuz 1938, Public Law 75-717). 1950'lerde kloramfenikole bağlı gri bebek sendromu, 1960'larda ise talidomide bağlı yeni doğanlarda fokomelinin görülmesi ciddi bir kamuoyu tepkisine yol açmıştır (Lipsky ve Sharp, 2001; Routledge, 1998; Choonara ve Dunne, 1998). Bu trajedileri takiben 1962'de Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu'nda Kefauver-Harris kanun değişikliği yapılmış, ilacın güvenli ve etkili olduğunu kanıtlamak için klinik çalışmaların üç safhası gerekli kılınmıştır (FDA, Drug Amendment, 20 Ekim 1962, Public Law 87-780). Bu olayların bir diğer yankısı İngiltere'de olmuş, 1968'de İlaç Kanunu (Medicines Act) yürürlüğe girmiştir. Bu kanun ile İngiltere'de üretilen/pazarlanan tüm ilaçların sağlık otoritesi tarafından ruhsatlandırılması zorunlu hale gelmiştir (Choonara ve Dunne, 1998).

Günümüzde ise modern anlamda klinik araştırmalar 4 fazda değerlendirilmektedir. Klinik araştırmaların ilk basamağı olan **Faz 1**'de; ilacın insana ilk kez uygulanması söz konusudur, genellikle 20-80 sağlıklı gönüllü ile yapılır. İlacın tolere edilebilir maksimum dozu, istenmeyen akut yan etkileri ve vücudun ilaca dayancı gibi parametreleri görmek ana amaçlarındandır. Ayrıca ilacın vücuttaki farmakokinetik özellikleri ve sistemlerdeki farmakolojik özelliklerinin incelenmesi de hedeflenir. Başarılı geçen Faz 1 çalışmalarının sonunda **Faz 2** çalışmaları başlatılır. Faz 2 çalışmalarında 50-300 hasta ile ve ilacın klinik etkinliği ve

güvenliliği incelenir. İki ana adımda yürütülen Faz 2 çalışmalarının ilk basamağı Faz IIa olarak adlandırılır. Bu basamakta etkili doz ve doz aralığının hesaplanması önceliklidir. Faz IIb olarak adlandırılan ikinci basamakta ise plasebo ve ilaç adayı ile kontrollü çalışmalar yapılmaktadır. **Faz 3** çalışmaları geçilen iki faza göre hasta sayısının, çalışma süresinin ve çalışma merkezi sayısının arttırıldığı çalışmalardır. Bu fazdaki ana amaç terapötik etkililik, güvenlikle ilgili çeşitli parametrelerin hesaplanması, yarar/zarar oranı incelenmesi ve ortaya çıkan sonuçların güncel tedavi yöntemleri ile karşılaştırılmasıdır. Faz 3 çalışmalarının tasarımında plasebo ile karşılaştırma, hastalarının randomizasyonu ve körleme yöntemleri (özellikle çift körleme) kullanılır. Bu faz çalışmalarından da yeterli verilerin edinilmesini takiben ilaç adayı ile ilgili sağlık otoritesine ruhsat başvurusu yapılabilir. Faz 3 çalışmalarının başlangıcından ruhsat başvurusuna kadar geçen sürede yapılan çalışmalara Faz IIIa, ruhsat başvuru yapılmasından ruhsat alınmasına kadar geçen sürede yapılan çalışmalara ise Faz IIIb denilir. Faz 3 çalışmaları yapılırken ne kadar farklı endikasyon, yaş, doz vb. temelli inceleme yapılırsa, ruhsatlandırma sonrası dönemde ilacın endikasyon dışı kullanılma ihtimali o kadar azalır. Bununla birlikte farklı hasta gruplarında yapılan Faz 3 çalışmaları ilaç adayının ruhsatlandırma sürecini uzatmakta ve sürecin maliyeti arttırmaktadır. Bu sebeple standart hasta gruplarında yapılan çalışmaların ilaç ruhsatlandırılması sürecinde daha sık tercih edildiği görülmektedir. **Faz 4** çalışmaları ise ruhsat sonrası yürütülen çalışmaları ifade eder. İlaç artık ruhsatlı olduğu için standart çalışma gruplarının dışına çıkmış ve pek çok hastaya ulaşmıştır. Bu fazda yapılan çalışmalar kalabalık popülasyona ulaşan ilacın diğer tedavilerle karşılaştırılması, etki-mekanizma ayrıştırma ve maliyet-yarar analizi olabileceği gibi güvenlik/kullanıma dair pazarlama sonrası inceme çalışmaları da olabilir (Kayaalp, 2013; Sedgwick, 2014; Kayaalp, 2012).

Yeni geliştirilen bir ilacın ruhsat alıncaya kadar süren klinik araştırmaları genellikle 6-10 yılı bulmaktadır. Bu çalışmalara harcanan tutarın milyar dolarlara ulaştığı, biyoteknolojikler başta olmak üzere bazı ilaçlarda ise bunun 2.6 milyar dolara vardığı bilinmektedir (Kayaalp, 2012; Dimasi ve ark., 2016).

4.3.2. Çocuklarda klinik araştırmaların tarihçesi

“Çocukluk çağı hastalıkları” kavramı antik çağlardan bu yana tanımlanmış olsa da çocuklarla ilgili ilk medikal araştırma dokümantasyonunun 18. yüzyılda Edward Jenner’ın su çiçeğı aşısı çalışmalarında yapıldığı düşünülmektedir. Pediatriğin tıpta ayrı bir uzmanlık alanı olarak kabulünün ise 19. yüzyıla uzandığı bilinmektedir. Çocuklarda yeni ilaç denemelerine dair çalışmalar 20. yüzyılın ortalarına kadar; II. Dünya Savaşında Nazi hekimlerinin yaptığı çalışmalar, talidomid faciası, hepatit aşısı üretiminde yaşananlar ve sifiliz çalışmalarında konjenital sifilisten ölen bebekler gibi etik dışı olaylarla gündeme gelmiştir. Ayrıca II. Dünya Savaşı sonunda kabul edilen Nuremberg Kodu’da konu ile ilgili yeni kafa karışıklıklarına yol açmıştır. Bu direktiflerde ilk kez “gönüllü rızası önceliklidir” kavramı ortaya atılmıştır. Bununla birlikte çocukluk çağındakilerin bu konuda onay verecek mental olgunluğa ulaşamamış olması da yapılacak çalışmaların önünde bir bariyer olarak görülmüştür (Bavdekar, 2013; Institute of Medicine, 2012).

Uzun bir süre yukarıda sayılan sebeplerle de etik dışı görülen çocuklarda klinik araştırma yapma konusu 1970’li yıllarda Amerikan Pediatri Akademisi’nin yayınladığı iki bildiri ile gündeme gelmiştir (Institute of Medicine, 2012; American Academy of Pediatrics, 1977). Konu ile ilgili ortaya atılan bu bildirilerde; ilaçların sadece %25’inin çocuklarda etkililiğine ve güvenliliğine dair bilgi bulunduğu kamuoyuna sunulmuştur. Bununla birlikte çocuklarda rasyonel farmakoterapi için konu ile ilgili bilgi dağarcığının arttırılmasının gerekliliğinden de bahsedilmiştir (American Academy of Pediatrics, 1977). Pediatrik popülasyon ile ilgili bir diğer adım ise 1979 yılında ABD tarafından atılmış ve ilaç etiketinin “uyarılar” kısmında çocuklarla ilgili bilgi bulunması zorunlu hale getirilmiştir. Bütün bu gelişmelere rağmen 1990’li yıllara kadar dünyada çocuklarda klinik araştırma yapmaya özgü bir mevzuat bulunmadığı bilinmektedir (Institute of Medicine, 2012).

Konu ile ilgili otoritelerin fikir değiştirip konunun hukuki bir boyut kazanması ilk kez ABD tarafından 1997 yılında gerçekleştirilmiştir. İlaç ve Gıda Modernizasyonu Kanunu (Food and Drug Modernization Act) kapsamında çocuklarda yapılan klinik araştırmaların desteklendiğı belirtilmiştir. Çıkarılan bu yasa ile çocuklarda klinik araştırmaları yapılan etkin maddelere 6 ay ek patent hakkı

tanınmıştır (FDA, Food and Drug Administration Modernization Act, 1997, Pub L No. 105-115). Takip eden yıllarda çocuklarda ilaç kullanımı konusu gündemde kalmaya devam etmiş ve Çocuklar için En İyi İlaçlar Yasası (Best Pharmaceuticals for Children Act-BPCA) 2002 yılında kabul edilmiştir. BPCA kapsamında çocuklarda öncelikli klinik araştırma yapılması gereken etkin maddeler listesi çıkarılmıştır. ABD’de konu ile ilgili bir diğer yasa olan Pediatrik Araştırma Eşitliği Yasası (Pediatric Research Equity Act-PREA) da 2003’te yayımlanmış ve pediatrik popülasyonda kullanılacak ilaçlarla ilgili çalışmaların gerekliliği gündeme gelmiştir (Institute of Medicines, 2012; www.federalregister.gov/d/2019-08167, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Bu iki yasanın en son güncellenmesi ise 2017 yılında yapılmıştır (Bourgeois ve Hwang, 2018 www.federalregister.gov/d/2019-08167, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Çocuklarda yapılan klinik araştırmaların artırılması ve çocuklarda kullanılan ilaçlara yönelik bilgilerin kapsamlı hale getirilmesini hedefleyen bu yasalarla 1997-2016 yılları arasında 650 ilaç ve biyolojik ürünün etiketine pediatri ile ilgili bilgi girişi olmuştur (Mulugeta ve ark., 2017).

Çocuklarda ilaç kullanımı ile ilgili benzeri kaygılar Avrupa Birliği’nde de gün yüzüne çıkmış ve 2006 yılında Avrupa İlaç Ajansı (European Medicine Agency-EMA) konu ile ilgili yeni bir yasayı yayımlamıştır. Çocuklarda ilaç kullanımı ile ilgili çıkarılan bu yasa üç temel amaçtan oluşmaktadır. Bunlar; çocuklarda yapılan klinik araştırmalarının kalitesini arttırmak, çocuklarda sıkça kullanılan ilaçların bu popülasyonda onaylanması (gerekirse bu ilaçların çocuklara uygun formlar haline getirilmesi) ve konu ile ilgili yüksek kalitede bilgiye erişilebilirlik sağlanması şeklinde sıralanabilir. Bu amaçlara erişilmesi için ödüllendirme (patent uzatma), özendirme (ücretsiz bilimsel destek sunma) ve konu ile ilgili kısıtlama/ceza (çocuklarla ilgili çalışmaların yapılmaması durumunda yetişkin onayı ile ilgili problemlerin olması) yöntemleri kullanmıştır (European Medicines Agency, 12 Aralık 1996, 1901/2006). EMA ilgili yasayı kabul etmesinden yaklaşık 10 yıl sonra yayınladığı değerlendirme raporunda ise konu ile ilgili bazı dikkat çekici tespitlerde bulunmuştur. Bunlar; söz konusu 10 yıllık periyotta 260 yeni ilaç çocuk özelinde onaylanmıştır, onaylanan ilaçların bazıları pazara yeni giren ilaçlar, bazıları ise çocuklarda yeni endikasyon alan ilaçlardır. Yine bu periyotta çocuklarda yapılan klinik araştırma oranı 2006 yılında %9,3 iken 2017 yılında %12,4’e yükselmiştir. Bu

olumlu tespitlerin yanı sıra dikkati çeken bir diğer nokta, bu süreçte en sık enfeksiyon ve romatoloji alanlarında yapılan çalışmaların tamamlanmış olmasıdır. Bunlarla ek olarak çocuklara spesifik görülen hastalıklar ve yetim alanlarla ilgili çalışmaların yapılması da EMA tarafından desteklenmektedir (European Commission, 2017).

DSÖ çocuklara özgü ilaç geliştirilmesi ve bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulan alanların tespiti için 2006 yılında çalışmalara başlamıştır. Takip eden yılda ise “Çocuklarda Zorunlu İlaç Listesini (Essential Medicines for Children)” yayınlamış ve “İlaçları Çocuk Boyutunda Yap (Make Medicines Child Size)” isimli kampanyayı başlatmıştır (WHO, 2007; www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr63/en/, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Ayrıca yine 2007 yılında “Çocuklarda İlaç Güvenliğinin Teşvik Edilmesi (Promoting Safety of Medicines for Children)” isimli bir kılavuz yayınlamıştır (WHO, 2007). Bu yayınlarla çocuklara özel ilaç üretiminin öneminden bahsetmiş ve yetişkin ilaçlarının çocuklara uygulanması sonucu oluşan etkililik ve güvenlik sorunlarına değinmiştir. Çocuklarda yapılacak klinik çalışmalar ile üretilecek doğru verinin önemi üzerinde durulmuştur. Ayrıca hali hazırda etkisi bilinen etkin maddelerin üretilecek çocuk formlarının (doz, form, uygulama yolu vb.) önemine değinilmiştir. DSÖ “İlaçları Çocuk Boyutunda Yap (Make Medicines Child Size)” kampanyasının sonuçlarına dair 2011 yılında bir takip raporu yayınlamış, 2019 yılında ise çocukta zorunlu ilaç listesini güncellemiştir (WHO, 2019; www.who.int/medicinedocs/documents/s20020en/s20020en.pdf, Erişim Tarihi: 15.09.2019).

4.3.3. Türkiye’de klinik araştırmalar kavramı ve tarihsel süreci

Türkiye’de klinik araştırmalar Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı kontrolünde yapılmaktadır. Ülkemizde klinik araştırmalar ile ilgili gelişmelerin tarihçesi ve konu ile ilgili mevzuatların oluşumu Amerika ve Avrupa’ya göre çok daha yenidir. Özellikle son 20 yılda konu ile ilgili gelişmelere hız verilmiş ve meyveleri alınmaya başlanmıştır. Örneğin; 1997 yılında ülkemizde yapılan klinik araştırma sayısı (gözlemsel

alışmalar ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil) 118 iken 2012 yılında 391'e yükselmiştir (İlbars, 2013).

- Klinik araştırmalarla ilgili Türkiye'de yürürlüğe giren ilk yönetmelik 1993 yılında "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" adı ile yayınlanmıştır (T.C. Resmi Gazete, 29 Ocak 1992, sayı: 21480). Bu yönetmelikle klinik araştırmalar, etik kurul ve faz çalışmaları tanımlanmış, çocukları ilgilendiren *"Kesin bir zorunluluk olmadıkça, 18 yaşını tamamlamamış olanlar ile gebeler ve mümeyyiz olmayanlar üzerinde I. ve II. Dönem ilaç denemeleri yapılmaz. III. Dönem denemeler, velayet veya vesayet altında bulunanlar için, ancak veli ve vasilerinin yazılı muvafakati ile yapılır."* şeklinde bir ibare bulunmuştur.
- Bu yönetmelikten yaklaşık 10 yıl sonra, 2004 yılında yenilenen Türk Ceza Kanunu'nda *"Madde 90- İnsan üzerinde deney"* başlığı ile konuya yasal düzlemde bir kez daha değinilmiş ve klinik araştırmanın cezai yükümlölük gerektirmemesi için sağlanması gereken zorunluluklardan bahsedilmiştir. Bu maddeye göre yasal bir şekilde klinik araştırma yapılabilmesi için; yetkili kurul/makamların izni, insan dışı deney ortamı/hayvan deneyi ön şartı, insanda zararlı veya kalıcı etki oluşturmama ve acı vermeme, yarar-risk oranı değerdendirmesi ve bilgilendirilmiş olur şartı gibi koşulların sağlanması gerekmektedir. Yine bu kanunda *"Çocuklar üzerinde bilimsel deney hiçbir surette yapılmaz."* ibaresi bulunmaktadır. Bununla birlikte bu madde Türkiye'nin de taraf olduğu uluslararası antlaşmalara uymadığı için 2005 yılında bir düzenlemeye gidilmiş ve çocuklardaki araştırmaların cezai yükümlölük gerektirmemesi için uyulacak gereklilikler tanımlanmıştır (T.C. Resmi Gazete, 12 Eylül 2004, sayı: 25611; Ayhan, 2014).
- Konu ile ilgili bir sonraki köklü değışiklik 2008 yılında "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" ile yapılmıştır. Bu yönetmeliğin 7. maddesini *"Çocukların araştırmaya iştirak etmeleri"* başlığı oluşturmaktadır ve konudan ilk kez ayrıntıları ile bahsedilmiştir.
- 2008 yılında yürürlüğe konulan bu yönetmelik her ne kadar yıllar sonra konu ile ilgili yapılan ilk güncelleme olsa da yaşanan hukuki problemlerden dolayı "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" adıyla 13.04.2013 tarihinde

yayınlanarak yürürlüğe girebilmiştir. Bu yönetmeliğin 6. Maddesinde ise “Çocukların araştırmaya iştirak etmesi” başlığı bulunmaktadır. Takip eden yıllarda bu yönetmelikte çeşitli güncellemeler yapılmıştır ve güncel adı “İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” şeklinde değiştirilmiştir (Ayhan, 2014; T.C. Resmi Gazete, 13 Nisan 2013, sayı: 28617; T.C. Resmi Gazete, 25 Haziran 2014, sayı: 29041).

- TİTCK konu ile ilgili güncel son kılavuzu ise 2015 yılında “Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz” başlığıyla yayınlamış ve çocuklarda yapılacak klinik araştırmalar ve etik yaklaşımlarına değinilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz, 24 Kasım 2015).

4.3.4. Çocuklarda klinik araştırma yapmanın süregelen zorlukları

Çocuklarda daha sık klinik araştırma yapılması için tüm dünyada atılan bu teşvik edici adımlara rağmen, doğası gereği bu popülasyonda araştırma yapmanın erişkinlere göre daha zor olduğu bilinmektedir. Bu zorluklardan bazıları aşağıda sıralanmaktadır (WHO, 2007; Mulugeta ve ark., 2017; Leong ve ark., 2012; Kavaklı, 2014):

- Pediatrik popülasyon, özellikle yenidoğan, infant ve çocuk grupları, bir klinik araştırmaya katılmanın sonuçlarını geniş perspektifte değerlendirecek mental olgunlukta değildir. Bu sebeple çocuklardan “gönüllü rızası” almanın güçlüğü,
- Çocuklarda yapılacak çalışmaların mümkün olduğunca az invazif olma zorunluluğu,
- Yapılacak tetkiklerde erişkinlere oranla daha küçük biyolojik örnekler ile (örneğin, prematüre bir bebekten 10 cc kan alınması erişkin bir insandan 1 ünite kan alınması ile eşdeğer) çalışma zorunluluğu,
- Çocukluk çağı kendi içinde farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar gösteren bir süreç olduğu için çalışmanın farklı yaş gruplarında da yapılması gerekliliği,

- Çocukların hızlı ilerleyen olgunlaşma döneminden dolayı (değişen farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler) uzun dönemli çalışmalar yapılamaması,
- Çocuklarda görünen nadir hastalıklarda klinik araştırma yapılırken yeterince gönüllü bulunamaması ve ilaç firmalarının bu çalışmaları uzun vade de karlı bulmaması,
- Çocuklarda klinik araştırmalar konusunda eğitilmiş pediatrik azlığı,
- Her ne kadar çocuklarda klinik araştırma yapmayı destekleyen yasal düzenlemeler gündemde olsa da bu araştırmaların zorlayıcı yöndeki yasal yükümlülüklerinin hala erişkinlere göre daha fazla oluşu bu güçlükler arasında sayılabilir.

Çocuklarda yapılacak klinik araştırmalar tasarlanırken yukarıda sıralanan tüm bu maddeler konunun paydaşlarının hala zorlamaktadır. Bu zorluklara bağlı olarak dünyada nüfusunun yarısını çocuklar ve gençler oluştururken, bu grupta yapılan klinik araştırma oranının toplamın sadece %25'ini oluşturduğu söylenmektedir.

4.4. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

4.4.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı ile ilgili genel bilgiler

EDİK genel hatlarıyla; ilaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları olarak tanımlanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019). Pek çok alanda tedavi için tek seçenek olan EDİK, Hindistan gibi bazı ülkeler haricinde çoğu ülkede sağlık otoritelerince tanınan bir uygulamadır (Zheng ve ark., 2017, Saiyed ve ark., 2017). EDİK oranı pek çok kritere bağlı değişmektedir, örneğin ABD'de ilaçların %21'inin endikasyon dışı kullanıldığı bildirilmektedir (Radley ve ark., 2006). Bununla birlikte, DSÖ'nün bir yayınında pediatrik popülasyonda yapılan hastane bazlı çalışmalarda EDİK oranının, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, %50-90 arasında olduğu belirtilmiştir (WHO, 2007).

EDİK oranlarının uzmanlık alanlarına göre değiştiği bilinmektedir. Genelde tedavi alternatifleri azlığından yeni ilaçları daha sık denemek durumunda kalan veya kısıtlılıkları olan popülasyonlara hitap eden uzmanlık alanlarında EDİK'e daha sık rastlanmaktadır. Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye'de de pediatri, geriatri, onkoloji ve psikiyatri EDİK'in sıkça görüldüğü alanlardır (Poole ve Dooley, 2004; Mühlbauer ve ark., 2009; Özdamar ve ark., 2017; Jackson ve ark., 2012).

Onkoloji, standart tedavi rejimlerine yanıt vermeyen ve alternatif tedavi arayışında olan hasta popülasyonu yüksek olan bir alandır. Bu sebeple onkolojide EDİK sıkça kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Örneğin, ABD'de yapılan bir çalışma kanser tedavisinde kullanılan ilaçların tahmini olarak %50-75'inin endikasyon dışı olduğunu bildirmiştir (Pfister, 2012). Ayrıca, başka çalışmalar kemoterapi alan hastalara %85'e varan oranlarda en az bir endikasyon dışı ilaç reçetelendiğini göstermektedir (Poole ve Dooley, 2004; Saiyed ve ark., 2017).

Santral sinir sistemi ilaçlarının sıkça endikasyon dışı kullanıldığı bilinmektedir (Egualle ve ark., 2016; Sugarman ve ark., 2013; Alexander ve ark., 2012; Kharadi ve ark., 2015). Üçüncü basamak bir hastanenin psikiyatri ünitesinde yapılan bir çalışmada, reçetelenen ilaçların %39,5'i endikasyon dışı iken hastaların %79,2'sine en az bir endikasyon dışı ilaç reçete edildiği gösterilmiştir (Kharadi ve ark., 2015). Ayrıca literatürde antipsikotik kullanımının da %60'ı aşkın oranda endikasyon dışı yapıldığı bildirilmektedir (Sugarman ve ark., 2013; Alexander ve ark., 2012).

EDİK oranları yaş gruplarına özgü değişiklikler gösterebilmektedir. Örneğin geriatrik popülasyon bu gruplardan birisidir. Geriatri pediatriye olduğu gibi erişkine kıyasla ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin değiştiği ve hakkında klinik araştırmaların az yapıldığı bir popülasyondur. Bu sebeple geriatriye de EDİK yüksek seyretmektedir (Jackson ve ark., 2012; Gelal, 2015). İngiltere'de yapılan bir çalışmada geriatri ünitesinde hastaların %84'üne endikasyon dışı ilaç reçete edildiği raporlanmıştır (Jackson ve ark., 2012). İlaça erişimde rutin dışı bir yol olan EDİK'in üniversite hastanelerinde ve spesifik yaş gruplarına odaklı yoğun bakım ünitelerinde (yenidoğan yoğun bakım, pediatrik yoğun bakım ve geriatrik yoğun bakım) daha sık görüldüğü de bilinmektedir (Özdamar ve ark., 2017; Nir-Neuman ve ark., 2018).

Türkiye'deki EDİK oranını gösteren çalışmalar ise dünyaya göre görece kısıtlıdır. Ülkemizde sağlık otoritesince yayınlanan bir çalışmada EDİK başvurularının en sık (%38) hematoloji-onkoloji alanında yapıldığı raporlanırken, 2011 yılı EDİK başvurularını temel alan bir başka çalışmada başvuruların %21,5'inin romatoloji branşında olduğu belirlenmiştir (Özdamar ve ark., 2017; Bayar, 2014). Yine bu çalışmada EDİK için en çok başvuru alan ilacın mikofenolik asit, tanının ise sistemik lupus eritematozus olduğu bildirilmiştir (Özdamar ve ark., 2017). Ülkemizde onkoloji branşındaki EDİK başvurularını incelen bir başka çalışmada, 2008-2009 yılları arasında bu branşta yapılan EDİK başvurularının %64 oranında arttığı tespit edilmiştir (Koçkaya ve ark., 2011). Endokrinoloji branşındaki EDİK başvurularını inceleyen bir başka çalışmada ise başvurularda osteoporoz tanısının öne çıktığı (%43) görülmüştür (Koçkaya ve ark., 2012). Yapılan çalışmalar EDİK başvurularının Türkiye'de genel olarak üniversite hastanelerinden ve Ankara'nın da içinde bulunduğu Batı Anadolu bölgesinden yapıldığını göstermiştir (Özdamar ve ark., 2017; Koçkaya ve ark., 2012; Bayram ve ark., 2018).

EDİK'in spesifik branşlardaki gerekliliğine rağmen hala bu uygulamaların %61-84'ünde bilimsel desteğin yok veya çok az oluşu dikkati çekmektedir (Radley ve ark., 2006). Bu durum özel hassasiyet isteyen ve rutin dışı bir uygulama olan EDİK ile ilgili kapsamlı çalışmaları önemli kılmaktadır.

4.4.2. Çocuklarda endikasyon dışı ilaç kullanımı

Çocuklarda ilaç kullanımı, farmakokinetik, farmakodinamik ve toksisite konularında çocuklara/yaş gruplarına özgü kısmi bilgi eksikliklerine rağmen sürdürüldüğü için, bu yaş grubunda rutin farmakoterapi, diğer popülasyonlara göre daha hassasiyet gerektirir (Kearns ve ark., 2003). Bu konuda yaşanan eksikliğin ana sebeplerinden birinin çocuklarda yapılan klinik araştırmaların sayısının kısıtlılığı olduğu düşünülmektedir (Budetti, 2003). Her ne kadar son 15 yılda çocuklarda klinik araştırma yapmanın önünü açan yasal düzenlemeler yapılsa da, başta etik sebepler ve prosedür zorluklarından dolayı çocuklarda yapılan klinik araştırma sayısı hala azdır (WHO, 2007). Öte yandan çocuklarda farmakoterapi gerekli klinik durumlarda kaçınılmaz bir durum olup çalışmalar, çocuk başına yılda 0,8-3,2 adet ilaç reçete

edildiğini göstermektedir (Kimland ve Oldlind, 2012). Bu durum hekimlerin çocuklara ilaç reçete ederken erişkinlerin araştırma verilerine dayanarak ekstrapolasyon yapmalarını zorunlu kılmaktadır. Bununla birlikte çocuklar ilaç kullanımına erişkinlere göre çok farklı tepkiler verebilen ekstrapolasyonun zor olduğu bir gruptur (Budetti, 2003; Waller, 2007; Kimland ve Oldlind, 2012). EDİK oranının, aynı farmakolojik grubun kullanımında dahi, çocuklarda erişkin ve yaşlılara göre yüksek seyrettiği bilinmektedir (Carton ve ark., 2015). Öyle ki FDA'ya pediatrik ayrıcalık için başvuru yapan onkoloji ilaçları ile ilgili çalışmada %42'sinin bu popülasyonda etkili olmadığı belirlenmiştir (Wharton ve ark., 2014). Bütün bu ve benzeri tespitler çocukta EDİK'in sıkça rastlanan ve dünya genelinde çeşitli araştırmalara konu olmuş bir alan olduğunu ortaya koymaktadır (Mühlbauer ve ark., 2009; Olsson ve ark., 2011; Cuzzolin ve Agostino, 2016; Leong ve ark., 2012; Nir-Neuman ve ark., 2018; Oguz ve ark., 2012).

Çocuklarda EDİK oranı kendi içerisinde pek çok kritere bağlı olarak değişebilmektedir. Yaş bu kriterlerin ilki olarak sayılabilir. Çocukluk çağı genel olarak 18 yaşa kadar sürer, özellikle ilk iki yaşı erişkine göre pek çok farklı farmakokinetik ve farmakodinamik olayları barındırır. Bu ve ilişkili aşağıda örnekleri sıralanan pek çok sebeple küçük yaş gruplarında (özellikle yeni doğanlarda) EDİK'e daha sık rastlanır (Kimland ve Oldlind, 2012; Aamir ve ark., 2017; Ruiz-Antoran ve ark., 2013; Moulis ve ark., 2018). Okul öncesi çocuklarda EDİK'in daha sık görülmesinin ana nedeninin, bu popülasyonda klinik araştırma yapmanın yasal ve prosedürel zorlukları (daha küçük miktarda biyolojik örnek alma gerekliliği, ebeveynden gönüllü oluru alma zorluğu vb.) olduğu düşünülmektedir (Budetti, 2003; Waller, 2007; Kimland ve Oldlind, 2012; Kavaklı, 2014). Bu zorlukların yanı sıra ilaç firmalarının bu popülasyonda klinik araştırma neticesinde endikasyon/pozoloji onaylı ürün geliştirmeyi cazip bulmamaları, EDİK oranının yüksek seyretmesinin bir diğer nedeni sayılabilir. Bu yaklaşım pratikte bazı çelişkileri de içerebilmektedir. İbuprofenin patent duktus arterious'un invazif olmayan tedavisinde sıkça kullanıldığı bilinmesine rağmen hala güncel kısa ürün bilgisinde "7 kg'dan az olan çocuklarda önerilmemektedir", ibaresini barındırması bu durumun bir örneğidir (Pai ve ark., 2008; İbufen® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019).

Çocuklarda EDİK oranını değiştiren bir diğer faktör ise hizmet alınan kurumun/ünitenin türüdür. Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çocukların neredeyse tamamında EDİK'e rastlanmaktadır, bu oran pediatrik yoğun bakım ünitelerindeki EDİK oranlarına göre dahi yüksektir (Nir-Neuman ve ark., 2018; Moulis ve ark., 2018; De Souza ve ark., 2016; Oguz ve ark., 2012). Örneğin, İsrail'de yapılan bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çocukların %96,3'ü EDİK'e maruz kalırken pediatrik yoğun bakım ünitesinde bu oran %88,7'e inmiştir (Nir-Neuman ve ark., 2018). Hastanede yatma durumunun ve süresinin de çocuklarda EDİK oranını değiştirdiği bilinmektedir (Kimland ve Oldlind, 2012; Aamir ve ark., 2017). Birinci basamakta veya ayakta tedavi olan çocuklarda EDİK oranının hastanede yatan çocuklara göre daha düşük seyrettiği çalışmalarla gösterilmiştir (Kimland ve Oldlind, 2012; Moulis ve ark., 2018). Pakistan'da yapılan bir başka çalışma ise hastanede kalış uzunluğunun ve polifarmasinin çocuklarda EDİK'i anlamlı şekilde değiştirdiğini gösterilmiştir (Aamir ve ark., 2017).

Pediatride EDİK ile ilgili yapılan çalışmaların daha çok sinir sistemi, solunum sistemi, anti-infektif ve kardiyovasküler sistem ile ilgili ilaç gruplarında yoğunlaşmaktadır (Kimland ve Oldlind, 2012; Lindell-Osaugwu ve ark., 2014; Shah ve ark., 2007; Knopf ve ark., 2013).

Çocuklarda EDİK oranının demografik sebeplerle de değişebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Almanya ve Pakistan'da yapılan iki ayrı çalışma erkek çocuklarda EDİK oranının daha yüksek seyrettiğini göstermektedir (Aamir ve ark., 2017; Knopf ve ark., 2013). Ayrıca Almanya'da yapılan bir çalışma çocukta EDİK oranının, ailenin sosyoekonomik durumu, yaşadıkları şehrin büyüklüğü ve ailenin sağlık durumu gibi etkenlerle anlamlı şekilde değiştiğini saptamıştır (Knopf ve ark., 2013). Konu ile ilgili bir diğer dikkat çeken nokta ise çocuklara odaklı yeni ilaç geliştirme çalışmalarına tüm dünyada hız verilse de, çocuklarda EDİK oranlarının düşüş göstermemesidir (Nir-Neuman ve ark., 2018; Lindell-Osaugwu ve ark., 2014).

Türkiye'de çocuklara odaklı EDİK'i araştıran tek bir çalışma bulunmaktadır ancak çalışma spesifik bir yaş grubu odaklı yapılmış olup tüm pediatrik popülasyonu yansıtmamaktadır. Çalışmada 17 yeni doğan yoğun bakım ünitesinde 24 saat içinde yazılan reçeteleri incelenmiştir. Üniteye 1 gün içinde yazılan ilaçların %62,3'ünün EDİK sınıfında olduğu görülmüştür. En sık karşılaşılan EDİK nedenin ise,

uluslararası literatürle uyumlu olarak, “ilacın yenidoğan kullanımıyla ilgili bilgi eksikliği” olduğu bildirilmiştir (Oguz ve ark., 2012).

4.4.3. Hekim perspektifinden çocuklarda endikasyon dışı ilaç kullanımının zorlukları

EDİK her ne kadar rutin dışı bir uygulama olsa da çocuklarda, özellikle <1 çocuklarda, %90’a varan yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir. Bununla birlikte özellikle yeni ilaçlarda EDİK uygulamasının hekimler açısından ayrı riskler ve zorluklar barındırdığı aşikardır. Aşağıda hekimlerin perspektifinden çocuklarda EDİK’in zorlukları derlenmiştir:

- Çocuklarda etkin ve güvenli doz bilgisinin olmaması, bu sebeple hekimin ekstrapolasyonla doz uygulamak durumunda kalması,
- Hekimin, hakkında yeterli bilgi olmayan bir ilacı çocuğa uygulaması ve devamında oluşabilecek problemler ile çocuğa potansiyel yararı olacak bir ilaçtan kaçınması arasında yaşayacağı etik ikilemler,
- EDİK ile ilgili durumu çocuğun ebeveynine anlatma yükümlülüğü,
- EDİK uygulamasında hekim ilaç kullanımından doğacak sorumlulukları, ilaç otorite tarafından onaylı olmadığı için, sağlık otoritesiyle paylaşamamaktadır, bu sebeple hekim daha ciddi bir sorumlulukla karşılaşmaktadır,
- İlacın çocuğa uygulanması ile ilgili problemlerle karşılaşılması (uygun farmasötik form ve veriliş yolu olmaması),
- Olası advers ilaç reaksiyonları ile ilgili bilgi ve uyarı olmaması bu sebeple hekimin reçetesini bu yönde düzenleyememesi,
- İlaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi bilgilerinin olmaması,
- Son olarak kullanılacak ilacın uzun dönem sonuçlarının olmaması hekimlerin pediatrik popülasyona endikasyon dışı ilaç reçete ederken yaşadıkları zorluklardan sayılabilir (WHO, 2007; European Medicines Agency, 2006; Leong ve ark., 2012; Kavaklı, 2014; Epstein ve Huang, 2012).

EDİK pediatrik popülasyonda sık kullanılıyor olsa da sayılan sebeplerden dolayı hekimlerin halen tedirgin olduğu bir alandır. Bu sebeple çocuklarda EDİK'in bilimsel çalışmalarla aydınlatılması ve çocuklarla ilgili veri üretilmesi sağlık otoritesi kadar hekimler için de önemlidir.

4.4.4. Endikasyon dışı ilaç kullanımının Türkiye'de uygulanması

Türkiye'de EDİK, TİTCK'nın kontrolünde devam eden bir uygulamadır ve süreç, hekimlerin hastalar özelinde yaptıkları başvurularla başlamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından EDİK başvurularının incelenmesi 2002 yılında başlamış ve konunun mevzuatta ilk geçmesi 14.11.2006 tarihli ve 2006/115 sayılı genelge ile olmuştur. Takip eden yıllarda hem genel endikasyon dışı kullanımı ilgilendiren hem de spesifik alanlarda EDİK'i ilgilendiren genelgeler çıkarılmıştır. Bu araştırmanın çalışma periyodu olan 2015-2016 yılları arasında 18.07.2014 tarihli "Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu" yürürlükte olup, bu yönetmelikte yine çalışma periyodu içinde 17.09.2015 tarihli "Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzunda değişiklik yapılmasına dair kılavuz" başlıklı bir güncelleme yapılmıştır. EDİK ile ilgili yasal düzlemdeki son yönetmelik ise 09.02.2019 yılında "Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu" başlığı ile yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019, Bayar, 2014).

Her ne kadar şuan 09.02.2019 tarihinde yayınlanan yönetmelik geçerli olsa da çalışma periyodu esnasındaki EDİK sürecini anlamak adına aşağıda 18.07.2014 tarihinde yayımlanan "Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu" yönetmeliğinin ayrıntılara yer verilecektir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 18 Temmuz 2014). Yönetmelikte EDİK "*İlacın ülkemizde onaylanmış endikasyonu dışındaki her endikasyonda kullanımı*" şeklinde tanımlanmıştır. Onaylı endikasyonun ise "*Ülkemizde ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün (ilacın) "Kısa Ürün Bilgisi"nde tanımlanmış olan bilgileri*" olarak tanımlandığı görülmektedir. Yine bu yönetmelikte genel esaslar başlığında konudan "*Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmez. Ancak, bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, endikasyon dışı ilaç kullanım talebi*

kurum tarafından değerlendirilir.” şeklinde bahsedilmiş ve EDİK başvuru sürecinin adımları anlatılmıştır. EDİK süreci hekimce başlatılırken gerekli belgeler yönetmelikte aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- i. TITCK internet sayfasından (www.titck.gov.tr) edinilebilecek “Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Talep Formu”
- ii. Sağlık Kurulu Raporu veya İlaç Kullanım Raporu örneği,
- iii. Hasta tarafından okunmuş ve imzalanmış genel “**Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu**”, (Ek-2)
- iv. Bazı ilaçlar için özel hazırlanmış “**Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu**” ve **özel belgeler, (Ek-2, Ek-2a-c)**
- v. İlgili ilacın ilgili endikasyonda kullanımında etkililiği ve güvenilirliği ile ilgili kanıt düzeyi yüksek olan bilimsel literatür/literatürler,
- vi. Hastanın aldığı tedavileri, bu tedavilerle elde edilen yanıtları ve tanıyla ilgili güncel laboratuvar değerlerini içeren epikriz,
- vii. Talep edilen ilacın özelliğine göre ek form veya belge istenebilir; gerektiğinde hastalıkla ilgili olarak yapılmış özel laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarını da talep edilebilir. (Kemik iliği biyopsisi, histopatoloji değerlendirme sonuçları ve benzeri)
- viii. Uygulanan tedavi sonrası etkililik ve yan etki bakımından olumlu cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek istenir ise iznin son bir ayı içinde başvuru yapılabilir. Başvuruda hekim tarafından yeniden “**Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Talep Formu**” (Ek-1) doldurulmayacak; “**Bilgilendirilmiş Hasta Olur Formu (Ek-2)**” ve “**Etkililik ve Yan Etki Geri Bildirim Formu (Ek-3)**” doldurulması yeterli olacaktır.

Yönetmeliğin sonraki bölümlerinde rutin kullanıma girdiği için TITCK ek onayı alınmadan kullanılabilecek olan ilaçlar ile ilgili tablolar yer almaktadır. Kurum bu yönetmelikte ek onay gerektirmeden kullanılabilecek ilaçları “**Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi**”nde (Ek-4) ve “**Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzunun 4.14 üncü Maddesi Kapsamında Kurum Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek İlaç Listesi (Ek-5)**” şeklinde ilan etmektedir.

Güncel durumundan bahsetmek adına 09.02.2019 tarihinde yayımlanan “Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu” yönetmeliği de incelenmiştir. Şuan geçerli olan bu yönetmelikte TİTCK, başvuruları elektronik ortamda alabilmek adına “Ruhsatsız ve Endikasyon dışı İlaç Yönetim Sistemini-REİYS” tanımlamıştır. Başvuruların posta yolluyla veya doktorun elektronik imzası olmak koşuluyla REİYS üzerinden yapılabileceğini belirtmiştir. Başvuruların elektronik ortama taşınmasının haricinde başvuru süreci ve gerekli belgelerle ilgili göze çarpan bir değişiklik olmamıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019).

Uluslararası literatürde EDİK’le ilgili pek çok çalışma olsa da bunların bir çoğunun yöntemi belli bir dönemde yazılan ilaçların kısa ürün bilgileri ile ilacın kullanıldığı endikasyonlarını kıyaslamak üzerinedir. Türkiye’de ise çocuklarda EDİK ile ilgili bu kapsamda bir farmakoepidemiolojik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile çocuklarda EDİK her yönüyle incelenecek ve rutin reçeteme ile karşılaştırılacaktır. Konunun bu detayda ortaya konmasının hem ulusal hem de uluslararası literatüre katkı sunacağı düşünülmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Yeri, Süresi ve Planı

Kesitsel tipteki bu araştırmada, 1 Ocak 2015-31 Aralık 2016 tarihleri arasında Türkiye genelinde pediatrik popülasyon (<18 yaş) için oluşturulan EDİK başvuruları ve Reçete Bilgi Sistemine (RBS) kayıtlı elektronik reçete verileri retrospektif olarak incelendi.

Türkiye’de EDİK başvuruları Sağlık Bakanlığı TİTCK Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesine yapılmaktadır. EDİK başvurularını değerlendiren TİTCK, bu başvurular ile ilgili temel bilgileri ve sonucu elektronik ortama kaydetmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019). Rutin reçeteleme verilerini incelemek için kullanılan RBS ise, ulusal reçete veri tabanına gönderilen elektronik reçeteler ile ilgili çeşitli analiz ve değerlendirmeler yapılmasını sağlayan bir sistemdir (Aksoy ve ark., 2015).

Araştırmanın yürütüldüğü yıllar olan 2015 ve 2016 yıllarında Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre yıl ortası Türkiye nüfusunun sırasıyla 78 218 479 ve 79 277 962 olduğu belirlenmiştir. TÜİK bu yıllarda pediatrik nüfusunun toplam nüfusun sırasıyla %29,2’si (22 854 583) ve %28,9’u (22 880 912) olduğunu rapor etmiştir (TÜİK bölgesel istatistikler: biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019).

5.2. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Verisinin İncelenmesi

5.2.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili genel özellikler

TİTCK’da 01 Ocak 2015-31 Aralık 2016 arasındaki dönemde pediatrik popülasyon (<18 yaş) için yapılan EDİK başvurularına ait veriler etik kurul onayı ve kurum iznini takiben incelendi. Çalışmaya elektronik sistemde araştırma için

önceden belirlenmiş asgari kayıt bilgileri tam olan ilgili veriler dahil edildi. Veri gizliliği gerekçesi ile başvuru sahibi hastaların adı-soyadı ve kimlik numarası gibi kişisel bilgileri körlendi.

Literatürde pediatrik popülasyonda EDİK'in yanı sıra lisanssız ilaç kullanımıyla da sıkça karşılaşıldığı belirtilmektedir. "Lisanssız ilaç kullanımı"nın tanımında fikir birliği bulunmamaktadır. Literatürde lisanssız ilaç kullanımı genel olarak "ülkede ruhsatlandırma süreci tam olarak tamamlanmamış ancak özel koşullarda izinle hastaların kullanımına sunulan ilaç adayı" olarak tanımlanmaktadır. (Aronson ve Ferner, 2017). Dünya genelinde EDİK ile lisanssız ilaç kullanımı arasında yaşanan bu iç içe geçmişlik, bu çalışmada da göz önünde bulunduruldu. Bu doğrultuda Türkiye'deki mevzuatta geçen tanımıyla da uyumlu olarak EDİK, "lisanssız ilaç kullanımı"nı da içerecek şekilde kapsamı genişletilmiş biçimde kullanıldı.

EDİK başvurularının genel tespitleri 2015 ve 2016 yıllarının toplamı üzerinden başvuru sayısı, hastaların cinsiyet ve yaş özellikleri, en sık başvuru yapılan ilaçlar ve bunları ilgilendiren tanılar özelinde sunuldu. Takiben her bir yıla ait veriler ayrıntılı analiz edildi. Aşağıda ayrı alt başlıklarda sunulan bu analizler 2016 yılına kıyasla 2015 yılı için daha ayrıntılı olarak yapıldı. 2016 yılında TİTCK EDİK elektronik kayıt sisteminde ve RBS'de revizyona gidilmiş olup bir önceki yıla kıyasla bazı verilerin değerlendirilmesi güçleşmiştir. Bu çerçevede 2015 yılında erişilebilen başvuru onay durumu, başvuruyu yapan hekimin akademik unvanı ve başvurunun geldiği kurumun tipi/yeri gibi verilere bu yılda ulaşılammıştır. Ayrıca 2015 yılındaki EDİK başvuru kayıtlarında pediatrist olan (çocuk sağlığı ve hastalıkları, pediatri yan dal uzmanları, çocuk psikiyatri ve çocuk cerrahisi) ve pediatrist olmayan (çocuk sağlığı ve hastalıkları, pediatri yan dal uzmanları, çocuk psikiyatri ve çocuk cerrahisi hekimlerinin dışındaki tüm hekimler) tüm hekimlerin <18 yaş altı çocuklara yaptığı başvurular elde edilirken 2016 yılında sistemde yapılan değişiklik nedeniyle pediatrist olmayan hekimlerin (çocuk sağlığı ve hastalıkları, pediatri yan dal uzmanları, çocuk psikiyatri ve çocuk cerrahisi hekimlerinin dışındakiler) başvurularına ait veriler kullanılamadı. Dolayısıyla çalışmada her iki yıla ait genel tespitlerin dışında hem EDİK hem de RBS ile ilgili ayrıntılı değerlendirmeler 2015 yılı özelinde daha fazla yapıldı.

EDİK ile ilgili değerlendirme ve karşılaştırmalar genel olarak EDİK başvurusu temelli yapıldı. Buna ilaveten “başvuran hasta sayısı”, “hasta başına düşen başvuru sayısı”, bu hastaların cinsiyeti, yaşları ve yaş grupları analizleri, hasta odaklı biçimde sadece 2015 yılı verisi özelinde yapıldı.

Pediatride bazı yakın yan dal uzmanlık alanları işleyişte aynı bilim dalı adı altında birlikte anılabilmektedir. Çalışmada bu kapsama giren ikili branşlar “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi”, “çocuk hematolojisi ve onkolojisi”, “çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları” şeklinde tekil birer yan dal uzmanlık alanı olarak birlikte değerlendirildi.

5.2.2. 2015 yılı endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili özellikler

2015 yılı EDİK başvurularında pediatrik popülasyon için oluşturulan başvuruların tamamı analiz edildi. Kayıtlarda başvurular sonuçlanma durumlarına göre “onaylanmış”, “reddedilmiş” ve “belge eksiği saptanmış” olmak üzere üçe ayrılmıştı. Çalışmada 2015 yılı EDİK başvuruları, onaylı olanlar ve tüm başvurular (onaylı, ret, belge eksiklilerin tamamı) olmak üzere iki ayrı bölümde değerlendirildi.

Başvuru sahibi hastaların yaşı, yaş grubu ve cinsiyeti incelendi. Yaş grubu ile ilgili analizlerde hastalar, “infant” (<2 yaş), “çocuk alt grubu” (2-11 yaş) ve “ergen” (≥12 yaş) adı altında üç gruba ayrıldı. Çalışmanın genel popülasyonu olan pediatrik popülasyon (çocuklar) ile 2-11 yaş arası grubun birbirine karışmaması için bu grup “çocuk alt grubu” olarak adlandırıldı.

EDİK başvurularının yapıldığı zaman aylara göre analiz edildi. TİTCK’ya başvurunun gönderildiği sağlık kurumun bulunduğu bölge “İstatistiki Bölge Birimleri Nomenklatürü” (Nomenclature of Territorial Units for Statistics-NUTS) bölgesi dağılımına göre analiz edildi. NUTS sınıflandırması Avrupa Birliği tarafından oluşturulmuş ve bölgesel istatistiklerinin toplanması, geliştirilmesi ve bölgelerin sosyo-ekonomik analizlerinin yapılmasını amaçlayan bir sistemdir. Bu araştırmada da NUTS-1 düzeyinde yapılan gruplandırma ile Türkiye’deki 81 il, 12 bölgede sınıflandırıldı. Bu bölgeler ve kapsadığı iller şunlardır: İstanbul (İstanbul), Batı Marmara (Tekirdağ, Edirne, Kırklareli, Balıkesir, Çanakkale), Ege (İzmir, Aydın, Denizli, Muğla, Manisa, Afyon, Kütahya, Uşak), Doğu Marmara (Bursa,

Eskişehir, Bilecik, Kocaeli, Sakarya, Düzce, Bolu, Yalova), Batı Anadolu (Ankara, Konya, Karaman), Akdeniz (Antalya, Isparta, Burdur), Orta Anadolu (Kırıkkale, Aksaray, Niğde, Nevşehir, Kırşehir, Kayseri, Sivas, Yozgat), Batı Karadeniz (Zonguldak, Karabük, Bartın, Kastamonu, Çankırı, Sinop, Samsun, Tokat, Çorum, Amasya), Doğu Karadeniz (Trabzon, Ordu, Giresun, Rize, Artvin, Gümüşhane), Kuzeydoğu Anadolu (Erzurum, Erzincan, Bayburt, Ağrı, Kars, Iğdır, Ardahan), Ortadoğu Anadolu (Malatya, Elazığ, Bingöl, Tunceli, Van, Muş, Bitlis, Hakkari) (T.C. Resmi Gazete, 20 Eylül 2002, sayı: 4720). Bu 12 bölgede yaşayan pediatrik nüfus ve pediatrik nüfusun toplam nüfusa oranı Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. NUTS-1 bölgeleri düzeyinde nüfus dağılımı ve pediatrik nüfusun toplam nüfusa oranı (TÜİK bölgesel istatistikler: biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019).

NUTS-1 bölgeleri	Toplam nüfus, n		Pediatrik nüfus, n		Pediatrik nüfusun toplam nüfusa oranı, %	
	2015 yılı	2016 yılı	2015 yılı	2016 yılı	2015 yılı	2016 yılı
İstanbul	14 657 434	14 804 116	3 967 358	3 960 458	27,1	26,8
Batı Marmara	3 387 449	3 442 229	738 436	746 540	21,8	21,7
Ege	10 138 132	10 265 111	2 435 132	2 439 466	24,0	23,8
Doğu Marmara	7 499 352	7 684 187	1 965 876	1 995 619	26,2	26,0
Batı Anadolu	7 643 315	7 753 431	2 077 701	2 087 003	27,2	26,9
Akdeniz	10 039 939	10 182 776	3 059 726	3 064 446	30,5	30,1
Orta Anadolu	3 894 341	3 948 240	1 130 389	1 126 107	29,0	28,5
Batı Karadeniz	4 502 525	4 551 366	1 102 415	1 094 310	24,5	24,0
Doğu Karadeniz	2 572 850	2 645 584	626 023	632 745	24,3	23,9
Kuzeydoğu Anadolu	2 195 359	2 201 368	783 056	771 146	35,7	35,0
Ortadoğu Anadolu	3 824 817	3 827 576	1 415 910	1 395 468	37,0	36,5
Güneydoğu Anadolu	8 385 540	8 508 887	3 568 661	3 577 832	42,6	42,0

Başvuruların geldiği kurumlar üniversite hastanesi, eğitim araştırma hastanesi, özel hastane, devlet hastanesi ve diğer olmak üzere beş ana grupta incelendi. Başvuru yapan hekimler de akademik unvanlarına göre uzman, yardımcı doçent, doçent, profesör ve diğer (unvanı belirtilmemişler/sınıflandırılmayanlar) olarak

gruplandırıldı. Ayrıca başvuru sahibi hekimin yan dal uzmanlığı vb. branş dağılımları incelendi.

Başvurularda karşılaşılan ilaçlar uluslararası ilaç sınıflaması (Anatomik Terapötik Kimyasal-ATC) kullanılarak incelendi. DSÖ'nün geliştirdiği bu sınıflandırma sistemi, ilaçların yapısal ana grup (ATC-1), tedavi edici alt grup (ATC-2), farmakolojik alt grup (ATC-3), kimyasal alt grup (ATC-4) ve kimyasal bileşik (ATC-5) düzeylerini içermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011). Bu araştırmada EDİK başvurusunda karşılaşılan ilaçlar ATC-1, ATC-2, ATC-3 ve ATC-5 düzeyinde incelendi.

Başvurularda karşılaşılan tanımlar uluslararası hastalık sınıflamasına (International Statistical Classification of Diseases-ICD 10) göre incelendi. ICD tanı dağılımı incelemesine çoklu tanı yer alan başvurular da dahil edildi. Tanılar incelenirken hem üst tanı grubu hem de başvuruda hekimin yazdığı spesifik alt tanı dağılımları analiz edildi.

2015 yılında tüm EDİK başvuruları onay alıp almamış olma durumuna göre ayrı bir başlık altında ayrıntılı incelendi. Bu başlıkta yukarıda sayılan genel incelemeler dışında; onaylanmış ve onaylanmamış (ret ve belge eksikliği geri dönüşleri) EDİK başvuruları, pediatrik popülasyonun yaş grubu, cinsiyeti, başvurunun yapıldığı kurum (üniversite hastanesi veya üniversite hastanesi dışı diğer kurumlar) ve başvuruyu yapan hekimin akademik unvanı (profesör veya profesör dışı diğer unvanlar) açısından karşılaştırıldı.

Onaylanmış başvurularda ayrıca; hekimlerin branşlarının dağılımı, başvurularda karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyleri ve ilk 15 ilacın dağılımı, bu ilaçların biyoteknolojik olma durumu ve ruhsatlı olma durumu verileri hastaların yaş gruplarına göre incelendi. Onaylanmış başvurularda tanı odaklı “en sık karşılaşılan ilk üç tanı ve bunlara en sık yazılan ilk üç ilaç ile bu başvuruları yapan hekimlerin uzmanlık alanları”, ilaç odaklı şekilde “en sık karşılaşılan 10 ilaç ve bunların yazıldıkları en sık üç tanı ve her bir ilaç için toplamda yazılan farklı tanı sayısı” parametreleri incelendi. İlaç odaklı incelemede sadece tek tanı içeren başvurular kullanıldı.

5.2.3. 2016 yılı endikasyon dışı ilaç kullanımı verisi ile ilgili özellikler

EDİK başvurularının kaydedildiği elektronik sistem için 2016 yılında gidilen değişiklik nedeniyle 2016 verisinde 2015 yılı verisinde analiz edilen bazı veriler (başvuru onay durumu, başvuru yapan hekimin akademik unvanı, kurumu ve ili) incelenemedi. 2016 yılına ait EDİK başvurularında hastaların yaşı, yaş grubu, cinsiyeti, başvuruyu yapan hekimin branşı, başvurularda karşılaşılan ilaç ve tanıların dağılımı incelendi. Veri tabanlarında yukarıda belirtilen değişikliklerden ötürü 2016 yılı EDİK başvurularında ancak kısmi inceleme yapılabilmiş olmasının yanı sıra bu yıla ait RBS ile EDİK ilaç kullanımı ilişkisine dair incelemeler de yapılamadı.

5.3. Reçete Bilgi Sistemine Kayıtlı Reçetelerin İncelenmesi

Araştırmanın bu bölümünde Türkiye'deki çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı hekimler ve pediatri yan dal uzmanı hekimler tarafından 1 Ocak 2015 - 31 Aralık 2016 tarihleri arasında pediatrik popülasyona yazılmış olan ve RBS'ye kayıtlı reçeteler yıl bazında retrospektif olarak incelendi.

Reçeteler incelenirken hastaların yaşı, yaş grubu ve cinsiyet dağılımı değerlendirildi. Yaş grubu alt analizleri yapılırken EDİK başvurularının analizinde de kullanılan “infant” (<2 yaş), “çocuk alt grubu” (2-11 yaş) ve “ergen” (≥12 yaş) gruplandırması kullanıldı. Reçeteler aylara ve reçetelerin yazıldığı NUTS-1 bölgesi dağılımlarına göre değerlendirildi. Reçetelerdeki toplam ilaç sayıları ve reçete başına düşen ilaç sayısı (RBDİS) hesaplandı. Reçetelerdeki ilaçlar ATC-1 ve ATC-5 düzeyinde sınıflandırıldı. Tanı dağılımları ICD-10 sınıflandırması kullanılarak yapıldı. Reçetelerdeki toplam tanı sayısı ile reçete başına düşen (RBD) tanı sayısı hesaplandı. Reçetelerdeki tanıları ICD-10 ana tanı grubu ve hekimin yazdığı spesifik alt tanıya göre incelendi.

5.4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı ve Reçete Bilgi Sistemi Verilerinin Karşılaştırılması

EDİK başvuruları ve RBS’ye kayıtlı reçeteler ile ilgili karşılaştırmalar yukarıda açıklanan sebeplerle sadece 2015 yılı özelinde yapıldı. Yapılan karşılaştırmalarda onaylanmış olan EDİK başvuru verisi kullanıldı.

“EDİK başvuruları” ve “RBS’de kayıtlı reçeteler” hastaların demografik özellikleri, ATC-1 kategori ve ICD-10 tanı dağılımları yönünden incelendi. Metinde EDİK ve RBS ile ilgili verilerin karşılaştırılmalarını içeren bulgular sunulurken bu verilerin kaynakları kısaca sırasıyla, “başvurular” ve “reçeteler” olarak adlandırılacaktır. Başvurular/reçetelerde tanı dağılımı incelenirken tekli ve çoklu tanıların tamamı dahil edildi. Hastaların yaş grupları, başvuru/reçete sayısı, cinsiyeti ve yaş ortalamaları incelenen başvurular ve reçeteler arasında karşılaştırıldı. Bölgesel sağlık hizmeti kullanımı (illerdeki yatak sayısı, 100.000 kişi başına düşen hekim sayısı, toplam nüfus içindeki pediatrik popülasyonun oranı, kişi başı ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarına başvuru sayısı) ve Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Endeksi (SEGE-2011) parametreleri ile bu iki grubun verileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bölgesel sağlık hizmeti kullanımı verileri TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015 ve Türkiye İstatistik Kurumundan alındı (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017; TÜİK bölgesel istatistikler: biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019). SEGE araştırması illerin ve bölgelerin gelişmişlik sırasını tespit edilebilmeyi, yapılan kademelenme çalışmaları ile illerin ve bölgelerin hangi gelişmişlik grubunda yer aldığını görebilmeyi; böylece kaynakların daha etkin kullanımı ve dengeli kalkınmanın sağlanması için gerekli olan analitik altyapıyı sağlamayı hedefleyen bir çalışmadır. SEGE-2011 sekiz alt başlık altında (demografik göstergeler, istihdam göstergeleri, eğitim göstergeleri, sağlık göstergeleri, rekabetçi ve yenilikçi kapasite göstergeleri, mali göstergeler, erişilebilirlik göstergeleri ve yaşam kalitesi göstergeleri) kullanılan 61 göstergeden oluşan bir endekstir. SEGE-2011 endeks değerine göre sırasıyla; İstanbul (4,5), Ankara (2,8), İzmir (1,9), Kocaeli (1,7) ve Antalya’nın (1,5) Türkiye’deki gelişmişlik sırası en yüksek iller olduğu belirlenmiştir. Siirt (-1,4), Şırnak (-1,5), Ağrı (-1,6), Hakkari (-1,7) ve

Muş'un (-1,7) ise gelişmişlik sırası en düşük iller olduğu saptanmıştır. İller bu endeks değerlerine göre gelişmişlik seviyeleri bakımından altı kademe sınıflandırılmıştır. Birinci kademe bulunan illerin endeks değerleri 1,00'den büyük, 2,3,4 ve 5 inci kademe olan illerin endeks değerleri 1,00 ile -1,00 arasında ve 6'ncı kademe bulunan illerin endeks değerleri ise -1,00'dan küçüktür (T.C. Kalkınma Bakanlığı, 2013).

5.5. Çalışmanın Hipotezi

EDİK'in rutin dışı bir sağlık hizmeti olmasına karşın pediatrik popülasyonda çok sık görüldüğü bilinmektedir. Pediatrik popülasyonda EDİK ile ilgili atılacak adımlarda konunun kapsamlı bir şekilde bilinmesi ve etkileyen faktörlere hakim olunması esastır. Bunun yanı sıra rutin reçeteleme pratiği değişkenlerinin bilinmesinin de bu konudaki perspektife katkı sunacağı varsayılmaktadır. Bu doğrultuda çalışmayı tasarlariken belirlenen ana hipotez aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

- Pediatrik popülasyonda EDİK ve rutin reçeteleme, çalışmada incelenen değişkenlerden benzer şekilde etkilenir.

Bu hipotezin test edilmesi için çalışmada öncelikle EDİK'i etkileyen faktörlerin araştırılması hedeflendi. Bunun yanı sıra rutin reçeteleme pratiği etkileyen faktörlerin incelenmesi ve başvuru/reçetelemenin bu faktörlerden etkilenme durumlarının karşılaştırılması planlandı. Çalışmanın ana hipotezinin doğruluğu incelenirken aşağıdaki kısıtlı ön savlar kullanıldı.

- i. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvuru sahibi hastanın yaşı değişkeninden etkilenmez.
- ii. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvuru sahibi hastanın cinsiyeti değişkeninden etkilenmez.

- iii. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvurunun yapıldığı ay değişkeninden etkilenmez.
- iv. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvurunun yapıldığı hastanenin bulunduğu NUTS-1 bölgesi değişkeninden etkilemez.
- v. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvuruyu yapan hekimin akademik unvanı değişkeninden etkilenmez.
- vi. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları, başvuruyu yapan hekimin branşı değişkeninden etkilenmez.
- vii. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları ilaç/ilaç grupları değişkeninden etkilenmez.
- viii. Pediatrik popülasyonda EDİK başvuruları tanı/tanı grupları değişkeninden etkilenmez.
- ix. Pediatrik popülasyondaki EDİK başvuru uygulaması ve rutin reçeteleme yaş grupları özelinde benzer bir patern izler.
- x. Pediatrik popülasyondaki EDİK başvuru uygulaması ve rutin reçeteleme bölgesel sağlık hizmeti kullanımı ve SEGE özelinde benzer bir patern izler.
- xi. Pediatrik popülasyondaki EDİK başvuru uygulaması ve rutin reçeteleme karşılaşılan ilaç ATC-1 düzeyi özelinde benzer bir patern izler.
- xii. Pediatrik popülasyondaki EDİK başvuru uygulaması ve rutin reçeteleme karşılaşılan ilaç ATC-5 düzeyi özelinde benzer bir patern izler.
- xiii. Pediatrik popülasyondaki EDİK başvuru uygulaması ve rutin reçeteleme karşılaşılan tanı özelinde benzer bir patern izler.
- xiv. Pediatrik popülasyonda EDİK özelinde 2015 ve 2016 yılları arasında fark bulunmaz.
- xv. Pediatrik popülasyonda rutin reçeteleme özelinde 2015 ve 2016 yılları arasında fark bulunmaz.

5.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Gruplara ait kategorik ve sürekli değişkenlerin

karşılaştırılmasında sırasıyla ki-kare testi ve t-test kullandı. Sağlık hizmeti kullanımı parametreleri ve SEGE ile başvuru/reçete sayıları arasındaki ilişkiler, Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Tip 1 hata yüzdesinin %5'in altında olması, istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

5.6. İzinler ve Onaylar

Elektronik veri tabanlarındaki verilerin temini ve kullanımı için TİTCK ile imzalanan protokol çerçevesinde 20.10.2017 tarihinde gerekli izin alındı (Ek 1). Araştırmanın verileri Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul onayı alındıktan sonra toplandı (11.09.2017-171), (Ek-2). Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Komisyonu 15.02.2018 tarihinde bu projeyi lisansüstü tez projesi kapsamında (SAG-C-DRP-150218-0034) desteklemek üzere onayladı.

6. BULGULAR

Çalışma periyodu olarak belirlenen 2015-2016 yılları arasında pediatrik popülasyona 17 650 EDİK başvuru yapılmıştır. Hastaların yaş ortalamasının $9,1 \pm 5,2$ olduğu ve bunların yarısından fazlasını (%53,8) “çocuk alt grubunun” oluşturduğu belirlendi. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede hastalarının %34,5’inin ergen, %11,7’sinin ise infant olduğu saptandı. Hastaların %53,0’ını erkek, %47,0’ını kız çocuklar oluşturmakta idi.

EDİK başvurularında sıkça karşılaşılan tanılar ve ilaçlar analiz edildi. Başvurularda en sık karşılaşılan ilaçların “ekulizumab (L04AA25)”, (%6,2), “mikofenolik asit (L04AA06)”, (%5,1) ve “rituksimab (L01XC02)”, (%3,9) olduğu belirlendi. “Epilepsi (G40)”, (%7,5), “sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)”, (%6,3) ve “atipik hemolitik üremik sendrom (D59.3)”, (%5,3) en sık karşılaşılan tanılar idi.

Tablo 2. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında sık karşılaşılan ilaçların ve tanıların dağılımı.

Sıra	İlaçlar	Tanılar
	n (%)	n (%)
1	Ekulizumab, 1097 (6,2)	Epilepsi, 1338 (7,5)
2	Mikofenolik asit, 894 (5,1)	Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer, 1130 (6,3)
3	Kanakimumab, 782 (4,4)	Atipik hemolitik üremik sendrom, 941 (5,3)
4	Rituksimab, 714 (4,0)	Amiloidozis, 861 (4,8)
5	İloprost, 648 (3,7)	Nefrotik sendrom, 702 (3,9)

6.1. 2015 Yılında Oluşturulan Başvuru-Reçetelerle İlgili Değerlendirmeler

6.1.1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları temelli yapılan tüm değerlendirmeler

Çalışma periyodunun ilk yarısı olarak belirlenen 1 Ocak 2015- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında TİTCK elektronik arşivinde kayıtlı ve pediatrik popülasyon için başvurusu yapılmış olan toplam 9328 adet EDİK başvurusunun işleme alındığı ve değerlendirildiği tespit edildi. Bu başvuruların %84,7'sinin onaylandığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuru sonuçlarının dağılımı.

Başvuru Sonucu	n	%
Onay	7896	84,7
Ret	479	5,1
Belge eksiği	953	10,2
Toplam	9328	100,0

Başvuru temelli yapılan incelemelerde, EDİK başvurusu yapılan hastaların yaş ortalamasının $9,2 \pm 5,2$ olduğu belirlendi (minimum yaş 1 günlük; maksimum yaş 17 yaş 11 aydır). Hastaların yaş gruplarına göre yapılan analizde %11,7'sinin “infant”, %52,2'sinin “çocuk alt grubu”, %36,1'inin “ergen” grubunda olduğu belirlendi (Tablo 4). Hastaların %47,2'sinin kız olduğu saptandı.

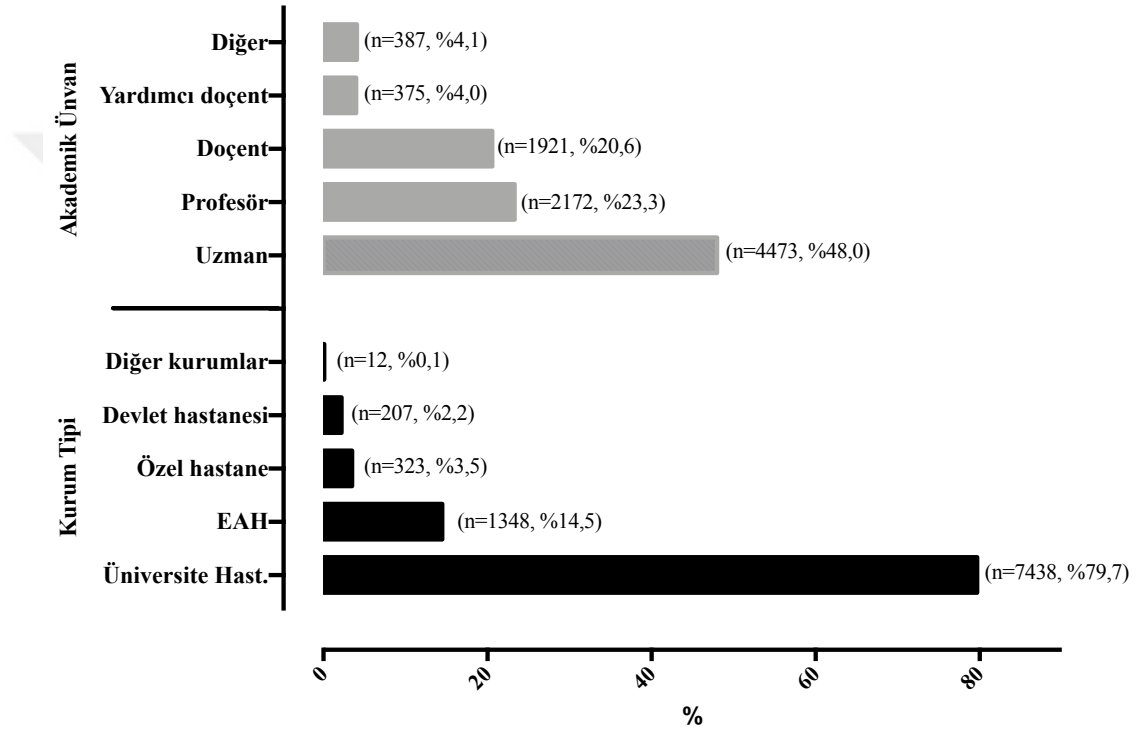
Hasta başına düşen EDİK başvuru sayısı $1,65 \pm 1,0$ idi. Yukarıda belirtilen demografik özellikler bazı hastaların birden fazla başvurusuna ait verileri içermektedir. Hasta merkezli olarak yapılan değerlendirmelerde toplam 5665 farklı hastanın %46,6'sını kız çocukların oluşturduğu ve her hastanın ilk başvurusundaki yaşları dikkate alındığında yaş ortalamasının $8,9 \pm 5,2$ olduğu saptandı. Başvuru sahibi çocukların %13,0'ının infant, %52,7'sinin “çocuk alt grubu”, %34,3'ünün ergen olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının hastaların demografik özelliklerine göre başvuru odaklı ve hasta odaklı dağılımı.

			n	%
Başvuru odaklı	Yaş aralığı	İnfant (<2 yaş)	1091	11,7
		Çocuk (2-11 yaş)	4866	52,2
		Ergen (≤ 12 yaş)	3371	36,1
		Toplam	9328	100,0
	Cinsiyet	Erkek	4929	52,8
		Kız	4399	47,2
		Toplam	9328	100,0
Hasta odaklı	Yaş aralığı	İnfant (<2 yaş)	739	13,0
		Çocuk (2-11 yaş)	2986	52,7
		Ergen (≤ 12 yaş)	1940	34,3
		Toplam	5665	100,0
	Cinsiyet	Erkek	3027	53,4
		Kız	2638	46,6
		Toplam	5665	100,0

EDİK başvurularının 2015 yılında sırasıyla en çok Aralık (%10,3) ve Haziran (9,8) aylarında yapıldığı, Eylül ve Şubat aylarının ise en az (sırasıyla; %7,0 ve %7,5) başvuru yapılan aylar olduğu belirlendi. EDİK başvuruları NUTS-1 bölgelerine göre değerlendirildiğinde başvuruların birçoğunun Batı Anadolu (%36,0) ve İstanbul (%19,8) bölgelerinden geldiği saptandı. Çalışma periyodunda en az başvurunun ise Kuzeydoğu Anadolu (%0,9) ve Batı Marmara (%0,3) bölgelerinden geldiği belirlendi.

EDİK başvurularının yapıldığı kurumların dağılımı incelendiğinde, pediatrik popülasyonda en sık başvurunun üniversite hastanelerinden (%79,7) yapıldığı, bunu eğitim ve araştırma hastaneleri (%14,5) ve özel hastanelerin (%3,5) izlediği saptandı. EDİK başvurusu yapan hekimlerin akademik unvanlarının dağılımı incelendiğinde ise, uzman hekimlerin (%48,0) en fazla başvuruda bulunan hekimler olduğu, bunu profesör (%23,3) ve doçent (%20,6) unvanlı hekimlerin izlediği saptandı (Şekil 1).

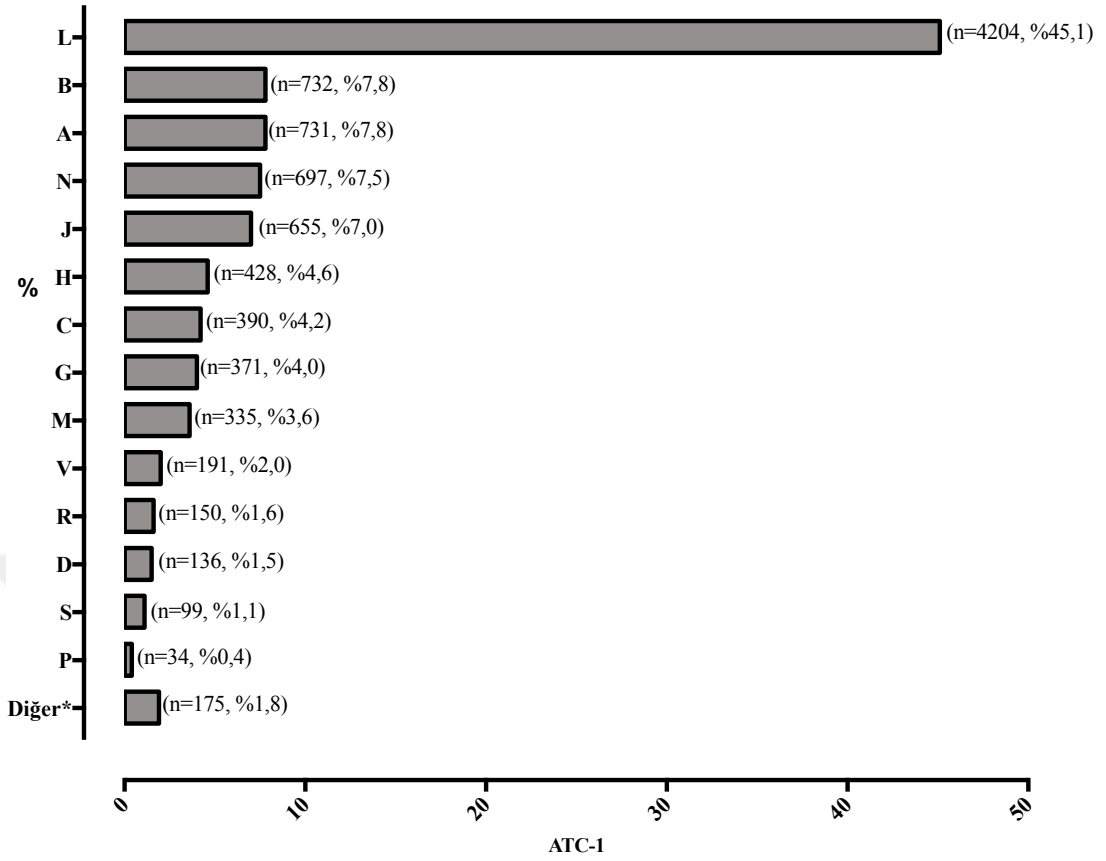


Şekil 1. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı kurumların tipi ve başvuru yapan hekimlerin akademik unvanlarının dağılımı (Üniversite Hast., Üniversite Hastanesi; EAH, Eğitim ve Araştırma Hastanesi).

En sık EDİK başvurusu yapan hekimlerin branşları incelendiğinde en sık çocuk romatolojisi ve nefrolojisi hekimlerinin (%23,4) başvuru yaptığı, bunu çocuk hematolojisi ve onkolojisi hekimlerinin (%22,0) takip ettiği belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının başvuruyu yapan hekimlerin branşlarına göre dağılımı.

Hekimlerin branşları	EDİK başvuruları	
	n	%
Çocuk romatolojisi ve nefrolojisi	2187	23,4
Çocuk hematolojisi ve onkolojisi	2050	22,0
Çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları	1548	16,6
Çocuk nörolojisi	1000	10,7
Çocuk kardiyolojisi	826	8,9
Çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları	246	2,6
Çocuk gastroenterolojisi	214	2,3
Çocuk sağlığı ve hastalıkları	162	1,7
Çocuk enfeksiyon hastalıkları	127	1,4
Çocuk göğüs hastalıkları	71	0,8
Çocuk psikiyatrisi	60	0,6
Neonatoloji	28	0,3
Çocuk genetik hastalıkları	12	0,1
Çocuk yoğun bakım	10	0,1
Çocuk cerrahi	7	0,1
Gelişimsel pediatri	3	<0,1
Çocuk dışı branşlar	777	8,4
Toplam	9328	100,0



Şekil 2. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyinde dağılımı (A, Sindirim sistemi ve metabolizma; B, Kan ve kan oluşturan organlar; C, Kardiyovasküler sistem; D, Dermatolojikler; G, Genitoüriner sistem ve seks hormonları; H Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülin hariç; J, Sistemik kullanılan antiinfektifler; L, Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar; M, Kas iskelet sistemi; N, Sinir sistemi; P, Antiparazitik ürünler, insektisitler, repellantlar; R, Solunum sistemi; S, Duyu organları; V, Değişik amaçlar için kullanılan ilaçlar; *ATC kodu olmayan diğer ürünler).

EDİK başvurularında yer alan ilaçlar ATC-1 düzeyinde incelendiğinde en sık karşılaşılan ilaç grubunun “L-Antineoplastikler ve immünomodulator ajanlar” (%45,1) olduğu, bunu “B-Kan ve kan yapan organlar” (%7,8), “A-Sindirim sistemi ve metabolizma” (%7,8) ve “N-Sinir sistemi” (%7,5) gruplarının takip ettiği belirlendi (Şekil 2). ATC-2 grubu düzeyinde yapılan incelemede ise pediatrik popülasyonda en sık “immünosüpresantlar (L04)” (%29,1) için EDİK başvurusu yapıldığı saptandı. Bunu “antineoplastik ajanlar (L01)” (%11,9) ve “diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri (A16)” (%5,8) grupları takip etmekte idi. EDİK

başvurularında yer alan ilaçlar ATC-3 düzeyinde incelendiğinde ilk üç sırada yer alan grupların “immunosüpresantlar (L04A)” (%29,1), “diğer antineoplastik ilaçlar (L01X)” (%10,1) ve “diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri (A16A)” (%5,8) olduğu saptandı. ATC-5 grubu düzeyinde yapılan incelemede ise EDİK başvurularında en sık karşılaşılan ilk beş ilacın sırasıyla “ekulizumab (L04AA25)” (%6,0), “mikofenolik asit (L04AA06)” (%5,0), “iloprost (B01AC11)” (%4,2), “rituksimab (L01XC02)” (%4,1) ve “kanakimumab (L04AC08)” (%4,0) olduğu belirlendi.



Tablo 6. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların ICD-10 ana tanı kodlarının dağılımı.

ICD-10 ana kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları	2192	23,1
Neoplazmlar	1152	12,1
Kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları	1128	11,9
Sinir sistemi hastalıkları	1094	11,5
Dolaşım sistemi hastalıkları	853	9,0
Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	698	7,4
Genitoüriner sistem hastalıkları	656	6,9
Bazı enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar	362	3,8
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozom anormallikleri	276	2,9
Göz ve adnekslerinin hastalıkları	258	2,7
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlerin bazı diğer sonuçları	196	2,1
Deri ve deri altı dokunun hastalıkları	164	1,7
Sindirim sistemi hastalıkları	141	1,5
Sağlık servisiyle temas ve sağlık durumunu etkileyen faktörler	111	1,2
Mental ve davranışsal bozukluklar	76	0,8
Perinatal dönemden kaynaklanan bazı durumlar	71	0,7
Solunum sistemi hastalıkları	60	0,6
Semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış	12	0,1
Kulak ve mastoid çıkıntı hastalıkları	2	<0,1
Hastalık ve ölümün dış sebepleri	2	<0,1
Toplam	9504	100,0

Pediyatrik popülasyona 2015 yılında yapılan 9328 EDİK başvurusunda toplam 9504 adet tanı bulunduğuna belirlendi (başvuru başına düşen tanı sayısı 1,02±0,1). EDİK başvurularının çoğunda tek tanı bulunduğuna (%98,1) saptandı. EDİK

başvurularında en sık yer alan ana tanı gruplarının “endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları” (%23,1) olduğu, bunu “neoplazmlar” (%12,1) ve “kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları” (%11,9) tanı gruplarının takip ettiği saptandı (Tablo 6).

EDİK başvurularında en sık yer alan tanıların dağılımı incelendiğinde, en sık karşılaşılan tanının “epilepsi (G40)”, (%6,9) olduğu ve bunu “sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)”, (%6,1), “atipik hemolitik üremik sendrom (D59.3)” (%5,1), “amiloidozis (E85)” (%4,5) ve “nefrotik sendromun (N04)” (%3,7) izlediği belirlendi (Tablo 7).



Tablo 7. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların dağılımı.

Tanılar (ICD-10)	EDİK başvuruları	
	n	%
Epilepsi (G40)	654	6,9
Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)	579	6,1
Atipik hemolitik üremik sendrom (D59.3)	483	5,1
Amiloidozis (E85)	432	4,5
Nefrotik sendrom (N04)	350	3,7
Hipopitüitarizm (E23.0)	317	3,3
Klasik fenilketüri (E70.0)	251	2,6
Juvenil artrit, sistemik başlangıçlı (M08.2)	165	1,7
Akut lenfoblastik lösemi (C91.0)	159	1,7
Primer pulmoner hipertansiyon (I27.0)	157	1,7
İdiyopatik trombositopenik purpura (D69.3)	152	1,6
Sitomegalovirüs hastalığı (B25)	148	1,6
Puberte prekoks (E30.1)	146	1,5
Adrenal bez malign neoplazmı, tanımlanmamış (C74.9)	143	1,5
Serebral palsy (G80)	142	1,5
Mukopolisakkaridozlar, diğer (E76.2)	120	1,3
Kemik ve eklem kırıkdağları malign neoplazmı, tanımlanmamış (C41.9)	111	1,2
Hiperfenilalaninemiler, diğer (E70.1)	111	1,2
Kemik iliğı nakli reddi (T86.0)	102	1,1
İridosiklit (H20)	96	1,0
Hemanjiom, herhangi bir yerde (D18.0)	91	1,0
Juvenil romatoid artrit (M08.0)	91	1,0
Diğer	4504	47,4
Toplam	9504	100,0

6.1.2. Endikasyon dışı ilaç kullanım başvurularının onay alma durumu ile ilgili değerlendirmeleri

Çalışmanın ilk bir yıllık periyodu içerisinde (1 Ocak 2015- 31 Aralık 2015) onaylanmış toplam 7896 EDİK (toplam başvuruların %84,7'si) başvurusunun ayrıntıları incelendi. Başvuru sahibi hastaların yaş ortalamasının $9,3 \pm 5,2$ olduğu saptandı. Hastaların yaş gruplarına göre yapılan incelemede onaylanmış başvuruların %11,2'sinin “infant”, %52,7'sinin “çocuk alt grubu”, %36,1'inin ise “ergen” grubuna ait olduğu belirlendi. Onaylanmayan başvurularda ise “infant” oranının daha yüksek olduğu (%14,5) saptandı. Onaylanmış ve onaylanmamış EDİK başvuruları arasında yaş gruplarına göre anlamlı fark bulunduğu, aradaki farkın “infant” grubu ile ilişkili olduğu belirlendi ($p < 0,05$). Hem onaylanmış hem de onaylanmamış EDİK başvurularında erkek oranının daha yüksek olduğu (sırasıyla; %52,9 ve %52,5) ancak bu iki grup arasında cinsiyet bakımından anlamlı bir farka rastlanmadığı saptandı ($p > 0,05$), (Tablo 8).

Tablo 8. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının onay durumları ve hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

Demografik özellikler		Onaylanmış başvurular		Onaylanmamış başvurular*		P
		n	%	n	%	
Yaş aralığı	İnfant (<2 yaş)	883	11,2	208	14,5	<0,05 [#]
	Çocuk (2-11 yaş)	4163	52,7	703	49,1	
	Ergen (≤ 12 yaş)	2850	36,1	521	36,4	
	Toplam	7896	100,0	1432	100,0	
Cinsiyet	Erkek	4177	52,9	752	52,5	>0,05
	Kız	3719	47,1	680	47,5	
	Toplam	7896	100,0	1432	100,0	

* Onaylanmamış başvurular: Red edilen başvurular+Belge eksikliği olan başvurular

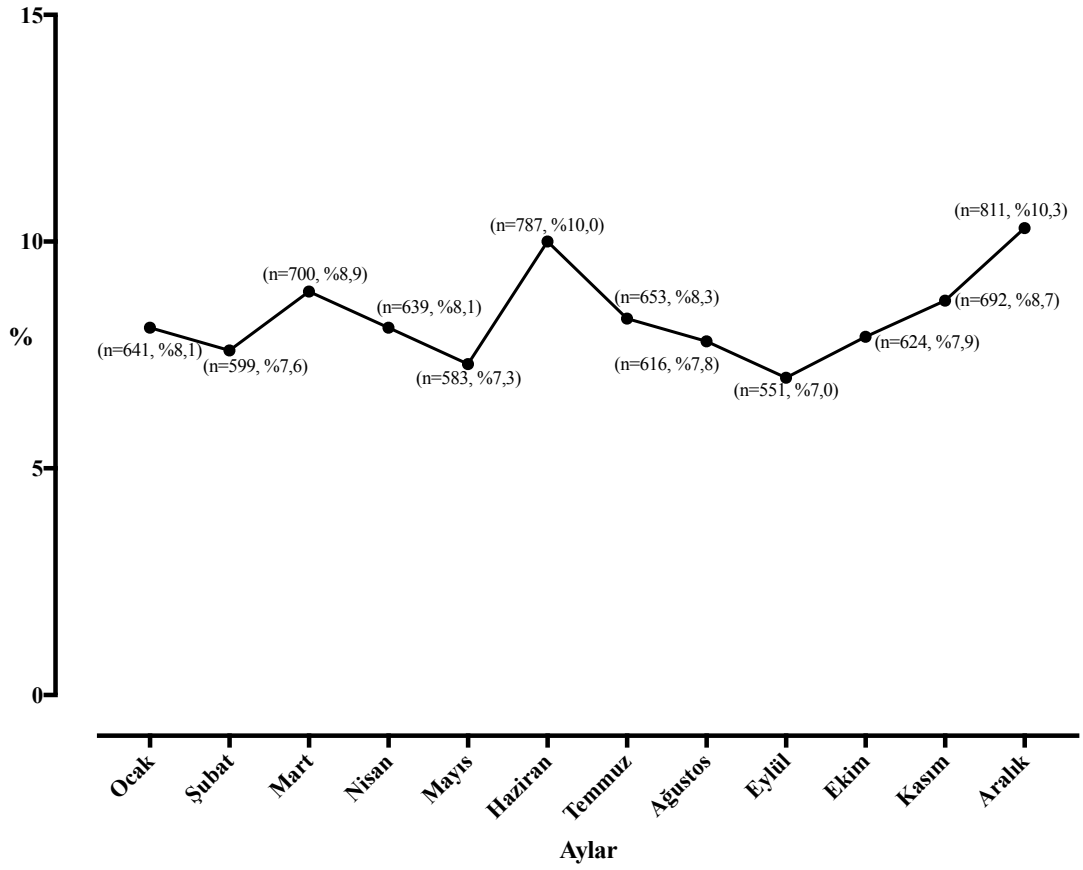
[#] Onaylanmış ve onaylanmamış başvurular arasında yaş grupları açısından gözlenen farklılık infant grubundan kaynaklanmaktadır.

Tablo 9. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının onay durumunun başvurunun yapıldığı kurum tipi ve başvuru yapan hekimin akademik unvanına göre karşılaştırılması (ÜH., Üniversite Hastanesi).

		Onaylanmış başvurular		Onaylanmamış başvurular		p
		n	%	n	%	
Kurum	ÜH	6328	80,1	1109	77,4	<0,05
	ÜH dışı kurumlar	1568	19,9	323	22,6	
	Toplam	7896	100,0	1432	100,0	
Hekim akademik unvan	Profesör	1878	23,8	293	20,5	<0,05
	Profesör dışı unvanlar	6018	76,2	1139	79,5	
	Toplam	7896	100,0	1432	100,0	

* Onaylanmayan başvurular: Red edilen başvurular+Belge eksiği olan başvurular

Onaylanmış EDİK başvurularının yapıldığı kurumların dağılımı incelendiğinde, hastalara en sık üniversite hastanelerinden (%80,1) başvuru yapıldığı bunu eğitim ve araştırma hastaneleri (%14,3) ve özel hastanelerin (%3,4) izlediği saptandı. Onaylanmış başvuruların üniversite hastanelerinden gelme oranı diğer kurumlara göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$), (Tablo 9). EDİK başvurularını yapan hekimlerin akademik unvanlarının dağılımı incelendiğinde, uzman hekimlerin (%47,7) en fazla onaylı başvuruyu yapan hekim grubu olduğu, bunu profesör (%23,8) ve doçent (%20,4) unvanlıların izlediği saptandı. Onaylanmış başvuruların içindeki profesör oranı diğer akademik unvanlara göre anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0,05$), (Tablo 9).



Şekil 3. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı aylara göre dağılımı.

Onaylanmış EDİK başvurularının sırasıyla en çok Aralık (%10,3) ve Haziran (%10,0) aylarında yapıldığı belirlendi. Mayıs (%7,3) ve Eylül (%7,0) aylarının ise en az onaylanmış EDİK başvurusu yapılan aylar olduğu saptandı (Şekil 3).

Tablo 10. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

NUTS bölgeleri	Onaylanmış EDİK Başvuruları	
	n	%
Batı Anadolu	2930	37,0
İstanbul	1585	20,1
Ege	936	11,9
Akdeniz	831	10,5
Güneydoğu Anadolu	409	5,2
Doğu Marmara	334	4,2
Orta Anadolu	255	3,2
Batı Karadeniz	204	2,6
Ortadoğu Anadolu	195	2,5
Doğu Karadeniz	117	1,5
Kuzeydoğu Anadolu	78	1,0
Batı Marmara	22	0,3
Toplam	7896	100,0

Onaylanmış EDİK başvuruları en çok Batı Anadolu (%37,0) ve İstanbul (%20,1) bölgelerinden gelmekte idi. Kuzeydoğu Anadolu'nun (%1,0) ve Batı Marmara'nın (%0,3) ise en az onaylı EDİK başvurusu yapılan bölgeler olduğu belirlendi (Tablo 10).

Tablo 11. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında başvuruyu yapan hekimlerin branşlarının hastaların yaş grubuna göre dağılımı.

Hekimlerin branşları	Onaylanmış EDİK başvuruları			
	Tüm yaş grupları	İnfant (<2 yaş)	Çocuk (2-11 yaş)	Ergen (≤ 12 yaş)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Çocuk romatolojisi ve nefrolojisi	1995 (25,3)	154 (17,4)	1011 (24,3)	830 (29,1)
Çocuk hematolojisi ve onkolojisi	1813 (23,0)	189 (21,4)	1028 (24,7)	596 (20,9)
Çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları	1186 (15,0)	258 (29,2)	644 (15,5)	284 (10,0)
Çocuk nörolojisi	803 (10,2)	45 (5,1)	528 (12,7)	230 (8,1)
Çocuk kardiyolojisi	666 (8,4)	72 (8,2)	331 (8,0)	263 (9,2)
Çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları	225 (2,8)	22 (2,5)	117 (2,8)	86 (3,0)
Çocuk enfeksiyon hastalıkları	108 (1,4)	37 (4,2)	48 (1,2)	23 (0,8)
Çocuk gastroenterolojisi	186 (2,4)	17 (1,9)	108 (2,6)	61 (2,1)
Çocuk sağlığı ve hastalıkları	114 (1,4)	25 (2,8)	61 (1,5)	28 (1,0)
Çocuk göğüs hastalıkları	52 (0,7)	5 (0,6)	26 (0,6)	21 (0,7)
Çocuk psikiyatrisi	51 (0,7)	-	14 (0,3)	37 (1,3)
Çocuk yoğun bakım	11 (0,1)	10 (1,1)	1 (<0,1)	
Neonataloji	16 (0,2)	16 (1,8)	-	-
Çocuk genetik hastalıkları	10 (0,1)	-	7 (0,2)	3 (0,1)
Çocuk cerrahisi	6 (0,1)	-	4 (0,1)	2 (0,1)
Gelişimsel pediatri	1 (<0,1)	-	1 (<0,1)	-
Çocuk dışı branşlar	653 (8,2)	33 (3,7)	234 (5,7)	386 (13,5)
Toplam	7896 (100,0)	883 (100,0)	4163 (100,0)	2850 (100,0)

Onaylanmış EDİK başvuruları başvuru yapan hekimlerin branşlarına göre incelendiğinde “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi hekimlerinin” (%25,3) en sık başvuru yaptığı belirlendi. Onaylanmış EDİK başvurularında başvuruyu yapan hekimlerin branşlarının hastaların yaş grubuna göre dağılımı incelendiğinde;

“infant”lara en sık “çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları” branşındaki hekimlerin (%29,2) başvuru yaptığı belirlendi. “Çocuk alt grubunda” en sık başvurunun “çocuk hematolojisi ve onkolojisi” (%24,7) branşı hekimleri tarafından “ergen” grubunda ise “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi” (%29,1) branşı hekimleri tarafından yapıldığı saptandı (Tablo 11).

Tablo 12. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilaçların ATC-1 düzeyinde hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

ATC-1 kodu	Infant (<2 yaş)	Çocuk (2-11 yaş)	Ergen (≤ 12 yaş)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
L-Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar	248 (28,2)	1894 (45,5)*	1566 (54,9) [#]	<0,05
B-Kan ve kan yapan organlar	66 (7,5)	325 (7,8)	220 (7,8)	>0,05
A-Sindirim sistemi ve metabolizma	188 (21,3)	338 (8,1)*	84 (2,9) [#]	<0,05
J-Sistemik kullanılan antiinfektifler	80 (9,1)	301 (7,2)	189 (6,7)	<0,05
N-Sinir sistemi	24 (2,7)	382 (9,2)*	160 (5,6) [#]	<0,05
H- Sistemik hormonal preparatları, seks hormonları ve insülin hariç	23 (2,6)	182 (4,4)	121 (4,2)	>0,05
C-Kardiyovasküler sistem	61 (6,9)	151 (3,6)*	102 (3,6)*	<0,05
G-Genito üriner sistem ve seks hormonları	41 (4,6)	103 (2,5) [§]	122 (4,3)	<0,05
M-Kas-iskelet sistemi	6 (0,7)	148 (3,6)*	98 (3,4)*	<0,05
V-Çeşitli amaçlar için kullanılan ilaçlar	40 (4,5)	88 (2,1)*	42 (1,5)*	<0,05
D-Dermatolojik ilaçlar	18 (2,0)	82 (2,0)	28 (1,0) [#]	<0,05
R-Solunum sistemi	31 (3,5)	43 (1,0)*	45 (1,6) [#]	<0,05
S-Duyusal organlar	23 (2,6)	27 (0,6)*	38 (1,3) [#]	<0,05
P-Antiparaziter ilaçlar, insektisidler ve repellentler	11 (1,2)	8 (0,2)*	7 (0,2)*	<0,05
ATC kodu olmayan ürünler	23 (2,6)	91 (2,2)	28 (1,0) [#]	<0,05
Toplam	883 (100,0)	4163 (100,0)	2850 (100,0)	

*İnfantlara kıyasla $p<0,05$

[#]İnfantlara ve çocuklara kıyasla $p<0,05$

[§]İnfantlara ve ergenlere kıyasla $p<0,05$

Onaylanmış EDİK başvurularında yer alan ilaçlar ATC-1 düzeyinde incelendiğinde en sık karşılaşılan ilaç grubunun “L- Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar” (%47,0) olduğu belirlendi. “L- Antineoplastikler ve

immünomodülatör ajanlar” grubu her üç yaş grubunda da başvurularda en sık karşılaşılan ilaç grubu idi. EDİK başvurularında yer alan ilaçların yaş gruplarına göre dağılımı incelendi. İlaçlar ATC-1 düzeyinde incelendiğinde “B- Kan ve kan yapan organlar” ve “H- Sistemik hormonal preparatları, seks hormonları ve insülin hariç” grupları hariç diğer 13 grupta infant, “çocuk alt grubu” ve ergen grupları arasında anlamlı farka rastlandı ($p<0,05$), (Tablo 12).

Tablo 13. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-2 düzeyindeki dağılımı.

ATC-2 kodu	Onaylanmış EDİK Başvuruları	
	n	%
L04-İmmünoşüpresantlar	2482	31,4
L01-Antineoplastik ajanlar	947	12,0
A16-Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri	454	5,7
N03-Antiepileptikler	430	5,4
B01-Antitrombotik ajanlar	366	4,6
J05-Sistemik kullanılan antiviraller	255	3,3
H01-Hipofiz, hipotalamus hormonları ve analogları	253	3,2
J06-İmmunoglobulinler	237	3,0
G04-Ürolojikler	199	2,5
B02- Antihemorajikler	189	2,4
V03-Diğer tüm terapötik ürünler	166	2,1
L03-İmmünostimülanlar	146	1,8
L02- Endokrin terapisi	133	1,7
M03-Kas gevşeticiler	119	1,6
C02-Antihipertansifler	116	1,2
Diğer	1404	18,1
Toplam	7896	100,0

Onaylanmış EDİK başvurularında karşılaşılan ilaçlar ATC-2 düzeyinde incelendi. Onaylanmış EDİK başvurularında en sık “immünoşüpresantlar (L04)” grubunun (%31,4) yer aldığı belirlendi. Bunu “antineoplastik ajanlar (L01)” (%12,0)

ve “diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri (A16)” (%5,7) gruplarının takip ettiği saptandı (Tablo 13).

Tablo 14. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-3 düzeyindeki dağılımı.

ATC-3 kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
L04A- İmmünoşüpresantlar	2482	31,4
L01X- Diğer antineoplastik ilaçlar	810	10,3
A16A- Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri	454	5,7
N03A- Antiepileptikler	430	5,4
B01A- Antitrombotik ilaçlar	366	4,6
J05A- Direkt etkili antiviraller	255	3,2
J06B- İmmüoglobulinler	237	3,0
H01A- Ön hipofiz lobi hormonları ve analogları	206	2,6
G04B- Selim prostat hipertrofisinde kullanılan ilaçlar	199	2,5
B02B- Vitamin K ve diğer hemostatikler	189	2,4
V03A- Diğer tüm ürünler	166	2,1
L03A- İmmünoştimülantlar	146	1,8
M03A- Periferik etkili kas gevşetici ilaçlar	108	1,4
C02K- Diğer antihipertansifler	85	1,1
L02B- Hormon antagonistleri ve benzerleri	84	1,1
Diğer	1679	21,4
Toplam	7896	100,0

Onaylanmış EDİK başvurularında karşılaşılan ilaçlar ATC-3 grubu düzeyinde incelendiğinde en sık “immunosupresanlar (L04A)” grubu (%31,4) ilaçlar ile karşılaşıldığı, bunu “diğer antineoplastik ilaçlar (L01X)” (%10,3) ve “diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri (A16A)” (%5,7) gruplarının takip ettiği belirlendi (Tablo 14).

Tablo 15. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilaçların yaş gruplarına göre dağılımı (IVIG, İnsan normal immünoglobulini).

Sıra	Tüm yaş grupları, n (%)	İnfant [<2 yaş], n (%)	Çocuk [2-11 yaş], n (%)	Ergen [≤ 12 yaş], n (%)
1	Ekulizumab*, 515 (6,5)	Sapropterin, 147 (16,6)	Ekulizumab*, 280 (6,7)	Mikofenolik asit, 228 (8,0)
2	Mikofenolik asit, 440 (5,6)	Ekulizumab*, 100 (11,3)	Mikofenolik asit, 208 (5,0)	Rituksimab*, 175 (6,1)
3	Kanakinumab*, 347 (4,4)	Sirolimus, 35 (4,0)	İloprost, 186 (4,5)	Kanakinumab*, 161 (5,6)
4	İloprost, 336 (4,3)	Valgansiklovir, 29 (3,3)	Sirolimus, 181 (4,3)	Ekulizumab*, 135 (4,7)
5	Rituksimab*, 320 (4,1)	Dekstrometorfan, 26 (2,9)	Kanakinumab*, 175 (4,2)	İloprost, 127 (4,5)
6	Sirolimus, 303 (3,8)	Sildenafil, 25 (2,8)	Lakozamid, 164 (3,9)	IVIG*, 95 (3,3)
7	Sapropterin, 266 (3,4)	Bosentan, 24 (2,7)	Adalimumab*, 137 (3,3)	Anakinra [#] , 94 (3,3)
8	Lakozamid, 228 (2,9)	İloprost, 23 (2,6)	Rituksimab*, 132 (3,2)	Sirolimus, 87 (3,1)
9	IVIG*, 224 (2,8)	Ranibizumab*, 21 (2,4)	Somatotropin*, 128 (3,1)	Adalimumab*, 73 (2,6)
10	Anakinra [#] , 217 (2,7)	Propranolol, 20 (2,3)	Sapropterin, 117 (2,8)	Somatotropin*, 65 (2,3)
11	Adalimumab*, 211 (2,7)	Kalsiyum folinat, 20 (2,3)	IVIG*, 114 (2,7)	İnfliksimab*, 60 (2,1)
12	Somatotropin*, 205 (2,6)	İzotretinoin, 17 (1,9)	Anakinra [#] , 110 (2,6)	Lakozamid, 55 (1,9)
13	Sildenafil, 109 (1,4)	İmatinib, 16 (1,8)	Elosülfaz alfa [#] , 83 (2,0)	Takrolimus, 49 (1,7)
14	Takrolimus, 109 (1,4)	IVIG*, 15 (1,7)	Botulinum toksini, 60 (1,4)	Botulinum toksini, 47 (1,6)
15	Elosülfaz alfa [#] , 107 (1,4)	Foskarnet [#] , 14 (1,6)	Takrolimus, 59 (1,4)	Testosteron, 46 (1,6)
Diğer n, (%)	3959, (50,0)	578, (39,8)	2029, (48,9)	1353, (47,6)
Toplam, (%)	7896, (100,0)	883, (100,0)	4163, (100,0)	2850, (100,0)

*Biyoteknolojik ilaçlar

[#] Türkiye’de lisanssız olan ilaçlar (31 Temmuz 2019 tarihi itibarıyla)

Onaylanmış EDİK başvurularında yer alan ilaçlar ATC-5 düzeyinde incelendiğinde çalışma popülasyonunun tamamında en sık karşılaşılan ilacın

“ekulizumab (L04AA25)” (%6,5) olduğu belirlendi. Bu sıralama yaş gruplarına göre yapıldığında, infantlarda “sapropterin (A16AX07)” (%16,6), “çocuk alt grubu”nda “ekulizumab (L04AA25)” (%6,7) ve ergenlerde “mikofenolik asit (L04AA06)” (%8,0) ilk sırada yer almakta idi. EDİK başvurularında ilk 15 sırada yer alan ilaçlar (n=3937) tüm başvuruların %50,0’ını oluşturmaktaydı. Sık karşılaşılan bu ilaçların %53,3’ünü (n=8) biyoteknolojikler oluşturmaktaydı. Biyoteknolojiklerle ilgili bu oran infant grubunda %20,0 (n=3), “çocuk alt grubu”nda %53,3 (n=8) ve ergende %53,3 (n=8) idi. Ayrıca en sık karşılaşılan 15 ilacın %13,3’ünün (n=2) Türkiye’de ruhsatlı olmadığı, yaş grupları özelinde bu oranın sırasıyla %6,7 (n=1), %13,3 (n=2) ve %6,7 (n=1) olduğu saptandı (Tablo 15).

Onaylanmış 7896 adet EDİK başvurusunda 8025 tanı bulunmakta idi. Başvuru başına düşen ortalama tanı sayısı $1,02 \pm 0,1$ idi (tek tanı içeren başvuru oranı %98,4). EDİK başvurularında toplam 548 farklı tanının yer aldığı saptandı. Çocuklara yapılan EDİK başvurularında en sık reçete edilen ana tanı grubunun “endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları” (%21,6) olduğu, bunu “neoplazmlar” (%12,8) ve “kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları” (%12,4) tanı gruplarının takip ettiği belirlendi.

Tablo 16. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında en sık yer alan tanılar, ilaçları ve başvuruyu yapan hekimlerin uzmanlık alanı dağılımı (IVIG, İnsan normal immünoglobulini).

		Epilepsi (G40), n (%)	Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2), n (%)	Atipik hemolitik- üremik sendrom (D59.3), n (%)
En sık başvuru yapılan ilaçlar	1	Lakozamid, 228 (42,4)	İloprost, 267 (56,2)	Ekulizumab, 445 (99,1)
	2	Zonisamid, 57 (10,6)	Sildenafil, 77 (16,2)	Mikofenolik asit, 2 (0,4)
	3	IVIG, 43 (8,0)	Bosentan, 68 (14,3)	Rituksimab, 1 (0,2)
En sık başvuru yapan uzmanlık alanı		Çocuk nörolojisi, 496 (92,4)	Çocuk kardiyoloji, 473 (99,6)	Çocuk romatolojisi ve nefrolojisi, 418 (93,1)

Onaylanmış EDİK başvurularında en sık yer alan tanıların “epilepsi (G40)”, “sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)” ve “atipik hemolitik-üremik sendrom (D59.3)” olduğu belirlendi. Tanı odaklı yapılan bu değerlendirmelerde, epilepsi için en sık başvuru yapılan ilaçların sırasıyla lakozamid (%42,4), zonisamid (%10,6) ve insan normal immünoglobulini (IVIG) (%8,0) olduğu ve bu tanı için en sık çocuk nörologlarının (%92,4) başvuru yaptığı saptandı. “Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer” tanısı için başvuruların ise en sık iloprost (%56,2), sildenafil (%16,2) ve bosentan (%14,3) için ve tamamına yakınının (%99,6) çocuk kardiyologları tarafından yapıldığı saptandı. Üçüncü en sık tanı olan “atipik hemolitik-üremik sendrom” için ise başvurusu yapılan ilaçların çoğunu (%99,1) ekulizumab oluştururken, bu tanı için en sık (%93,1) çocuk romatolojisi ve nefrolojisi hekimleri tarafından başvuru yapıldığı belirlendi (Tablo 16).

İlaç odaklı yapılan değerlendirmelerde, en sık EDİK başvurusu yapılan ilk 10 ilacın hangi tanılar (en sık yazıldığı üç tanı) için yazıldığı incelendi. Buna göre ekulizumabın en sık atipik hemolitik-üremik sendrom (%86,4), mikofenolik asit ve kanakimumabın ise en sık sırasıyla, nefrotik sendrom (%35,8) ve amiloidozis (%66,3) tanıları için yazıldığı saptandı. İncelenen ilk 10 ilaç içinde en fazla farklı tanıya yazılan ilacın rituksimab (57 farklı tanı) olduğu, bunu insan normal immünoglobulini ve mikofenolik asitin (sırasıyla, 49 ve 42 farklı tanı) takip ettiği belirlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında yer alan ilk 10 ilacın, sık yazıldıkları tanılar ve farklı tanı sayılarının dağılımı (*IVIG: insan normal immünoglobulini).

İlaçlar, (n)	En sık karşılaşılan tanı, n (%)	En sık karşılaşılan ikinci tanı, n (%)	En sık karşılaşılan üçüncü tanı, n (%)	İlacın başvurulduğu farklı tanı sayısı (n)
Ekulizumab, (515)	Atipik hemolitik-üremik sendrom, 445 (86,4)	Nefritik sendrom, diffüz mezanşiokapiller glomerülonefrit, 27 (5,2)	Paroksimal nokturnal hemoglobinüri [Marchiafava-Micheli], 19 (3,7)	10
Mikofenolik asit, (439)	Nefrotik sendrom, 157 (35,8)	Sistemik lupus eritematozus, 42 (9,6)	İdiyopatik trombositopenik purpura, 38 (8,7)	42
Kanakinumab, (347)	Amiloidozis, 230 (66,3)	Juvenil artrit, sistemik başlangıçlı, 83 (24,0)	Juvenil romatoid artrit, 12 (3,5)	8
İloprost, (336)	Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer, 267 (79,5)	Primer pulmoner hipertansiyon, 64 (19,0)	Dilate kardiyomiyopati, 3 (0,9)	5
Rituksimab, (318)	Nefrotik sendrom, 74 (23,3)	İdiyopatik trombositopenik purpura, 28 (8,8)	Sistemik lupus eritematozus, 18 (5,7)	57
Sirolimus, (303)	Hemanjiom, herhangi bir yerde, 55 (18,2)	Dolaşım sisteminin diğer konjenital malformasyonları, 48 (15,2)	Lenfanjiom, herhangi bir yerde, 45 (14,9)	37
Sapropterin, (266)	Klasik fenilketüri, 198 (74,4)	Hiperfenilalaninemiler, diğer, 65 (24,4)	Aromatik amino-asit metabolizması bozuklukları, 2 (0,8)	4
Lakozamid, (228)	Epilepsi, 227 (99,6)	Yaygın epilepsi ve diğer epileptik sendromlar, diğer, 1 (0,4)	-	2
IVIG*, (221)	Epilepsi, 43 (19,5)	İmmün yetmezlik, antikor bozuklukları baskın, 31 (14,0)	Böbrek nakli yetmezlik ve reddi, 26 (11,8)	49
Anakinra, (217)	Amiloidozis, 130 (59,9)	Juvenil artrit, sistemik başlangıçlı, 62 (28,6)	Juvenil romatoid artrit, 15 (6,9)	10

6.1.3. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçeteler temelli yapılan değerlendirmeler

Çalışma periyodunun ilk yılı olarak belirlenen 2015 yılında TİTCK'ye ait RBS sisteminde çocuk sağlığı ve hastalıkları ve ilgili yan dal alanlarında görev yapan hekimlerce pediatrik popülasyona toplam 7 029 512 adet reçete yazıldığı saptandı. Reçete temelli yapılan değerlendirmelerde hastaların yaş ortalaması $5,2 \pm 4,4$ idi. Reçeteler hastaların yaş gruplarına göre incelendiğinde; reçetelerin yarısından fazlasının (%63,4) “çocuk alt grubu”na yazıldığı belirlendi. Bunu “infant” (%24,9) ve “ergen” (%11,7) gruplarının takip ettiği saptandı. Reçetelerin çoğunun (%53,1) erkeklere yazıldığı, 401 tanesinde ise cinsiyet bilgisinin olmadığı belirlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin hastaların demografik özelliklere göre dağılımı.

Demografik özellikler		n	%
Yaş grubu	İnfant (<2 yaş)	1 746 836	24,9
	Çocuk (2-11 yaş)	4 458 833	63,4
	Ergen (≤ 12 yaş)	823 843	11,7
	Toplam	7 029 512	100,0
Cinsiyet	Erkek	3 728 254	53,1
	Kız	3 300 857	46,9
	Toplam	7 029 111	100,0

Tablo 19. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazılışı aylara göre dağılımı.

Aylar	Reçete	
	n	%
Ocak	672 728	9,6
Şubat	720 656	10,3
Mart	984 532	14,0
Nisan	795 515	11,3
Mayıs	651 336	9,3
Haziran	618 471	8,8
Temmuz	530 538	7,5
Ağustos	533 862	7,6
Eylül	323 944	4,6
Ekim	424 610	6,0
Kasım	384 218	5,5
Aralık	389 102	5,5
Toplam	7 029 512	100,0

Reçetelerin en çok Mart (%14,0) ve Nisan (11,3) ve Şubat (10,3) aylarında yazıldığı belirlendi. Eylül ayı ise en az (%4,6) reçete yazılan ay idi (Tablo 19). Hastalara yazılan reçeteler NUTS-1 bölgeleri düzeyinde incelendiğinde, reçetelerin en sık Ege (%16,3) ve Güneydoğu Anadolu (%15,0) bölgelerinden yazıldığı, en az reçetenin yazıldığı bölgenin ise Kuzeydoğu Anadolu (%2,1) bölgesi olduğu saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

NUTS bölgeleri	Reçete	
	n	%
Ege	1 143 453	16,3
Güneydoğu Anadolu	1 057 209	15,0
Akdeniz	931 681	13,3
İstanbul	848 018	12,1
Batı Anadolu	691 834	9,8
Doğu Marmara	618 178	8,8
Batı Karadeniz	523 025	7,4
Orta Anadolu	344 165	4,9
Batı Marmara	322 980	4,6
Doğu Karadeniz	225 247	3,2
Ortadoğu Anadolu	177 438	2,5
Kuzeydoğu Anadolu	146 284	2,1
Toplam	7 029 512	100,0

Çocuklara 18 580 508 adet (RBDİS: 2,6) ilaç reçete edildiği, bunların en sık ATC-1 düzeyinde R-Solunum sistemi” (%36,6) ilaçları olduğu saptandı. ATC-5 grubu düzeyinde yapılan incelemede çocuklara yazılan reçetelerde en sık sırasıyla “diğer soğuk algınlığı preparatları (R05X)” (%9,7), “amoksisilin ve beta laktamaz inhibitörü (J01CR02)” (%7,9), “parasetamol (N02BE01)” (%7,5), “ibuprofen (M01AE01)” (%6,5) ve “oksümetazolin” (%4,6) ile karşılaştığı belirlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların dağılımı.

ATC-5 kodu	İlaç	
	n	%
Diğer soğuk algınlığı preparatları (R05X)	1 784 581	9,7
Amoksisilin ve beta laktamaz inhibitörü (J01CR02)	1 464 266	7,9
Parasetamol (N02BE01)	1 395 020	7,5
İbuprofen (M01AE01)	1 207 805	6,5
Oksimetazolin (R01AA05)	857 685	4,6
Klaritromisin (J01FA09)	793 896	4,3
Çinko sülfat (A12CB01)	495 551	2,7
Terbutalin, kombinasyonları (R03CC53)	451 495	2,4
Salbutamol (R03AC02)	429 661	2,3
Sefiksim (J01DD08)	409 436	2,2
Multivitaminler (A11BA)	390 880	2,1
Sefdinir (J01DD15)	374 154	2,0
Salbutamol (R03CC02)	300 708	1,6
Asetilsistein (R05CB01)	282 848	1,5
Montelukast (R03DC03)	275 704	1,5
Setirizin (R06AE07)	260 512	1,4
Çeşitli (A01AD11)	245 320	1,3
Desloratadin (R06AX27)	240 795	1,3
Ksilometazolin (R01AA07)	212 961	1,1
Seftriakson (J01DD04)	207 843	1,1
Diğer	6 499 387	35,0
Toplam	18 580 508	100,0

Tablo 22. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan tanıların ICD-10 ana kodu düzeyindeki dağılımı.

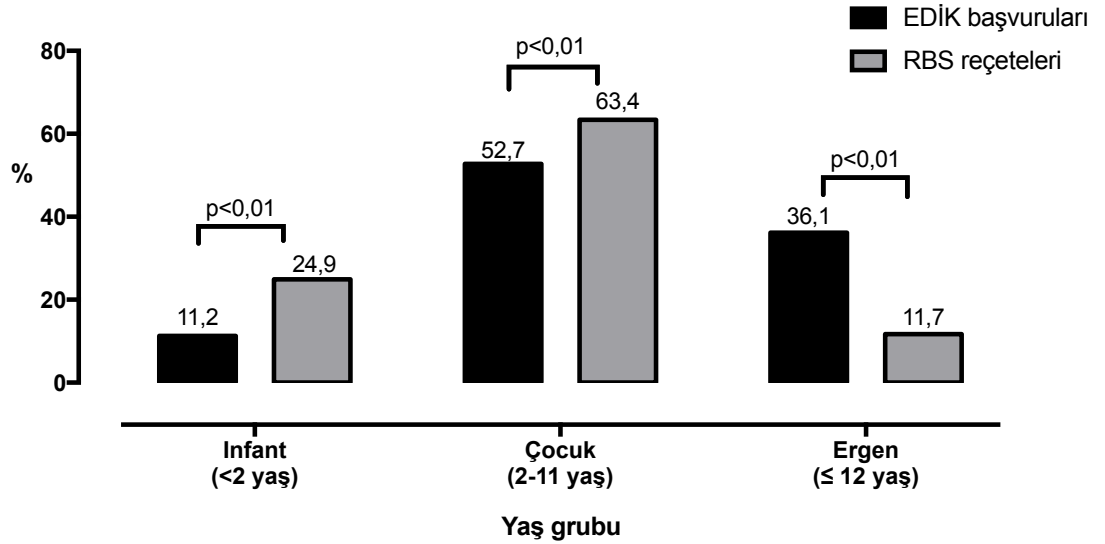
ICD-10 ana kodu	Tanı	
	n	%
Solunum sistemi hastalıkları	5 103 307	57,9
Semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış	725 378	8,2
Sindirim sistemi hastalıkları	636 160	7,2
Deri ve deri altı dokunun hastalıkları	381 870	4,3
Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları	345 692	3,9
Kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları	305 016	3,5
Genitoüriner sistem hastalıkları	261 620	3,0
Kulak ve mastoid çıkıntı hastalıkları	202 246	2,3
Bazı enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar	201 849	2,3
Sağlık servisiyle temas ve sağlık durumunu etkileyen faktörler	181 127	2,1
Göz ve adnekslerinin hastalıkları	117 003	1,3
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlerin bazı diğer sonuçları	113 910	1,3
Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	75 051	0,9
Sinir sistemi hastalıkları	47 426	0,5
Mental ve davranışsal bozukluklar	369 21	0,4
Perinatal dönemden kaynaklanan bazı durumlar	23 074	0,3
Dolaşım sistemi hastalıkları	20 183	0,2
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozom anormalileri	15 370	0,2
Hastalık ve ölümün dış sebepleri	8603	0,1
Neoplazmlar	3443	<0,1
Gebelik, doğum ve lohusalık	2378	<0,1
Özel amaçlar için kodlar	2	<0,1
Toplam	8 807 629	100,0

Çocuklar için yazılan 7 029 512 reçetede toplam 8 807 629 tanı bulunmaktadır (RBD tanı sayısı: 1,3). Çocuklara en sık reçete edilen tanı grubunun “solunum sistemi hastalıkları” (%57,9) olduğu, bunu “semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış” (%8,2) ve “sindirim sistemi hastalıkları” (%7,2) tanı gruplarının takip ettiği belirlendi (Tablo 22). Çocuklara yazılan reçetelerdeki ilk 5 tanının “solunum sistemi hastalıkları” tanı grubuna ait olduğu saptandı. En sık karşılaşılan tanı ise “akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerlerin (J06)” (%12,6) idi.



6.1.4. Onaylanmış endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları ile Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçete verilerinin ilişkisine dair incelemeler

Araştırmanın bir yıllık periyodu içerisinde (1 Ocak 2015- 31 Aralık 2015) pediatrik popülasyon için toplam 7896 adet onaylı EDİK başvurusu bulunduğu, RBS’de ise 7 029 512 adet reçete bulunmakta idi. EDİK başvurularının ve RBS’deki reçetelerin çoğunun “çocuk alt grubu”na yazıldığı (sırasıyla, %52,7 ve %63,4) belirlendi ($p<0,01$). İkinci sıklıkta oluşturulan başvuru/reçetenin EDİK’te “ergen”ler (%36,1), RBS’de “infant”lar (%24,9) için olduğu saptandı. Bu yaş gruplarının her biri içindeki başvuru ve reçete oranları birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$), (Şekil 4).



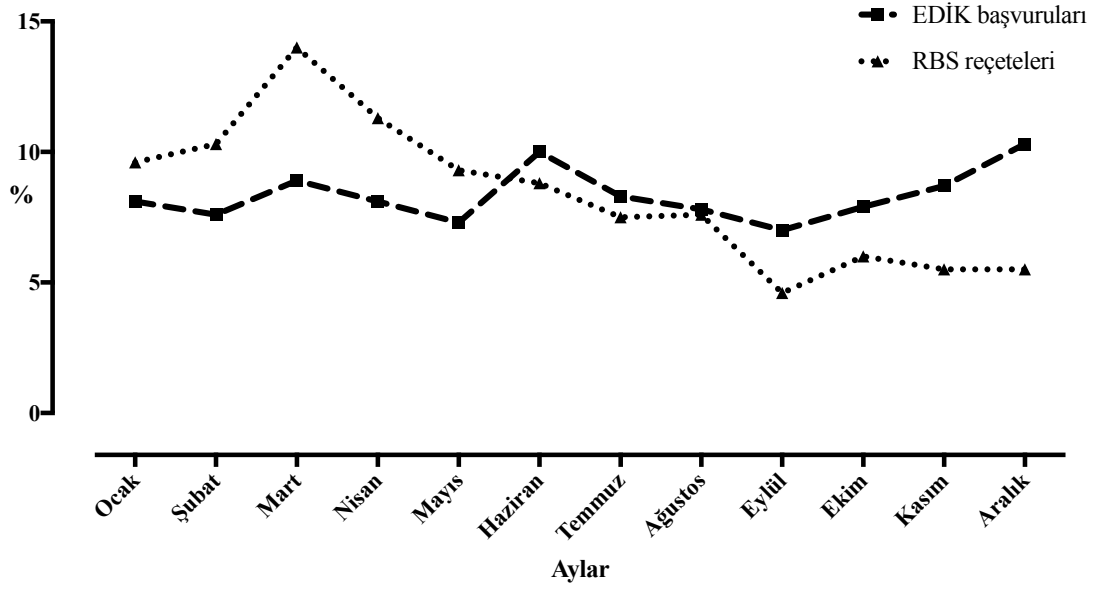
Şekil 4. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin çocukların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

EDİK başvuruları ve RBS reçeteleri arasında cinsiyet bakımından üç yaş grubunda da farka rastlanmadı ($p>0,05$). Her iki veri tabanındaki üç yaş grubunda da başvuru/reçetelerin erkekler için daha sık oluşturulduğu saptandı. Bununla birlikte hem EDİK hem RBS’de “infant”larda kız çocuk oranının en düşük olduğu (sırasıyla, %45,5 ve %45,0), yaş grubu büyüdükçe kız çocuk oranının erkek çocuklara benzer düzeye (ergenlerde sırasıyla; %48,4 ve %49,4) geldiği belirlendi. Hastaların yaş ortalamasının her üç yaş grubunda da EDİK başvurularında RBS’ye göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (tüm yaş grupları için $p<0,01$) (Tablo 23).

Tablo 23. Yaş gruplarına göre ayrılan endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerin hastaların bazı demografik özellikleri ile karşılaştırılması.

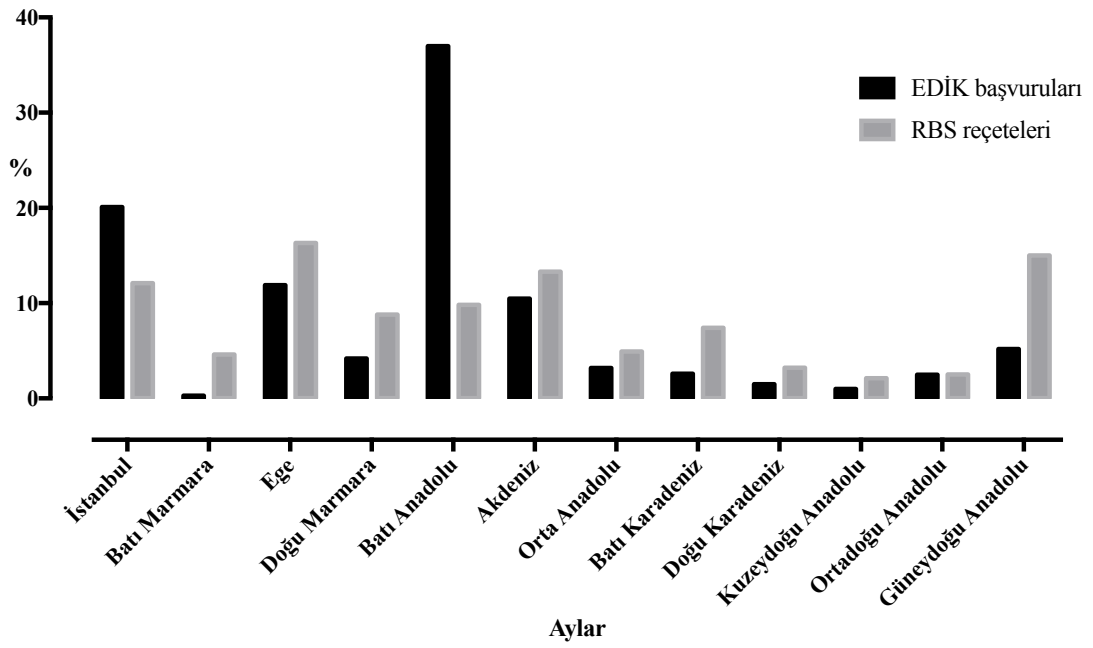
Demografik özellikler		Infant (<2 yaş)		Çocuk (2-11 yaş)		Ergen (≤ 12 yaş)	
		EDİK	RBS	EDİK	RBS	EDİK	RBS
Cinsiyet n, (%)	Kız	402 (45,5)	785 947 (45,0)	1937 (46,5)	2 108 132 (47,3)	1380 (48,4)	406 778 (49,4)
	Erkek	481 (54,5)	960 823 (55,0)	2226 (53,5)	2 350 501 (52,7)	1470 (51,96)	416 930 (50,6)
	p	$>0,05$		$>0,05$		$>0,05$	
Yaş (ortalama $\pm$ SS)		0,9 $\pm$ 0,6	0,7 $\pm$ 0,5	7,2 $\pm$ 2,9	5,4 $\pm$ 2,7	14,9 $\pm$ 1,6	14,1 $\pm$ 1,6
p		$<0,01$		$<0,01$		$<0,01$	

EDİK başvuruları ile SEGE ($r: 0,45$, $p<0,00$), “100 000 kişi başına düşen hekim sayısı” ($r: 0,66$, $p<0,00$) ve “illerdeki yatak sayısı” ($r: 0,39$, $p<0,00$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Başvurular ile “kişi başı ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarına başvuru sayısı” ve “toplam nüfus içindeki çocuk oranı” arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). RBS reçetelerinde ise SEGE ($r: 0,40$, $p<0,00$) ve “100 000 kişi başına düşen hekim sayısı” ($r: 0,43$, $p<0,00$) arasında pozitif korelasyon bulunurken “kişi başı ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarına başvuru sayısı”, “toplam nüfus içindeki çocuk oranı” ve “illerdeki yatak sayısı” arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).



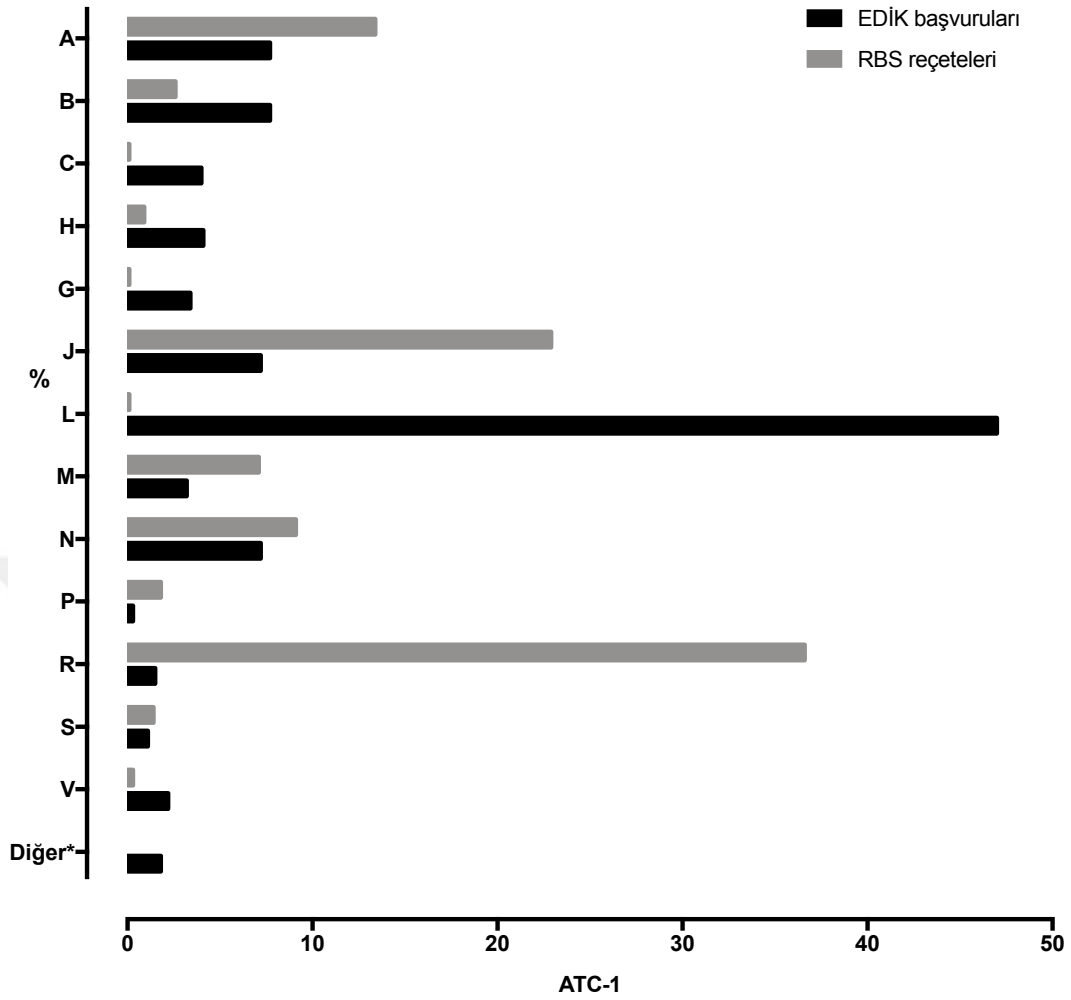
Şekil 5. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı aylara göre dağılımı.

EDİK başvurularının en sık yapıldığı aylar Aralık (%10,3) ve Haziran (%10,0) iken RBS'deki reçetelerin en sık Mart (%14,0) ve Nisan (%11,3) aylarında yazıldığı belirlendi. En az başvuru/reçete yazılan ay hem EDİK başvurularında hem de RBS reçetelerinde Eylül ayı (sırasıyla, %7,0 ve %4,6) idi (Şekil 5).



Şekil 6. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

Başvuru/reçetelerin yazıldığı kurumların bulunduğu bölgelerin NUTS-1 sınıflandırmasına göre dağılımı incelendiğinde; EDİK başvurularının en sık Batı Anadolu (%37,0) bölgesinden yapıldığı, RBS reçetelerinin ise en sık Ege bölgesinden (%16,3) yazıldığı saptandı. En az başvuru/reçete yazılan bölge ise EDİK başvuruları özelinde Batı Marmara (%0,3), RBS reçeteleri için Kuzeydoğu Anadolu (%2,1) bölgesi idi (Şekil 6).



Şekil 7. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvuruları ve Reçete Bilgi Sistemindeki reçetelerde yer alan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı (A, Sindirim sistemi ve metabolizma; B, Kan ve kan oluşturan organlar; C, Kardiyovasküler sistem; D, Dermatolojikler; G, Genitoüriner sistem ve seks hormonları; H Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülin hariç; J, Sistemik kullanılan antiinfektifler; L, Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar; M, Kas iskelet sistemi; N, Sinir sistemi; P, Antiparazitik ürünler, insektisitler, repellantlar; R, Solunum sistemi; S, Duyu organları; V, Değişik amaçlar için kullanılan ilaçlar; *ATC kodu olmayan diğer ürünler).

EDİK başvurularında yer alan ilaçlar ATC-1 düzeyinde incelendiğinde en sık karşılaşılan ilaç grubu “L-Antineoplastikler ve immunomodulator ajanlar” (%47,0) idi. Bunu “B-Kan ve kan yapan organlar” (%7,7) ve “A-Sindirim sistemi ve metabolizma” (%7,7) takip ediyordu. Bu sıralama RBS’deki reçetelerde “R-Solunum sistemi” (%36,6), “J- Sistemik kullanılan antiinfektifler” (%22,9) ve “A-Sindirim sistemi ve metabolizma” (%13,4) şekilde idi (Şekil 7).

EDİK başvurularında ilk 15 tanının üçünün “endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları” (%22,2) üçününse “kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları” (%18,8) ana tanı kodlarına ait olduğu belirlendi. EDİK başvurularında en sık yer alan ilk üç tanı “pulmoner kalp hastalıkları, diğer (I27)” (%7,4), “epilepsi (G40)” (%6,7) ve “kazanılmış hemolitik anemi” (%6,2) idi. Bununla birlikte, RBS’deki reçetelerde ilk 15 tanının 10’unun (%82,4) “solunum sistemi hastalıkları” ana tanı kodu olduğu saptandı. RBS’deki reçetelerdeki ilk üç tanının ise “akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerlerin (J06)” (%12,6), “Akut farenjit (J02)” (%10,1), “Akut tonsilit (J03)” (%9,5) olduğu belirlendi (Tablo 24).

Tablo 24. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında ve Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde yer alan tanıların dağılımı.

Sıra	EDİK başvuruları		RBS reçeteleri	
	Tanı	n (%)	Tanı	n (%)
1	I27_Pulmoner kalp hastalıkları, diğer	592 (7,4)	J06_Akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerlerin	1 105 753 (12,6)
2	G40_Epilepsi	537 (6,7)	J02_Akut farenjit	887 111 (10,1)
3	D59_Kazanılmış hemolitik anemi	496 (6,2)	J03_Akut tonsilit	832 465 (9,5)
4	N04_Nefrotik sendrom	390 (4,9)	J20_Akut bronşit	408 156 (4,6)
5	E85_Amiloidozis	388 (4,8)	J00_Akut nazofarenjit [nezle]	406 688 (4,6)
6	E70_Aromatik amino-asit metabolizması bozuklukları	349 (4,3)	K52_Enfektif olmayan diğer gastroenterit ve kolit	297 534 (3,4)
7	M08_Juvenil artrit	319 (4,0)	J21_Akut bronşiolit	291 426 (3,3)
8	E23_Hipofiz bezinin diğer bozuklukları ve hipofonksiyonu	221 (2,8)	J45_Astım	254 218 (2,9)
9	D69_Purpura ve diğer hemorajik durumlar	166 (2,1)	J39_Üst solunum yolu diğer hastalıkları	240 556 (2,7)
10	T86_Nakledilmiş organ ve dokuların yetmezlik ve reddi	164 (2,0)	J30_Vazomotor ve alerjik rinit	232 309 (2,6)
11	C91_Lenfoid lösemi	146 (1,8)	J01_Akut sinüzit	218 139 (2,5)
12	D18_Hemanjiom ve lenfanjiom, herhangi bir yerde	146 (1,8)	L30_Dermatit, diğer	216 021 (2,5)
13	B25_Sitomegalovirüs hastalığı	142 (1,8)	R10_Abdominal ve pelvik ağrı	202 737 (2,3)
14	C74_Adrenal bez malign neoplazmı	139 (1,7)	D64_Anemi, diğer	173 984 (2,0)
15	G80_Serebral palsi	112 (1,4)	Z00_Yakınma veya bilinen teşhisi olmayan kişilerin genel muayene ve incelenmesi	153 660 (1,7)
	Diğer	3718 (46,3)	Diğer	2 886 872 (32,8)
	Toplam	8025 (100,0)	Toplam	8 807 629 (100,0)

6.2. 2016 Yılında Oluşturulan Başvuru-Reçetelerle İlgili Değerlendirmeler

6.1.2 Endikasyon dışı ilaç kullanım başvuruları temelli yapılan değerlendirmeler

Çalışma periyodunun ikinci yılı olan 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında TİTCK elektronik arşivinde pediatrik popülasyona toplam 8322 adet EDİK başvurusunun yapıp işleme alınarak değerlendirildiği tespit edildi.

Başvuru temelli yapılan incelemelerde, EDİK başvurusu yapılan hastaların yaş ortalamasının $8,9 \pm 5,1$ olduğu hesaplandı (minimum yaş 4 günlük; maksimum yaş 17 yaş 11 aydır). Hastaların yaş gruplarına göre yapılan analizde %11,9'unun "infant", %55,6'sının "çocuk alt grubu", %32,5'inin "ergen" yaş grubunda olduğu belirlendi. Hastaların %53,2'sinin erkek olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı.

			n	%
Başvuru odaklı	Yaş aralığı	İnfant (<2 yaş)	988	11,9
		Çocuk (2-11 yaş)	4624	55,6
		Ergen (≤ 12 yaş)	2710	32,5
		Toplam	8322	100,0
	Cinsiyet	Erkek	4431	53,2
		Kız	3891	46,8
		Toplam	8322	100,0

Tablo 26. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularının yapıldığı aylara göre dağılımı.

Aylar	EDİK Başvuruları	
	n	%
Ocak	641	7,7
Şubat	766	9,2
Mart	724	8,7
Nisan	657	7,9
Mayıs	662	8,0
Haziran	904	10,9
Temmuz	592	7,1
Ağustos	736	8,8
Eylül	550	6,6
Ekim	639	7,7
Kasım	723	8,7
Aralık	728	8,7
Toplam	8322	100,0

EDİK başvurularının 2016 yılında en çok sırasıyla Haziran (%10,9) ve Şubat (%9,2) aylarında yapıldığı, Eylül ayının ise en az (%6,6) başvuru yapılan ay olduğu saptandı (Tablo 26).

Hastalara en sık EDİK başvurusu yapan hekimlerin branşları incelendiğinde en sık “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi branş hekimlerinin” (%25,7) başvuru yaptığı bunu “çocuk hematolojisi ve onkolojisi hekimlerinin” (%23,6) takip ettiği belirlendi. İnfantlara en sık EDİK başvurusu yapan hekim uzmanlık alanı “çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları” (%29,8) iken “çocuk alt grubu” ve ergen gruba en sık EDİK başvurusu yapan branş “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi hekimleri” (sırasıyla; %25,0 ve %30,9) idi (Tablo 27).

Tablo 27. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında başvuruyu yapan hekimlerin branşlarının hastaların yaş grubuna göre dağılımı.

Hekimlerin branşları	EDİK başvuruları			
	Tüm yaş grupları	İnfant (<2 yaş)	Çocuk (2-11 yaş)	Ergen (≤ 12 yaş)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Çocuk romatolojisi ve nefrolojisi	2138 (25,7)	143 (14,5)	1157 (25,0)	838 (30,9)
Çocuk hematolojisi ve onkolojisi	1964 (23,6)	229 (23,2)	1085 (23,5)	650 (24,0)
Çocuk endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları	1398 (16,8)	294 (29,8)	798 (17,3)	306 (11,3)
Çocuk nörolojisi	1145 (13,8)	72 (7,3)	756 (16,3)	317 (11,7)
Çocuk kardiyolojisi	732 (8,7)	69 (7,0)	353 (7,6)	310 (11,4)
Çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları	235 (2,8)	32 (3,2)	124 (2,7)	79 (2,9)
Çocuk enfeksiyon hastalıkları	223 (2,7)	73 (7,4)	99 (2,1)	51 (1,9)
Çocuk gastroenterolojisi	213 (2,6)	25 (2,5)	112 (2,4)	76 (2,9)
Çocuk sağlığı ve hastalıkları	157 (1,9)	31 (3,1)	79 (1,7)	47 (1,7)
Çocuk göğüs hastalıkları	58 (0,7)	6 (0,6)	37 (0,8)	15 (0,6)
Çocuk psikiyatrisi	26 (0,3)	-	12 (0,3)	14 (0,5)
Çocuk yoğun bakım	12 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,1)	3 (0,1)
Neonataloji	9 (0,1)	9 (0,9)	-	-
Çocuk genetik hastalıkları	7 (0,1)	-	3 (0,1)	4 (0,1)
Çocuk cerrahisi	5 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,1)	-
Toplam	8322 (100,0)	988 (100,0)	4624 (100,0)	2710 (100,0)

Tablo 28. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı.

ATC-1 kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
L-Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar	3677	44,2
A-Sindirim sistemi ve metabolizma	847	10,2
B-Kan ve kan oluşturan organlar	666	8,0
N-Sinir sistemi	623	7,5
J-Sistemik kullanılan antiinfektifler	589	7,1
C-Kardiyovasküler sistem	409	4,9
H-Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülin hariç	390	4,7
G-Genitoüriner sistem ve seks hormonları	266	3,2
M-Kas iskelet sistemi	242	2,9
V-Değişik amaçlar için kullanılan ilaçlar	205	2,5
R-Solumun sistemi	117	1,4
D-Dermatolojikler	110	1,3
P-Antiparazitik ürünler, insektisitler, repellantlar	41	0,5
S-Duyu organları	4	<0,1
ATC kodu olmayan diğer ürünler	136	1,6
Toplam	8322	100,0

Çalışma periyodunda ATC-1 düzeyinde yapılan incelemede pediatrik popülasyona en sık “L-Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar” grubunda (%44,2) yer alan ilaçlar için EDİK başvurusu yapıldığı belirlendi. Bunu “A-Sindirim sistemi ve metabolizma” (%10,2) ve “B-Kan ve kan oluşturan organlar” (%8,0) gruplarındaki ilaçların takip ettiği saptandı (Tablo 28).

Tablo 29. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların ATC-3 düzeyindeki dağılımı.

ATC-3 kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
L04A- İmmünoşüpresanlar	2433	29,2
L01X- Diğer antineoplastik ilaçlar	794	9,5
A16A- Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri	628	7,5
N03A- Antiepileptikler	520	6,2
B02B- Vitamin K ve diğer hemostatikler	311	3,7
B01A- Antitrombotik ilaçlar	304	3,7
J05A- Direkt etkili antiviraller	297	3,6
G04B- Selim prostat hipertrofisinde kullanılan ilaçlar	253	3,0
H01A- Ön hipofiz lobi hormonları ve analogları	230	2,8
V03A- Diğer tüm terapötik ürünler	204	2,5
J06B- İmmünoğlobulinler	176	2,1
C02K- Diğer antihipertansifler	171	2,1
L03A- İmmünoştimülanlar	139	1,7
M09A- Kas-iskelet sistemi bozukluklarında kullanılan diğer ilaçlar	102	1,2
L01B- Antimetabolitler	95	1,1
Diğer	1665	20,1
Toplam	8322	100,0

ATC-3 grubu düzeyinde yapılan incelemede hastalara yapılan EDİK başvurularında en sık “immunosupresanlar (L04A)” grubu (%29,2) ilaçlar ile karşılaşıldığı, bunu “diğer antineoplastik ilaçlar (L01X)” (%9,5) ve “diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri (A16A)” (%7,5) gruplarının takip ettiği belirlendi (Tablo 29).

Tablo 30. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan ilaçların dağılımı.

ATC-5 kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
Ekulizumab (L04AA25)	534	6,4
Mikofenolik asit (L04AA06)	423	5,1
Kanakinumab (L04AC08)	408	4,9
Rituksimab (L01XC02)	328	3,9
Sirolimus (L04AA10)	293	3,5
Lakozamid (N03AX18)	291	3,5
Sapropterin (A16AX07)	264	3,2
İloprost (B01AC11)	260	3,1
Somatropin (H01AC01)	226	2,7
Adalimumab (L04AB04)	215	2,6
Anakinra (L04AC03)	191	2,3
Elosülfaz alfa (A16AB12)	165	2,0
İmmünglobulin iv (J06BA02)	163	2,0
Eltrombopag (B02BX05)	146	1,8
Sildenafil (G04BE03)	143	1,7
Takrolimus (L04AD02)	131	1,6
Bosentan (C02KX01)	129	1,6
Valgansiklovir (J05AB14)	129	1,6
Kalsiyum folinat (V03AF03)	126	1,5
Tadalafil (G04BE08)	103	1,2
Diğer	3764	45,1
Toplam	8322	100,0

ATC-5 grubu düzeyinde yapılan incelemede EDİK başvurularında en sık sırasıyla “ekulizumab (L04AA25)” (%6,4), “mikofenolik asit (L04AA06)” (%5,1), “kanakinumab (L04AC08)” (%4,9), “rituksimab (L01XC02)” (%3,6) ve “sirolimus (L04AA10)” (%3,5) ile karşılaşıldığı belirlendi (Tablo 30).

Tablo 31. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların ICD-10 ana tanı kodu düzeyindeki dağılımı.

ICD-10 ana kodu	EDİK başvuruları	
	n	%
Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları	1950	23,3
Neoplazmlar	1166	13,9
Kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları	1127	13,5
Sinir sistemi hastalıkları	1025	12,2
Dolaşım sistemi hastalıkları	759	9,1
Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	625	7,5
Genitoüriner sistem hastalıkları	526	6,3
Sağlık servisiyle temas ve sağlık durumunu etkileyen faktörler	253	3,0
Bazı enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar	191	2,4
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozom anormalileri	196	2,3
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlerin bazı diğer sonuçları	182	2,2
Sindirim sistemi hastalıkları	100	1,2
Perinatal dönemden kaynaklanan bazı durumlar	96	1,1
Göz ve adnekslerinin hastalıkları	53	0,6
Deri ve deri altı dokunun hastalıkları	51	0,6
Mental ve davranışsal bozukluklar	34	0,4
Solunum sistemi hastalıkları	26	0,3
Hastalık ve ölümün dış sebepleri	7	<0,1
Semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve labratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış	4	0,1
Diğer (tanı yok)	1	<0,1
Toplam	8372	100,0

Hastalara yapılan 8322 EDİK başvurusunda toplam 8372 adet tanı bulunmakta idi (başvuru başına düşen ortalama tanı sayısı: $1,01 \pm 0,1$). EDİK başvurularında karşılaşılan tanı sayısının incelendiğinde, çoğu başvuruda (%99,4) tek bir tanı bulunduğu belirlendi.

Pediyatrik popülasyona yapılan EDİK başvurularında en sık reçete edilen tanı ana grubunun “endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları” (%23,3) olduğu, bunu “neoplazmlar” (%13,9) ve “kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları” (%13,5) tanı gruplarının takip ettiği belirlendi (Tablo 31).

EDİK başvurularında en sık karşılaşılan ilk beş tanının sırasıyla; “epilepsi (G40)” (%8,2), “sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)” (%6,6), “atipik hemolitik üremik sendrom (D59.3)” (%5,5), “amiloidozis (E85)” (%5,1) ve “nefrotik sendrom (N04)” (%4,2) olduğu saptandı (Tablo 32).

Tablo 32. Endikasyon dışı ilaç kullanımı başvurularında karşılaşılan tanıların dağılımı.

Tanılar (ICD-10)	EDİK başvuruları	
	n	%
Epilepsi (G40)	683	8,2
Sekonder pulmoner hipertansiyon, diğer (I27.2)	551	6,6
Atipik hemolitik üremik sendrom (D59.3)	458	5,5
Amiloidozis (E85)	429	5,1
Nefrotik sendrom (N04)	352	4,2
Klasik fenilketüri (E70.0)	262	3,1
İdiyopatik trombositopenik purpura (D69.3)	202	2,4
Akut lenfoblastik lösemi (C91.0)	197	2,3
Mukopolisakkaridozlar, diğer (E76.2)	169	2,0
Hipopitüitarizm (E23.0)	159	1,9
Kemik iliği nakli reddi (T86.0)	145	1,7
Adrenal bez malign neoplazmı, tanımlanmamış (C74.9)	142	1,7
Juvenil artrit (M08)	140	1,7
Myeloid lösemi (C92.0)	131	1,6
Organ ve doku nakli, diğer (Z94.8)	120	1,5
Metabolik bozukluklar, diğer (E88)	113	1,4
Musküler distrofi (G71.0)	109	1,3
Primer pulmoner hipertansiyon (I27.0)	107	1,2
Juvenil artrit, sistemik başlangıçlı (M08.2)	99	1,2
Tirozin metabolizma bozuklukları (E70.2)	98	1,1
Diğer	3706	44,3
Toplam	8372	100,0

6.2.2. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçeteler temelli yapılan değerlendirmeler

Çalışma periyodunun ikinci yarısı olarak belirlenen 2016 yılında TİTCK'ye ait RBS sisteminde çocuk sağlığı ve hastalıkları ve ilgili yan dal alanlarında görev yapan hekimlerce pediatrik popülasyona toplam 2 163 286 adet reçete yazıldığı belirlendi.

Reçete temelli yapılan değerlendirmelerde hastaların yaş ortalamasının $5,2 \pm 4,4$ olduğu, yaş gruplarına göre yapılan incelemede ise hastaların yarıdan fazlasını (%64,1) “çocuk alt grubu”nun oluşturduğu saptandı. Bunu “infant” (%24,3) ve “ergen” (%11,6) yaş grupları takip etmekte idi. Reçetelerin %46,9'unun kız çocuklara yazıldığı, 165 reçetede ise cinsiyet bilgisinin olmadığı saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı.

			n	%
Reçete temelli	Yaş aralığı	İnfant (<2 yaş)	526 174	24,3
		Çocuk (2-11 yaş)	1 386 572	64,1
		Ergen (≤ 12 yaş)	250 540	11,6
		Toplam	2 163 286	100,0
	Cinsiyet	Erkek	1 149 176	53,1
		Kız	1 013 945	46,9
		Toplam	2 163 121	100,0

Tablo 34. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazılışı aylara göre dağılımı.

Aylar	Reçete	
	n	%
Ocak	314 685	14,5
Şubat	275 177	12,7
Mart	283 148	13,1
Nisan	179 153	8,3
Mayıs	175 187	8,1
Haziran	132 922	6,1
Temmuz	98 035	4,5
Ağustos	113 119	5,2
Eylül	86 114	4,1
Ekim	162 466	7,5
Kasım	177 693	8,2
Aralık	165 587	7,7
Toplam	2 163 286	100,0

Hastalara yazılan reçetelerin 2016 yılında en çok Ocak (%14,5) ve Mart (%13,1) aylarında yazıldığı belirlendi. Temmuz ve Eylül ayları ise en az (sırasıyla; %4,5 ve %4,1) reçete yazılan iki ay idi (Tablo 34).

Tablo 35. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerin yazıldığı illerin NUTS-1 bölgelerine göre dağılımı.

NUTS-1 bölgeleri	Reçete	
	n	%
Ege	477 918	22,1
Güneydoğu Anadolu	346 242	16,0
Akdeniz	326 440	15,1
Batı Marmara	294 964	13,6
Ortadoğu Anadolu	113 423	5,2
Batı Karadeniz	109 914	5,1
İstanbul	109 554	5,1
Batı Anadolu	106 861	4,9
Orta Anadolu	102 553	4,8
Kuzeydoğu Anadolu	63 258	2,9
Doğu Marmara	60 715	2,8
Doğu Karadeniz	51 444	2,4
Toplam	2 163 286	100,0

Reçeteler NUTS-1 bölgeleri düzeyinde incelendi. Söz konusu yılda reçeteler en sık Ege (%22,1) ve Güneydoğu Anadolu (%16,0) bölgelerinde yazılırken, en az reçetenin yazıldığı bölgenin Doğu Karadeniz (%2,4) olduğu belirlendi. (Tablo 35).

Tablo 36. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların ATC-1 düzeyindeki dağılımı.

ATC-1 kodu	Reçete	
	n	%
R-Solunum sistemi	2 219 604	36,9
J-Sistemik kullanılan antiinfektifler	1 319 372	21,9
A-Sindirim sistemi ve metabolizma	823 040	13,7
N-Sinir sistemi	564 425	9,4
M-Kas iskelet sistemi	438 973	7,3
D-Dermatolojikler	218 005	3,6
B-Kan ve kan oluşturan organlar	160 826	2,7
P-Antiparazitik ürünler, insektisitler, repellantlar	106 192	1,8
S-Duyu organları	87 743	1,5
H-Sistemik hormonal preparatlar, seks hormonları ve insülin hariç	56 238	0,8
V- Değişik amaçlar için kullanılan ilaçlar	11 289	0,2
C-Kardiyovasküler sistem	5204	0,1
G-Genitoüriner sistem ve seks hormonları	3987	0,1
L-Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar	2328	<0,1
Toplam	6 017 226	100,0

Çalışma periyodunda hastalara yazılan 2 163 286 adet reçetede toplam 6 017 226 tane (RBDİS: 2,8) ilaç bulunmakta idi. İlaçlar ATC-1 grubu düzeyinde incelendiğinde ilaçların %36,9'unun "R-Solunum sistemi" grubunda olduğu, bunu "J-Sistemik kullanılan antiinfektifler" (%21,9) ve "A-Sindirim sistemi ve metabolizma" (%13,7) gruplarının takip ettiği saptandı. RBS'deki reçetelerde en az bulunan ilaç grubu ise "L-Antineoplastik ve immunomodulator ajanlar" (%<0,1) idi (Tablo 36).

ATC-5 grubu düzeyinde yapılan incelemede reçetelerde en sık karşılaşılan 5 ilacın “diğer soğuk algınlığı preparatları (R05X)” (%9,4), “parasetamol (N02BE01)” (%7,9), “amoksisilin ve beta laktamaz inhibitörü (J01CR02)” (%7,6), “ibuprofen (M01AE01)” (%6,8) ve “oksimetazolin (R01AA05)” (%5,2) olduğu belirlendi (Tablo 37).

Tablo 37. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan ilaçların dağılımı.

ATC-5 kodu	İlaç	
	n	%
Diğer soğuk algınlığı preparatları (R05X)	565 538	9,4
Parasetamol (N02BE01)	477 794	7,9
Amoksisilin ve beta laktamaz inhibitörü (J01CR02)	459 428	7,6
İbuprofen (M01AE01)	407 116	6,8
Oksimetazolin (R01AA05)	311 678	5,2
Klaritromisin (J01FA09)	228 722	3,8
Çinko sülfat (A12CB01)	181 838	3
Salbutamol (R03AC02)	168 410	2,8
Terbualin, kombinasyonları (R03CC53)	142 617	2,4
Sefdinir (J01DD15)	136 808	2,3
Sefiksim (J01DD08)	127 783	2,1
Multivitaminler (A11BA)	117 584	2,0
Montelukast (R03DC03)	93 762	1,6
Budesonid (R03BA02)	92 267	1,5
Salbutamol (R03CC02)	81 228	1,3
Asetilsistein (R05CB01)	77 070	1,3
Desloratadin (R06AX27)	75 020	1,2
Çeşitli (A01AD11)	73 567	1,2
Setirizin (R06AE07)	72 564	1,2
Seftriakson (J01DD04)	63 465	1,1
Diğer	2 062 967	34,3
Toplam	6 017 226	100,0

Tablo 38. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde karşılaşılan tanıların ICD-10 ana kodu düzeyindeki dağılımı.

ICD-10 ana kodu	Tanı	
	n	%
Solunum sistemi hastalıkları	1 627 346	57,4
Semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış	229 556	8,1
Sindirim sistemi hastalıkları	212 091	7,5
Deri ve deri altı dokunun hastalıkları	123 898	4,4
Endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları	123 002	4,3
Kan ve kan yapıcı organların hastalıkları ve immün sistemin bazı bozuklukları	105 564	3,7
Genitoüriner sistem hastalıkları	84 946	3,0
Kulak ve mastoid çıkıntı hastalıkları	71 912	2,5
Bazı enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar	59 750	2,1
Sağlık servisiyle temas ve sağlık durumunu etkileyen faktörler	44 339	1,6
Göz ve adnekslerinin hastalıkları	38 746	1,4
Yaralanma, zehirlenme ve dış nedenlerin bazı diğer sonuçları	35 321	1,2
Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	25 806	0,9
Sinir sistemi hastalıkları	16 445	0,6
Mental ve davranışsal bozukluklar	12 171	0,4
Perinatal dönemden kaynaklanan bazı durumlar	7076	0,2
Dolaşım sistemi hastalıkları	6611	0,2
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozom anormalileri	6167	0,2
Hastalık ve ölümün dış sebepleri	1953	0,1
Gebelik, doğum ve lohusalık	1232	<0,1
Neoplazmlar	549	<0,1
Toplam	2 834 481	100,0

Çalışma periyodunda çocuklar için yazılan reçetede toplam 2 834 481 tanı (RBD tanı: 1,3) bulunmakta idi. En sık reçete edilen tanı grubunun “solunum sistemi hastalıkları” (%57,4) olduğu, bunu “semptomlar, belirtiler ve anormal klinik ve laboratuvar bulguları, başka yerde sınıflanmamış” (%8,1) ve “sindirim sistemi hastalıkları”nın (%7,5) takip ettiği belirlendi (Tablo 38). İlk beş tanının ise sırasıyla “akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerlerin (J06)” (%13,9), “akut tonsilit (J03)” (%8,9), “akut farenjit (J02)” (%8,2), “akut bronşit (J20)” (%4,3) ve “akut nazofarenjit [nezle] (J00)” (%3,9) olduğu saptandı (Tablo 39).



Tablo 39. Reçete Bilgi Sistemine kayıtlı reçetelerde yer alan tanıların dağılımı.

Tanı (ICD-10 kodu)	Tanı	
	n	%
Akut üst solunum yolu enfeksiyonları, birden fazla ve tanımlanmamış yerlerin (J06)	393 422	13,9
Akut tonsilit (J03)	251 302	8,9
Akut farenjit (J02)	233 413	8,2
Akut bronşit (J20)	121 896	4,3
Akut nazofarenjit [nezle] (J00)	109 288	3,9
Enfektif olmayan diğer gastroenterit ve kolit (K52)	103 090	3,6
Akut bronşiolit (J21)	102 075	3,6
Vazomotor ve alerjik rinit (J30)	95 343	3,4
Astım (J45)	91 240	3,2
Üst solunum yolu diğer hastalıkları (J39)	86 385	3,0
Dermatit, diğer (L30)	71 021	2,5
Abdominal ve pelvik ağrı (R10)	68 839	2,4
Akut sinüzit (J01)	62 409	2,2
Anemi, diğer (D64)	56 062	2,0
Diğer vitamin eksiklikleri (E56)	55 798	2,0
Üriner sistem enfeksiyonu, yeri tanımlanmamış (N39.0)	46 241	1,6
Süpüratif ve tanımlanmamış otitis media (H66)	46 021	1,6
Bulantı ve kusma (R11)	43 120	1,5
Konjoktivit (H10)	37 548	1,4
Kabızlık (K59.0)	37 250	1,3
Diğer	722 718	25,5
Toplam	2 834 481	100,0

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pediatric popülasyonun kullanımına uygun yeni ilaçların geliştirilmesi ve ruhsatlandırılması, dünya genelinde sağlık otoritelerinin ve endüstrinin gündeminde olan bir konudur. Özellikle son 20 yıldır konu ile ilgili yasal düzlemde önemli ilerlemeler kaydedilse de, pediatric popülasyona uygun ilaç geliştirilmesi ve bu popülasyonda klinik araştırma yapılması kendine özgü çeşitli kısıtlılıkları hala barındırmaya devam etmektedir (WHO, 2007). İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları olarak tanımlanan EDİK, erişkinlere kıyasla çok daha az ruhsatlı ilaca sahip pediatric popülasyonda sıkça rastlanan bir uygulamadır (WHO, 2007). Bu işleme hangi durumlarda ve ne düzeyde başvurulduğunun tespiti, ilgili taraflara yol gösterici önemli ipuçları sunabilir. Pediatric popülasyonda EDİK'in ülke genelinde ilk kez kapsamlı şekilde incelendiği bu farmakoepidemiolojik çalışmada, 2015 ve 2016 yılları boyunca bu işlemin yürütüldüğü kurum olan TITCK'nın konuya ilişkin kayıtları kullanılarak hastalar, başvuranlar ve başvuruya gerekçe ilaçlar ve tanılar gibi hususlarda önemli tespitlerde bulunuldu. Ayrıca çalışma periyodunda, RBS yardımıyla erişilen rutin reçeteleme verisi de benzeri parametreler göz önünde bulundurularak incelenerek EDİK uygulaması ve rutin reçeteleme arasındaki ilişki belli yönleriyle karşılaştırıldı. Bu sayede çocuklara uygulanan rutin farmakoterapi hizmetinin hangi kısımlarında daha belirgin ya da daha az EDİK ihtiyacı olduğu ortaya konulmaya çalışıldı. Bu değerlendirmelere göre; rutin reçeteleme pratiğindeki “solunum sistemi hastalıkları” ve bu endikasyona yönelik “solunum sistemi ilaçları” ve “antibiyotik” hakimiyetinin aksine, pediatric popülasyona yapılan EDİK başvurularının yarıdan fazlasının “endokrin, beslenme ve metabolizma hastalıkları”, “neoplazmalar”, “kan ve kan yapıcı organların hastalıkları” ve “sinir sistemi hastalıkları” ile ilişkili endikasyonlarda “antineoplastik/immünomodülatör ajanlar”, “kan ve kan oluşturan organ ilaçları” ve “sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları” için yapıldığı ortaya konuldu.

7.1. Başvuru/Reçetelere İlişkin Genel Değerlendirmeler

EDİK başvuruları öncelikle onay alma durumları bakımından değerlendirilmiştir. Dokümantasyon süreci ile ilgili işlemleri devam eden %10 dışında, başvuruların %85'inin onaylandığı, %5'inin ise ret ile sonuçlandığı anlaşılmıştır. Bununla birlikte Türkiye'deki EDİK başvurularının tamamını inceleyen başka bir çalışmada pediatrik popülasyon için onaylanan başvuru oranının %95,9 olduğu belirtilmiştir (Özdamar ve ark., 2013). Söz konusu çalışmada yalnızca tamamlanmış başvurular tanımlandığı için genel olarak çalışmamızda elde edilen onay/ret oranı bulgusu ile uyumlu olduğu düşünülebilir. Bu çalışma EDİK başvurularının reddedilme gerekçelerini ortaya koymaya yönelik planlanmadığı için reddedilenlerle ilgili somut tespitlerde bulunulamamıştır. Ancak daha önce Türkiye'de bu konuya ilişkin yapılan iki çalışmada en sık ret nedeninin “standart tedavi opsiyonlarının denenmemesi” olduğu bildirilmiştir (Özdamar ve ark., 2017; Kockaya ve ark., 2012). EDİK rutin dışı, hekimin ek dikkat etmesini ve sorumluluk almasını gerektiren bir uygulamadır. Nitekim başvurusu yapılan birçok tanının tedavi aciliyeti gerektiren durumlar olduğu gözlenmektedir. Hem belge eksikliği sebebiyle oluşabilecek vakit kaybını önlemek hem de sağlık otoritesine gelen yanlış/eksik başvuru yükünü azaltmak için sıkça sorunlu başvuru yapan hekimlere ve merkezlere yönelik EDİK başvuru prosedürünün şartları ve kurallarına dair çeşitli eğitici çalışmalar yapılması gerekebilir.

Onaylı başvuru oranını değiştiren faktörleri görmek için de bazı ek karşılaştırmalar yapılmıştır. Onaylanmış ve onaylanmamış başvuru oranının hasta yaş grubundan, infant grubu kaynaklı şekilde (infant grubunda onaylanmamış başvuru oranı diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek), etkilendiği ancak cinsiyetten etkilenmediği görülmüştür. Bu durum küçük yaşlardaki pediatrik popülasyona EDİK başvurusu yapan hekimlerin süreci daha da dikkatli yürütmesi gerektiğine ve konu ile ilgili verilebilecek eğitimlerde bu hekimlere öncelik verilmesinin gerekliliğine işaret etmektedir. Ayrıca başvurunun yapıldığı kurum ve başvuruyu yapan hekimin akademik unvanı da başvuru sonucunu anlamlı şekilde etkileyebilmektedir. Nitekim, çalışma bulguları üniversite hastanesinden gelen veya profesörlerce yapılan başvuruların onaylanma oranının kısmen daha yüksek olduğunu göstermektedir. EDİK'in yükünü azaltmak ve prosedürel sebeplerle oluşabilen aksaklıkları gidermek

için yapılacak iyileştirme girişimlerinde bu gibi tespitlerin konunun paydaşlarına katkı sunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda EDİK başvurusunun en sık yapıldığı yaş grubu, rutin reçetelemede olduğu gibi “çocuk yaş grubu” (2-11 yaş) idi (sırasıyla, %52,7 ve %63,4). Türkiye genelindeki nüfus istatistiklerinde de ilgili yaş grubunun pediatrik popülasyonun yarısını (%49,6) oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, RBS’den ziyade EDİK başvurularının nüfus dağılımı verileri ile daha uyumlu olduğu düşünülebilir (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2016). Yaş grubu açısından EDİK’in rutin reçetelemeden ayrılan temel yönü, EDİK’te ergen grubunun infant grubuna baskın olması, RBS’de ise zıt bir patern izlenmesiydi. Bu durum ilk bakışta küçük yaşlarda EDİK gerektirebilecek tanıların nispeten daha geç tanınma ihtimali ile ilgili soru işaretlerini gündeme getirebilir. Ancak pediatrik gruplarda yapılan çalışmalar, başta yenidoğanlar olmak üzere yaş küçüldükçe EDİK’in arttığını bildirmiştir (Nir-Neuman ve ark., 2018; Moulis ve ark., 2018; Jain ve ark., 2008). Buna karşın, bizim çalışmamızda EDİK başvurusu yapılan tüm yaş gruplarının normal popülasyon dağılım paterni ile büyük oranda benzeştiği (T.C. İçişleri Bakanlığı, 2016) ve EDİK ile rutin reçeteleme arasında yaş grubu açısından gözlenen farklılığın daha çok rutin reçetelemeye ait görece infant başvuru oranı fazlalığından kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Bu durum kısmen hekim merkezli yürütülen EDİK’in aksine, rutin reçeteleme pratiğindeki ana sürükleyici unsurun hasta başvurusu olması ile açıklanabilir. Nitekim, rutin reçetelemeye temel oluşturabilecek “sağlık arama davranışının” bir yaş altındaki çocukların ebeveynlerinde, 1-5 yaş arasındaki çocukların ebeveynlerindeki yaklaşık 7 katı olduğunun bildirilmesi de bu durumu kısmen desteklemektedir (Dagnew ve ark., 2018). Dolayısıyla küçük yaşlarda sağlık hizmetinden yararlanma oranının nispeten daha fazla olması, söz konusu yaş grubu farklılığına yol açmış olabilir.

Hastaların demografik özellikleri ile ilgili bir diğer dikkat çekici nokta erkek çocuklarına daha çok başvuru/reçete oluşturulması ve yaş grubu büyüdükçe kız çocuklarına yazılan başvuru/reçete oranının artmasıdır. Bu durum ilk bakışta ülkeye özgü bir farklılığı düşündürse de çocuklarda ilaç kullanımını inceleyen uluslararası çalışmalarda da benzeri sonuçlara rastlanmıştır. Örneğin; Danimarka, Almanya ve Umman’da yapılan ve çocuklara yazılan reçeteleri inceleyen çalışmaların tamamında

erkek çocuklara yazılan reçete sayısının kızlara oranla daha çok olduğu bildirilmiştir (Knopf ve ark., 2013; Sturkenboom ve ark., 2008; Thrane ve Sorensen, 1999; Al Balushi ve ark., 2013). Bunların arasında bulgularımızı destekler şekilde Danimarka’da yapılan ve reçete oranlarını çocukların yaş gruplarına göre inceleyen çalışmada da, reçete yazımının “<11 yaş grubunda” erkek çocuklarda, “11-15 yaş grubunda” ise kız çocuklarda daha sık olduğu rapor edilmiştir (Thrane ve Sorensen, 1999). Elde edilen tespitler pediatrik popülasyonda EDİK ve rutin reçetelemenin çeşitli farklılıkları bulunmasına rağmen cinsiyet dağılımı özelinde birbiriyle uyumlu olduğuna işaret etmektedir.

Bazı hastalıkların mevsimsellik göstermesine paralel olarak ilaç kullanımında aylara veya mevsimlere özgü bazı dalgalanmalara rastlanabilmektedir. Örneğin, solunum sistemi hastalıklarının kış aylarında arttığı bilinmektedir (Ge ve ark., 2018). Antibiyotik kullanımını inceleyen ulusal ve uluslararası çalışmalarda da bu ilaçların kış aylarında veya kış aylarını da içinde barındıran birinci çeyrekte (Ocak, Şubat ve Mart) daha sık kullanıldığı rapor edilmiştir (Versporten ve ark., 2014; Sahin ve ark., 2017; Suda ve ark., 2014). Bu çalışmada da aylara göre yapılan incelemede, EDİK başvuruları ile RBS reçetelerinin birbirinden farklı paternler izlediği dikkati çekmektedir. Reçetelerin en sık (%14,0) birinci çeyrekte yer alan Mart ayında yazıldığı belirlenmiştir. Bu çalışmada reçetelerde yer alan ilaçların yarısından fazlasının solunum sistemi ilaçları ve sistemik antiinfektifler olduğu düşünüldüğünde, çalışmadaki aylara göre değişkenliğin beklenen bir durum olduğu görülmektedir. Daha önce Türkiye’de tüm popülasyonu kapsayan EDİK ile ilgili bir çalışmada bahar ve yaz aylarında EDİK’in daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Özdamar ve ark., 2017). Bu çalışmada ise Aralık ayı en sık (%10,3) EDİK başvurusu yapılan ay olarak öne çıkmış, bahar ve yaz aylarında ise genel bir artış gözlenmemiştir. Bu durum çocuklarda ve erişkinlerde görülen tanıların farklılığı ve erişkinlerde sistemik lupus eritematozus gibi sık görülen tanıların aktivitelerinin belirli mevsimlerde artmasıyla kısmi de olsa ilişkilendirilebilir (Özdamar ve ark., 2017; Chiche ve ark., 2012). Tüm bu farklılıklara rağmen EDİK ve rutin reçeteme verilerinin yazıldığı aylar özelinde benzeşen yönleri de vardır. Örneğin, hem başvuruların hem de reçetelerin en az yazıldığı ayın Eylül olduğu gözlenmektedir.

Hekimlerin yazdıkları reçeteler, yerel ve bölgesel düzeydeki farklılıklardan, nüfus dağılımından ve kurum altyapı olanakları gibi faktörlerden etkilenmektedir (Bayram ve ark., 2018; Sahin ve ark., 2017; Mollahaliloglu ve ark., 2013; Masiero ve ark., 2010). Bu bakımdan rutin reçetelemede olduğu gibi EDİK yolu ile ilaç kullanımı da bölgesel ve yerel düzeydeki değişkenlerden etkilenebilir. Örneğin, Türkiye’de ikinci/üçüncü basamak sağlık kurumu ve hekim sayısı yüksek olan illerde EDİK başvuru sayısının da fazla olduğu daha önce konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Kockaya ve ark., 2012; Bayram ve ark., 2018). Bu çalışmada da benzeri şekilde en fazla EDİK başvurusunun, “üçüncü basamak sağlık kurumu ve uzman hekim sayısı en yüksek bölgeler” olan Batı Anadolu ve İstanbul’dan yapıldığı (sırasıyla; %37,0 ve %20,1) dikkati çekmektedir (TUİK bölgesel istatistikler: biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Bunun ilaç kullanımının özel bir uygulaması olan EDİK için beklenen bir durum olduğu düşünülebilir. Öte yandan, reçetelerin en sık Ege, Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde (sırasıyla; %16,3, %15,0 ve %13,3) yazıldığına gösterilmesi ise rutin uygulamanın bu bakımdan EDİK’ten farkını ortaya koymaktadır. RBS reçetelerine dair bu farklılık toplam sağlık kurumu sayısı veya çocuk nüfusunun toplam nüfusa oranı gibi değişkenlerle ilişkilendirilememiştir (TUİK bölgesel istatistikler: biruni.tuik.gov.tr/bolgeselistatistik/#, Erişim Tarihi: 15.09.2019). Rutin reçeteleme odaklı çalışmalar ilaç kullanımının sosyoekonomik parametreler, hekim oranı, genç nüfus oranı gibi bölgesel faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (Sahin ve ark., 2017; Masiero ve ark., 2010). Bu çalışmada da başvuru/reçete sayısı ile bölgesel sağlık hizmeti kullanımı temelli bazı parametreler ve SEGE arasında pozitif ilişki çıkması literatürü desteklemektedir. Bununla birlikte başvuru/reçete arasında “bölgesel sağlık hizmeti kullanımı parametreleri” bakımından tespit edilen tek farklılığın EDİK başvuru sayısı ile “illerdeki yatak sayısı” arasındaki pozitif korelasyon olduğu dikkat çekmiştir. Bu durumun EDİK başvurularının genellikle ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumları aracılığıyla yapılması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Nitekim, Türkiye’de yakın zamanda yapılan ulusal çaplı bir çalışmada da, EDİK başvurularının %81’inin üniversite hastaneleri kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Özdamar ve ark., 2017). Bu çalışmada da EDİK başvuruların %79,7’sinin üniversite hastanelerinden, %14,5’inin ise eğitim araştırma hastanelerinden gelmesi literatür ile uyumlu

görülmektedir. Rutin dışı, ilave hassasiyet ve izlem gerektiren bir uygulama olan EDİK'e bu bakımdan özellikle üçüncü basamakta çok daha sık başvurulması beklenen bir durum olmakla birlikte, mevcut farmakoterapi seçeneklerinin farklı kurum tiplerinde ne düzeyde kullanılıp EDİK'e ihtiyaç duyulduğunun bilinmesi, bu uygulamanın rasyonelliğinin değerlendirilmesi açısından önem taşıyabilir. Öte yandan, bu tip ileri merkezler dışındaki başvuru oranının nadir olması, hastaların daha sıklıkla başvurduğu merkezlerdeki sağlık hizmetinden yararlanırken ihtiyaç duyabilecekleri rutin dışı ilaç tedavilerine diğer hastalara kıyasla eşit ölçüde erişememe riskini doğurabilir. EDİK başvurusunda bulunan hastaların, başvuru öncesindeki endikasyon ve ilaç tedavisi odaklı sağlık hizmeti kullanımının ayrıntılarına ilişkin yapılacak çalışmalar ile EDİK'in kurum düzeyinde daha rasyonel uygulanmasına katkıda bulunulabilir.

Çalışmada başvuru sonucu ile başvuruların yapıldığı kurum tipi arasında da ilişkiye rastlanmıştır. Onaylanan başvuruların üniversite hastanelerinden gelme oranının diğer kurumlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum ciddi rahatsızlıkları teşhis-tedavi etme imkanı fazla olan ve yüksek akademik unvanlı branş hekimlerini daha çok barındıran üçüncü basamak sağlık kurumlarından daha sık ve prosedüre uygun EDİK başvurusunun gelmesi ile açıklanabilir. Ayrıca EDİK başvuruları, başvuruyu yapan hekimin akademik unvanına göre değerlendirildiğinde, sonuçların daha önce Türkiye'de konu ile ilgili yapılmış bir çalışmanın bulguları ile uyumluluk gösterdiği gözlenmiştir (Özdamar ve ark., 2017). Başvuruların yarıya yakınının (%48,0) uzman hekimlerce yapıldığını ve bunu profesörler (%23,3) ve doçentlerin (%20,6) izlediği görülmüştür. Hekimin akademik unvanının pediatrik popülasyonda EDİK başvurularının onay oranını etkilediğini göstermesi, akademik tecrübe arttıkça hekimin EDİK prosedürüne ve yeni tedavi alternatiflerine daha hakim olduğunu düşündürmektedir.

Pediatrik popülasyona en sık EDİK başvurusu yapan hekim uzmanlık branşlarının “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi” (%25,3) ve “çocuk hematolojisi ve onkolojisi” (%23,0) olmasına rağmen yaş gruplarına göre en sık başvuru yapan uzmanlık branşlarının farklılık gösterdiği dikkati çekmiştir. Yaş gruplarına göre yapılan incelemede en sık başvuru yapan uzmanlık branşlarının infantlarda “çocuk

endokrinolojisi ve metabolizma hastalıkları” (%29,2), çocuk alt grubunda “çocuk hematolojisi ve onkolojisi” (%24,7) ve ergenlerde “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi” (%29,1) olduğu görülmüştür. Literatürde de endokrin sistem hastalıklarına küçük yaş gruplarında daha sık rastlandığına dair bulgular bulunmaktadır. Örneğin, bir üniversite hastanesinde yapılan ve çocuklarda görülen endokrin sistem temelli bozuklukları inceleyen bir çalışmada, hastalarının 2/3’sinin küçük yaş gruplarındaki (<5 yaş) çocuklar olduğu belirlenmiştir (Jarrett ve ark., 2013). Çocuk alt grubunda en sık başvuru yapan branşın “çocuk hematolojisi ve onkolojisi” olması, özellikle 1-9 yaş grubunda lösemi insidansının diğer yaş gruplarındakine göre daha yüksek olması gibi onkolojik durumlarla kısmen açıklanabilir (Barrington-Trimis ve ark., 2017). Buna ilaveten, çalışmamızdaki ergen gruptaki “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi” branş hekimlerinin baskınlığı tespiti ile uyumlu olarak, 0-12 yaş grubunu inceleyen bir çalışmada romatolojik hastalıklar için EDİK’e diğer tanı gruplarına göre daha az rastlandığı belirtilmiştir (Jain ve ark., 2008). Amiloidozis tanısının görülme sıklığının artan yaş ile arttığı bilinmektedir (Tunca ve ark., 2005). Bu tanının çalışmamızda EDİK başvuruları arasındaki en sık ilk 5 tanı içinde yer alması da “çocuk romatolojisi ve nefrolojisi” branş hekimlerinin ileri yaş gruplarındaki baskınlığını destekleyen bir diğer bulgu olarak değerlendirilebilir.

7.2. İlaç ve Tanı Odaklı Değerlendirmeler

Çalışmada ilaçlarla ilgili yapılan değerlendirmeler konu ile ilgili literatüre uygun şekilde ATC sistemi üzerinden yürütülmüştür ve öncelikle başvuru/reçetelerdeki ilaçların ATC-1 kodu incelenmiştir. Rutin reçetelemede, “R-Solunum sistemi” (%36,6) ve “J-Sistemik kullanılan antiinfektifler” (%22,9) grubu ilaçların hakimiyeti dikkati çekmiştir. Rutin reçetelemedeki bu durum literatürde de benzeri bir şekilde seyretmiş, pediatrik popülasyona en sık solunum sistemi ilaçlarının ve sistemik antiinfektiflerin reçetelendiği belirlenmiştir (Lindell-Osuagwu ve ark., 2014; Palmaro ve ark., 2015; Sturkenboom ve ark., 2008; Thrane ve Sorensen, 1999). Rutin reçetelemede pediatrik popülasyona en az reçetelenen ilaç grubunun ise “L-Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar” (<%0,1) grubu olduğu saptanmıştır. Rutin reçetelemedeki bu paternin aksine, EDİK başvurularında söz konusu bu ilaç

grubu en sık karşılaşılan ilaç grubu (%47,0) olarak öne çıkmıştır. EDİK ve rutin reçeteleme doğası gereği birbirinden tamamen farklı uygulamalar olduğu için bu farklılık beklenen bir durumdur. Türkiye’de daha önce EDİK başvuru verisi kullanılarak yapılan çalışmada ise hem pediatrik popülasyonda hem de tüm yaş gruplarında en sık “L-Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar” grubu ile karşılaşıldığı belirtilmiştir (Özdamar ve ark., 2017). Uluslararası literatürde ise çocuklarda EDİK’e en sık “R-Solunum sistemi”, “J-Sistemik kullanılan antiinfektifler”, “N-Sinir sistemi” ve “C-Kardiyovasküler sistem” gibi farklı gruplarda rastlandığı bildirilmiştir (Nir-Neuman ve ark., 2018; Kimland ve Oldlind, 2012; Morales-Carpi ve ark., 2010). Pediatrik popülasyonda endikasyon dışı kullanılan ilaçlarla ilgili Türkiye ve yurtdışı verileri arasında görülen farklılığın nedeninin, çalışmalarda metodolojik farklılık olduğu düşünülmektedir. Nitekim, bu çalışmada Türkiye’de EDİK başvuru prosedürü ile talepte bulunan ve sağlık otoritesinin karar mekanizmasından geçen veri tabanı kullanılırken, literatürde ulaşılan çalışmalarda ise daha çok hekim veya kurum bazlı EDİK uygulamasına ilişkin ilaç kullanımının ayrıntıları bildirilmiştir.

Çalışmada ilaç kullanımının ayrıntıları ile ilgili bir diğer konu DSÖ’nün akılcı ilaç kullanımının değerlendirilebilmesi için önemli olduğunu belirttiği indikatörlerden olan RBDİS’dir (WHO, 2002). Daha önce konu ile ilgili yapılan çalışmalar RBDİS’in reçetenin yazıldığı kurumun türü, reçeteyi yazan hekimin uzmanlık alanı, reçetede yer alan diğer ilaçlar ve hastanın bazı demografik özellikleri gibi parametrelerden etkilendiğini göstermiştir (Mollahaliloglu ve ark., 2013; Dogukan ve ark., 2015; Kırmızı ve ark., 2017). Çalışmada RBDİS 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla 2,6 ve 2,8 olarak hesaplanmıştır. Sosyal Güvenlik Kurumunun 2013 yılı geri ödeme verileri ile yaptığı, erişkin ve geriatri dahil tüm yaş gruplarının reçetelerini kapsayan çalışmada RBDİS’in 2,6 olduğu belirlenmiştir (Dogukan ve ark., 2015). Türkiye’de RBDİS’in farklı çalışma popülasyonları ve yaklaşık 6 yıl farklılığa rağmen benzer seyrettiği dikkati çekmiştir.

Biyolojik tıbbi ürün kavramı, ilgili kılavuz taslağında “etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynaktan üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte

gösterilen beşeri tıbbi üründür” şeklinde tanımlanmaktadır (www.titck.gov.tr/mevzuat/3007, Erişim Tarihi: 19.09.2019). İlk adımlarını hayvansal kaynaklı aşı üretimi ile atan bu grup ilaçlar, günümüzde rekombinant DNA teknolojisinin de desteğiyle kendilerine kanserden romatolojiye geniş bir terapötik yelpaze bulmaktadır. Konvansiyonel ilaçlara göre yapıca daha kompleks olmalarına ek olarak etkililik, güvenlilik, stabilite konularında da biyoteknolojik ilaçlar özel sayılmaktadır. Bu ilaçların pediatrik popülasyonda kullanımı ile ilgili farmakokinetik ve farmakodinamik temelli veriler de konvansiyonel ilaçlara göre oldukça kısıtlıdır. (Stachnik ve Gabay, 2012).

Rutin dışı bir ilaç kullanım uygulaması olan EDİK’te biyoteknolojik ilaçların daha sık görüleceği düşünülebilir. Bu sebeple hem tüm çalışma popülasyonunda hem de “infant”, “çocuk alt grubu” ve “ergen” gruplarında en sık karşılaşılan ilk 15 ilaç içindeki biyoteknolojik ilaçlar ayrıntılarıyla incelenmiştir. EDİK başvurularında infant grubundaki biyoteknolojik ilaç oranının diğer grupların yarısından daha az olması dikkat çekmiştir. Her ne kadar biyoteknolojik ilaç kullanımı ile ilgili etkililik/güvenlilik verileri pediatrik popülasyonda hâlihazırda kısıtlıysa da, yaş grupları arasındaki bu fark, bazı hastalıkların artan yaşla birlikte daha görünür hale gelmesinin artmasıyla açıklanabilir. Örneğin, başta juvenil idiyopatik artrit olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı veya Türkiye’de endemik olan ailevi akdeniz ateşi gibi kronik inflamatuvar hastalıkların görülme sıklığının yaşla ilişkisi bilinmektedir (Stachnik ve Gabay, 2012; Yazılıtaş ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda “çocuk alt grubu” ve ergen gruplarında kanakinumab, adalimumab, rituksimab, anakinra ve infliksimab gibi söz konusu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların infantlardakine göre daha sık EDİK başvurusunda yer alması da bu durumu desteklemektedir.

Biyoteknolojik ilaçlar ruhsat aldıkları endikasyonların dışında başka bazı endikasyonlarda ekstrapolasyon yoluyla da kullanılabilir (Kos ve ark., 2018). Biyoteknolojik bir ilaç henüz çocuklarda kullanım için onaylı değilse bu ilacın çocuklarda EDİK başvurusu üzerine kullanılması art arda bazı ekstrapolasyonları içerebilmektedir. Bu durum doğurduğu olası ilave riskler nedeniyle uygulamada daha da özenli davranılmasını gerektirir. Ayrıca bu ilaçların genel kural olarak risk

yönetimi planı dahilinde kullanılıyor olmaları, EDİK kapsamında bu riskin yönetimi ve sorumluluğunu üstlenen hekim, endüstri, sağlık otoritesi vb. muhataplar açısından risk yönetimini zorlaştırıp belirsizliğe itebilir. Dolayısıyla her ne kadar infant grubunda daha az olsa da tüm pediatrik popülasyonda sık karşılaşılan ilaçların %53,3'ünün biyoteknolojiklerden oluşması, çocuklarda EDİK'in rasyonel yönetiminde biyoteknolojik ürünlere özgü yeni stratejilerin ortaya konması gerekliliğine işaret etmektedir.

Endikasyon dışı kullanımı için en sık başvuru yapıldığı saptanan ilaç olan ekulizumab, bir monoklonal kompleman C5 antikorudur (Walsh ve ark., 2017). Ekulizumab, kompleman alternatif yolağı disregülasyonunun yol açtığı atipik hemolitik üremik sendromun son yıllardaki tedavisinin seyrini değiştirmiş ilk anti-komplemandır (Loirat ve ark., 2016). EDİK başvurularında karşılaşılan en sık 3. tanıyı oluşturan atipik hemolitik üremik sendrom ise çok komponentli, hayatı tehdit eden pek çok sonucu olabilen ve çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülen bir hastalıktır (Walsh ve ark., 2017; Kaplan ve ark., 2014). Çalışmamızda da atipik hemolitik üremik sendrom ekulizumabın endikasyon dışı kullanımının %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Fransa'da 2009-2013 yıllarını kapsayan bir çalışmada da ekulizumabın EDİK şeklindeki kullanımının yaklaşık %80'ini hemolitik üremik sendromu içeren hemolitik anemilerin oluşturduğu bildirilmiştir (Castañeda-Sanabria ve ark., 2016). Ekulizumab, çalışma periyodu başında Türkiye'de EDİK statüsünde iken 2015 yılı sonuna doğru Türkiye'de ruhsat almış ve bu endikasyondaki kullanım statüsü değişmiştir (Soliris® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 16 Nisan 2019).

EDİK başvurularında ikinci sıklıkta yer alan mikofenolik asit, transplantasyonlardan sonra kullanımı Türkiye dahil pek çok ülkede ruhsatlı olan immünsupresif özellikli bir pürin sentezi inhibitörüdür (Cellcept® SmPC: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019; Cellcept® kısa ürün bilgisi: <https://www.titck.gov.tr/kubkt>, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019). Çalışmamızda özellikle ergen ve çocuk yaş gruplarında ilk iki sırada EDİK nedeni olan mikofenolik asit, >1/3 oranında nefrotik sendrom için kullanılmıştır. Mikofenolik asitin çocuklardaki endikasyon dışı kullanımına ilişkin bir analizde de

farklı alanlarda yararının gösterildiği 45 çalışmanın 10'unda nefrotik sendrom için kullanıldığı bildirilmiştir (Downing ve ark., 2012). Bu alanda sıkça EDİK'e konu olması, siklosporin ve siklofosfamid gibi immünsupresif ajanlara kıyasla toksisitesinin daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir (Moudgil ve ark., 2005; Chen ve ark., 2014). Ayrıca çalışmamızda bunun yanı sıra sistemik lupus eritematozus ve idiopatik trombositopenik purpura başta olmak üzere 42 ayrı tanı için EDİK başvurusunda bulunulması, mikofenolik asidin alternatif bir immünsupresif olarak sıkça ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde çok sayıda farklı tanı için (548 tanın 57'sinde) gereksinim duyulan rituksimab da başta ergenler olmak üzere çocuklarda EDİK başvurularında sıkça yer almıştır. Özellikle çocuklarda diğer immünsupresanlara dirençli nefrotik sendrom olgularındaki umut vaat edici sonuçları ve ciddi yan etkilerin görüldüğü hastalarda kullanım alanı bulması, farklı hastalıklar için tercih edilmesini açıklayabilir (Zhao ve ark., 2015). İspanya'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada rituksimabın 17 farklı otoimmün hastalıkta endikasyon dışı kullanılmış olduğu ve bunun %55'ini sistemik lupus eritematozusun oluşturduğu bildirilmiştir (Ramos-Casals ve ark., 2010). Rituksimabın nefrotik sendromda kullanımı ile ilgili çocuklardan elde edilen EDİK deneyimine benzer şekilde son yıllarda aynı endikasyonda erişkinlerde de kullanımı gündeme gelmiştir (King ve ark., 2017; Fenoglio ve ark., 2018). Bu durum rituksimabın söz konusu endikasyonda kullanıldığı popülasyonun genişlediğine işaret etmektedir.

Epilepsi pediatrik popülasyonda yaygın görülen bir nörolojik problem olmasına rağmen antiepileptiklerin birçoğu çocuklarda endikasyon dışı kullanılmaktadır (Borges ve ark., 2013). Çalışmamızda en sık başvuruda bulunulan ilk 10 ilaç arasındaki tek santral sinir sistemi ilacı olan lakozamid 2008 yılında FDA tarafından ≥ 16 yaş için, 2017'de ise yaş daha da aşağı çekilerek ≥ 4 yaş için parsiyel epilepsi tedavisinde onay almıştır (Vimpat® SmPC: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019). Türkiye'deki ruhsatında ise hala adölesan (≥ 16 yaş) ve erişkinlerde parsiyel epilepsi tedavisi için uygun olduğu belirtilmektedir (Benvinda® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019). Literatürde çocukta sıkça EDİK gerektiren bir endikasyon olarak bildirilen epilepsi, çalışmamızda da ikinci en sık EDİK başvuru tanısı idi (Dang ve Silverstein, 2017). Bir antiepileptik olan lakozamid, çalışmamızda “çocuk” ve “ergen” alt gruplarında sık EDİK

başvurusunda bulunulan ilaçlardan olmasına rağmen (sırasıyla 6. ve 12. sıra), “infant” grubunda ilk 15 ilaç içinde yer almamıştır. Bu durum hekimlerin henüz endikasyon almamış antiepileptikleri küçük yaşlardaki hastalarda EDİK çerçevesinde dahi tercih etmemelerinden kaynaklanıyor olabilir. Öte yandan, lakozamidin infantlar ve küçük çocuklarda kontrol edilemeyen fokal epilepsilerde de kullanılabileceği bildirilmekle birlikte, Avrupa’da iki farklı ülkede yapılmış çalışmalarda yeni antiepileptiklerin ergen ve çocuklara kıyasla infantlara daha az reçete edildiği bildirilmiştir (Grosso ve ark., 2014; Ackers ve ark., 2007; Dörks ve ark., 2013).

Çalışmamızda en sık görülen ana tanı, primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon alt tanılarından oluşan pulmoner dolaşımdaki kan basıncı yüksekliği ile karakterize bir tanı olan “pulmoner kalp hastalıkları, diğer” idi (Abman ve ark., 2015). Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde digoksin, kalsiyum kanal blokerleri, antikoagülanlar ve oksijenin yanı sıra prostanoid (iloprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin (tadalafil, sildenafil) kullanıldığı bilinmektedir (Abman ve ark., 2015; Ivy, 2012). Bu çalışmada da sıkça başvurusu yapılan “sekonder pulmoner hipertansiyon” tanısına en sık reçetelenen ilaçların iloprost, sildenafil ve bosentan olduğu görülmüştür. Ayrıca Türkiye’de konu ile ilgili daha önce yapılmış çalışmada da bu tanı için söz konusu ilaç gruplarının özellikle çocuklarda ön planda tercih edildiği bildirilmiştir (Özdamar ve ark., 2013). Tüm bu deneyimlere rağmen pediatrik popülasyonla ilgili yeterli klinik çalışmaları olmadığı için bu ilaçların EDİK kapsamında değerlendirildiği düşünülmektedir (Ivy, 2012). Öte yandan yakın zamanda bosentan, Amerika’da 3 yaş ve üzeri çocuklarda pulmoner hipertansiyon tedavisinde onay almıştır (Tracleer® SmPC: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019). Bununla birlikte bosentanın Türkiye’deki ruhsatında da 2 yaş altı çocuklarla ilgili sınırlı sayıda deneyim bulunduğu belirtilmiştir (Boselix® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 13 Eylül 2019). Başta bu ifade olmak üzere bosentanın kullanılabildiği popülasyon ile ilgili son gelişmelerin, çalışmada bu ilaç için infant grubunda sık EDİK başvurusu yapılmasına yol açtığı söylenebilir. Buna ilaveten, yine bu yaş grubunda sildenafil sıkça başvuru alan ilaçlar içindeyken, çocuk ve ergen yaş gruplarında iloprost ön sıralarda bulunmuştur. İloprostun Türkiye’deki KÜB’ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde endike olduğu belirtilirken pediatrik popülasyonda çalışması olmadığı vurgulanmıştır

(Ventavis® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 13 Eylöl 2019). Sildenafilin ise Türkiye’de onaylı olan tek endikasyonu erektil disfonksiyondur (Viagra® kısa ürün bilgisi: www.titck.gov.tr/kubkt, Erişim Tarihi: 13 Eylöl 2019). İloprostun sildenafille göre çocuk ve ergenlerde daha sık tercih edilmesi KÜB’lerindeki bu söz konusu endikasyon farklılığıyla açıklanabilir. Bir diğer olası neden de, sildenafilin pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisindeki FDA onayına rağmen, çocuklardaki kronik kullanımının, artmış mortalite ile ilişkili bulunduğuna dair güvenlik uyarısı kaynaklı olabilir (Revatio® SmPC: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm, Erişim Tarihi: 13 Eylöl 2019).



7.3. Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın ana kısıtlılığı, hastaların başvurularındaki tanılarına eşlik eden hastalıkların ve daha önce bu endikasyonlar için ilaç kullanımı deneyimlerinin bilinmiyor olmasıdır. Başka ilaç kullanımlarına bağlı etkisizlik/advers etki deneyimi gibi nedenler hekimi EDİK'e itmiş olabilir, bu durumlara ait ayrıntılar bilinmemektedir. Buna ilaveten, bir endikasyonda aynı/farklı ilaç için kaçınıcı kez EDİK başvurusu yapıldığı ya da aynı endikasyondaki EDİK geçişleri tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca oluşturulan tedavilerin süresi ve pozoloji ayrıntılarının olmaması da çalışmanın kısıtlılığı olarak sayılabilir. Bu araştırmada sadece TİTCK'a başvurup kullanıma başlanılan ilaçların EDİK'ine bakılmıştır, bunun dışında kalan kullanımlara ait detaylar incelenememiştir. Çalışma periyodunda reddedilen başvuruların ret nedenlerine ve EDİK uygulaması sonucu hastanın güncel durumuna erişilememiştir. Son olarak; 2016 yılında hem EDİK hem de RBS veri tabanında gerçekleşen sistem değişikliği nedeniyle bu yıla ait bir karşılaştırmalı başvuru/reçete analizi yapılmamış ve dönem bazında 2015 ve 2016 yılı karşılaştırması yapılmamıştır. Bununla birlikte, bu yıllar için ayrı ayrı sunulan bulguların genel olarak uyumlu olması göz önünde bulundurulduğunda, çalışma periyodunda yıla bağlı bir farklılığın beklenmediği varsayılabilir.

7.4. Sonuçlar

Sonuç olarak bu araştırma, pediatrik popülasyon için yapılan EDİK başvurularının endikasyon ve ilaç özelindekiler başta olmak üzere ayrıntılarını ve bunların rutin reçeteleme ile benzeşen ve ayrışan yönlerini ülke düzeyinde geniş kapsamda ilk kez ortaya koymuştur. Çocuklarda EDİK başvuruları sayı ve yer kapasitesi bakımından klinikteki rutin reçeteleme verileri ile uyumlu olmasına karşın ana farmakoterapi grupları ve tanılar özelinde bu iki pratik arasında önemli farklılıklar olduğu göze çarpmaktadır. Çocuklarda EDİK başvurularının daha çok bu popülasyonda sık karşılaşılan ve alternatif ilaç tedavilerine başvuru ihtiyacı duyulan belirli endikasyonlar ve bunların ilaçları için yoğunlaştığı dikkati çekmektedir. Çocuklardaki EDİK'in endikasyon ve ilaç özelindeki tespitleri, literatürle kıyaslandığında genel olarak erişkinlerinkinden önemli ölçüde ayrıştığı görülmektedir. Ayrıca EDİK başvurularının ve rutin reçeteleme verilerinin kendi içlerinde birbirini takip eden 2015 ve 2016 yıllarında genel olarak birbirine benzer bir patern izlediği dikkati çekmektedir. Elde edilen bu tespitlerin, çocuklarda EDİK kapsamında işlem gören ilaçların “endikasyon dahilinde” kullanımının artırılması yönündeki girişimlere ışık tutması ve EDİK statüsü sürdürülecek ilaçların ise rasyonel kullanılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

8. REFERANSLAR

Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Asim SM. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(4):860–6.

Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension. Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. Vol. 132, *Circulation*. 2015. 2037-2099.

Ackers R, Murray ML, Besag FMC, Wong ICK. Prioritizing children's medicines for research: A pharmacoepidemiological study of antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):689–97.

Akici N, Başaran NF. Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top*. 2015;3(1):50–6.

Aksoy M, Alkan A, Isli F. Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top*. 2015;3(1):19–26.

Al Balushi K, Al-Sawafi F, Al-Ghafri F, Al-Zakwani I. Drug utilization pattern in an Omani pediatric population. *J Basic Clin Pharm*. 2013;4(3):68.

Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Drug Saf*. 2012;20(2):177–84.

American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1977;60(1):91–101.

Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615–25.

Ayhan İH. Dünyada ve Türkiye’de Klinik Araştırmaların Geçmişi. In: Akan H, İlbas H, Çetinkaya N, eds. *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. Bilimsel Tıp Kitapevi, Ankara 2014:1-9.

Barrington-Trimis JL, Cockburn M, Metayer C, Gauderman WJ, Wiemels J, McKean-Cowdin R. Trends in childhood leukemia incidence over two decades from 1992 to 2013. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1000-1008.

Bavdekar S. Pediatric clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2013;4(1):89–99.

Bayar B. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı. In: Akan H, İlbas H, Çetinkaya N, eds. *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. Bilimsel Tıp Kitapevi, Ankara 2014:243-252.

Bayram D, Kırmızı Nİ, Özdamar EN, Bayar B, Gürsöz H, Akıcı A. İl ve Bölgeler Düzeyinde Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması. *Gazi Med J*. 2018;29:312–8.

Borges APDS, Campos MSDA, Pereira LRL. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):425–31.

Bourgeois FT, Hwang TJ. Improving the study of new medicines for children with rare diseases. *JAMA Pediatr*. 2018;172(1):8–9.

Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. 2015;38:437–53.

Budetti PP. Ensuring safe and effective medicines for children. *JAMA*. 2003;290(7):950–1.

Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Curr Pharm Des*. 2015;21(23):3280–97.

Castañeda-Sanabria J, Hajage D, Le Jouan M, Perozziello A, Tubach F. Off-label use of the expensive orphan drug eculizumab in France 2009–2013 and the impact of literature: focus on the transplantation field. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):737–46.

Chen Y, Li YM, Yang SL, Li Y, Liang M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy: A systematic review. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):1–10.

Chiche L, Jourde N, Ulmann C, Mancini J, Darque A, Bardin N, et al. Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France. *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):250–4.

Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child*. 1998;78:402–3.

Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94(9):724–8.

Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: A review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):125–31.

Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: An Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):117–23.

Dagnew AB, Tewabe T, Murugan R. Level of modern health care seeking behaviors among mothers having under five children in Dangila town, north West Ethiopia, 2016: A cross sectional study. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):1–6.

Dang LT, Silverstein FS. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(6):1291–308.

De Souza AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):1–10.

DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016;47:20–33.

Doğukan M, Yer M, Kitiz B, Gülkan S. Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetlerine Sosyal Güvenlik Kurumunun Katkıları. 2015;3(1):27–33.

Dörks M, Langner I, Timmer A, Garbe E. Treatment of paediatric epilepsy in Germany: Antiepileptic drug utilisation in children and adolescents with a focus on new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2013;103:45–53.

Downing HJ, Pirmohamed M, Beresford MW, Smyth RL. Paediatric use of mycophenolate mofetil. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75(1):45–9.

Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55–63.

Epstein RS, Huang S-M. The Many Sides of Off-Label Prescribing. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):755–8.

European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU: 10 Years of the EU Paediatric Regulation, COM(2017) 626

European Medicines Agency. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on Medicinal Products for Paediatric Use, OJ L 378, 27.12.2006

European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population. Emea/Chmp/Peg/194810/2005, 2006.

Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 2018;9(48):28799–804.

Frattarelli, DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IA, Van Den Anker JN. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics*. 2014;133 (3): 563–67.

Food and Drug Administration. Pure Food and Drug Act of Jun. 30, 1906, 34 Stat. 768, Ch. 3915, Public Law 59-384

Food and Drug Administration. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of Jun. 25, 1938, 52 Stat. 1040, Ch. 675, Public Law 75-717

Food and Drug Administration. Drug Amendment of Oct. 10, 1962, 76 Stat. 780, Public Law 87-780.

Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub L No. 105-115, 111 Stat 2296

Ge X, Guo Y, Cheng J, Hu R, Feng X. Epidemiology and seasonality of respiratory viruses detected from children with respiratory tract infections in Wuxi, East China. *Med Sci Monit.* 2018;24:1856–62.

Gelal A. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. *Turkiye Klin J Pharmacol-Special Top.* 2015;3(1):57–64.

Grosso S, Parisi P, Spalice A, Verrotti A, Balestri P. Efficacy and safety of lacosamide in infants and young children with refractory focal epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(1):55–9.

İlbars H. Clinical Trials in Turkey. *Turkish J Hematol.* 2013;30:111–4.

IOM (Institute of Medicine). 2012. Safe and effective medicines for children: Pediatric studies conducted under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act. Washington, DC: The National Academies Press.

Ivy D. Advances in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(2):70–81.

Jackson SHD, Jansen PAF, Mangoni AA. Off-Label Prescribing in Older Patients. *Drugs Aging.* 2012;29(6):427–34.

Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr.* 2008;75(11):1133–6.

Jarrett OO, Ogunbosi BO, Ayoola OO. Paediatric endocrine disorders at the university college hospital, ibadan: 2002 - 2009. *Ann Ibadan Postgrad Med.* 2013;11(2):96–101.

Kaplan B, Ruebner R, Spinale J, Copelovitch L. Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):34–45.

Kavaklı K. Çocuklar Üzerinde Yapılan Klinik Araştırmalarda Standartlar. In: Akan H, İlbas H, Çetinkaya N. (eds.) Klinik Araştırmalar Kitabı-2014. Bilimsel Tıp Kitapevi, Ankara 2014:427-435.

Kayaalp SO. Farmakolojiye Giriş. In. Kayaalp SO, eds. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayınevi, 2012, p: 3-9.

Kayaalp SO. İlaçların Dağılımı. In. Kayaalp SO, eds. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayınevi, 2012, p: 32-39.

Kayaalp SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. In. Kayaalp SO, eds. Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2013, p:47-76.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. N Engl J Med. 2003;349:1157–67.

Kent DM, Hayward RA. Limitations of Applying Summary Results of Clinical Trials to Individual Patients. JAMA. 2007;298(10):1209–11.

Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department : A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. J Basic Clin Pharm. 2015;6(2):45–9.

Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(5):796–801.

King C, Logan S, Smith SW, Hewins P. The efficacy of rituximab in adult frequently relapsing minimal change disease. Clin Kidney J. 2017;10(1):16–9.

Kırmızı Nİ, Aydın M, Koyuncuoğlu C, Aksoy M, Kadı E, Alkan A, et al. Diş Hekimliği Fakültelerinde ve Diğer Ağız Diş Sağlığı Kurumlarında Antibakteriyel Reçetelenme Durumlarının Araştırılması. Nobel Med. 2017;13(3):41–7.

Knopf H, Wolf I, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. BMC Public Health. 2013;13(631):1–12.

Koçkaya G, Polat M, Vural IM, Akbulat A, Dedeoglu BD, Akar H, et al. Off-label and unlicensed oncology medicine use in Turkey: A retrospective analysis of computer records of the Turkish Ministry of Health. JPHSR. 2011;2:53–7.

Kockaya G, Tanyeri P, Vural IM, Akbulat A, Akar H, Artıran G, et al. Off-label and unlicensed endocrinology medicine use in Turkey: A retrospective Analysis of Computer records in the Turkish Ministry of Health. Yeditepe Med J. 2012;6(21):491-8.

Kos IA, Azevedo VF, Neto DE, Kowalski SC. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges. Drugs Context. 2018;7:212543.

Leong R, Vieira MLT, Zhao P, Mulugeta Y, Lee CS, Huang SM, et al. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(5):926–31.

Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. J Clin Pharm Ther. 2014;39(2):144–53.

Lipsky M, Sharp L. From Idea to Market: The Drug Approval Process. J Am Board Fam Pr. 2001;14:362–7.

Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(1):15–39.

Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health*. 2010;55(5):469–78.

Mollahaliloglu S, Alkan A, Donertas B, Ozgulcu S, Akici A. Assessment of antibiotic prescribing at different hospitals and primary health care facilities. *Saudi Pharm J*. 2013;21(3):281–91.

Morales-Carpi C, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(3):315–20.

Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: A systematic review. *Health Policy*. 2010;100:4–17.

Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: Current status and future directions. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1376–81.

Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie*. 2018;73(2):135–49.

Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-Label Use of Prescription Drugs in Childhood and Adolescence An Analysis of Prescription Patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(3):25–31.

Mulugeta YL, Zajicek A, Barrett J, Sachs HC, McCune S, Sinha V, Yao L. Development of Drug Therapies for Newborns and Children: The Scientific and Regulatory Imperatives. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1185–96.

Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, Giaquinto C. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58:316–22.

Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and Off-Label Medication Use in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: No Change Over a Decade. *Adv Ther.* 2018;35(7):1122–32.

Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: The old-inn study. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:136–41.

Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odland V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care - A nationwide study. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2011;100(9):1272–5.

Özdamar EN, Akıcı A, Alkan A, Bayar B, Gürsöz H. A nationwide evaluation of off-label drug utilization in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2017;47:1229–38.

Özdamar EN. Türkiye’de Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması. M.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2013, İstanbul. (Danışman: Prof. Dr. Ahmet Akıcı)

Pai VB, Sakadjian A, Puthoff TD. Ibuprofen lysine for the prevention and treatment of patent ductus arteriosus. *Pharmacotherapy.* 2008;28(9):1162–82

Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics.* 2015;135(1):49–58.

Pfister DG. Off-Label Use of Oncology Drugs: The Need for More Data and Then Some. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):582–4.

Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer*. 2004;12(5):302–5.

Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166:1021–6.

Ramos-Casals M, García-Hernandez FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):468–76.

Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(3):471–8.

Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351(9110):1200–1.

Ruiz-Antoran B, Pineiro R, Avendano C, Roman E, Cilleruelo ML, Gutierrez-Junquera C, et al. Drug Utilization and Off-label Drug Use in Spanish Pediatric Gastroenterology Outpatients. *JPGN*. 2013;56(2):173–7.

Sahin A, Akici A, Aydin V, Melik B, Aksoy M, Alkan A. Variation of antibiotic consumption and its correlated factors in Turkey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):867–73.

Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251–8.

Sedgwick P. What are the four phases of clinical research trials? *BMJ*. 2014;348:g3727.

Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C, et al. Off-Label Drug Use in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:282–90.

Stachnik J, Gabay M. Biologics in Pediatrics. In: Field M, Boat T, eds. Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act. National Academies Press (US): Washington (DC), 2012.

Sturkenboom MCJM, Neubert A, Cantarutti L, Picelli G, Caudri D, Sen EF, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;337:a2245.

Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the united states, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2014;58:2763–6.

Sugarman P, Mitchell A, Frogley C, Dickens GL, Picchioni M. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry : current challenges require a new model of governance. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):233–43.

Sutherland A, Waldek S. It is time to review how unlicensed medicines are used. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1029–35.

T.C. İçişleri Bakanlığı. Nüfus Kütüklerine Kayıtlı Yaş ve Cinsiyete Göre Kişi Sayısı. 2016.

T.C. Kalkınma Bakanlığı. İllerin ve Bölgelerin Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Sıralaması Araştırması (SEGE-2011), Ankara 2013.

T.C. Resmi Gazete. Bölgesel İstatistiklerin Toplanması, Geliştirilmesi, Bölgelerin Sosyo- Ekonomik Analizlerinin Yapılması, Bölgesel Politikaların Çerçevesinin Belirlenmesi ve Avrupa Birliği Bölgesel İstatistik Sistemine Uygun Karşılaştırılabilir İstatistiki Veri Tabanı Oluşturulması Amacıyla Ülke Çapında İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırmasının Tanımlanmasına İlişkin Hakkında Karar. 20 Eylül 2002, Sayı: 4720.

T.C. Resmi Gazete. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 29 Ocak 1993. Sayı:21480, Ankara.

T.C. Resmi Gazete. Türk Ceza Kanunu; 12.Eylül 2004, Sayı: 25611, Ankara.

T.C. Resmi Gazete. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 25.06.2014, Sayı: 29041, Ankara.

T.C. Resmi Gazete. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik. 13.04.2013, Sayı: 28617, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 18 Temmuz 2014, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz, 24 Kasım 2015, Ankara.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016. Ankara, 2017. ISBN: 978-975-590-660-7

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı-2011 ISBN: 978-975-590-540-2

Thrane N, Sørensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. Acta Paediatr. 1999;88:1131–6.

Tunca M, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, Ozen S, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: Results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1–11.

Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: A cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(5):381–7.

Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: Have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(1):1–2.

Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017;103(3):285–91.

Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith J V., Chai G, Rodriguez WJ, et al. Impact of Pediatric Exclusivity on Drug Labeling and Demonstrations of Efficacy. *Pediatrics*. 2014;134(2):e512–8.

World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children, 2007. ISBN: 9789241563437.

World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 2007.

World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 2019.

World Health Organization (WHO). Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines no5. Geneva, WHO/EDM/2002.3.

Yazılıtaş F, Aydoğ Ö, Özlü SG, Çakıcı EK, Güngör T, Eroğlu FK, et al. Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):879–85.

Zhao Z, Liao G, Li Y, Zhou S, Zou H. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:1–8.

Zheng Z, Yang M, Wu J. Ethical Off-label Drug-use: Need for a Rethink? *Indian Pediatr.* 2017;54:447–50.



9. EKLER

Ek-1. T.C. Sağlık Bakanlığı TİTCK Veri Talebi Onay Belgesi

HİZMETE ÖZEL



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 32776236-518-
Konu : Reçete Bilgi Sistemi Veri Talebi

Sayın Ahmet AKICI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Maltepe, İstanbul, 34854

İlgi: 05.09.2017 tarih ve E.234164 sayılı yazınız

Kurumumuzun izni ve desteği doğrultusunda, “Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı” adlı çalışmaya ilişkin veri talebi yazısı ve ekleri incelenmiştir. Çalışma kapsamında Ek 2’de belirtilen Reçete Bilgi Sistemi (RBS) verilerinin, 2 Kasım 2011 tarih ve 28103 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan 663 karar sayılı “Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname”nin 27. maddesinin ikinci fıkrasının (i) ve (j) bentleri uyarınca, Ek 1’de belirtilen hususlara riayet edilmesi ve Ek 3’te bulunan taahhütnamenin imzalanarak tarafımıza iletilmesi koşuluyla sadece araştırmacılarla paylaşılabilceği hususunda bilgilerinizi rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı

Ek 1: RBS Veri Paylaşım Koşulları
Ek 2: RBS Aracılığıyla Paylaşılacak Veriler
Ek 3: Gizlilik Taahhütnamesi



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bilgi İçin: Fatma İŞLİ
Unvan: Uzman Tabip

Ek-2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Onay Belgesi



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurulu**

PROJENİN ADI : Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof.Dr. Ahmet AKICI
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR : Ecz. Neriman İpek KIRMIZI, Uzm.Dr. Narin AKICI,
Uzm.Dr.Banu BAYAR, Ecz.Mesil AKYOL, Doç.Dr.Zehra Esra ÖNAL
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 11.09.2017-171

Sayın Prof.Dr. Ahmet AKICI

171 protokol nolu "Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması" isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Komisyon Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Pınar MEGA TİBER

Prof. Dr. Dilşad SAVE

Prof.Dr. Hülya AŞCI

Prof.Dr. Tuğba TUNALI AKBAY

Prof.Dr. Nefise BAHÇECİK

Prof.Dr. Haklı ARIKAN

Doç.Dr.Oya ORUN

Doç.Dr.Gürkan SERT

Doç.Dr.M. Ümit UĞURLU

Doç.Dr. İlksen DEMİRBÜKEN

Yrd.Doç.Dr. Betül OKUYAN

Av. Funda IŞIK ÖZCAN

Ek 3. Tez Çalışmaları İle İlgili Basılmış Yayınlar

1196

Abstracts

Conclusion: Although most of the patients were aware about the risk of ADRs and the possibility to report the ADRs to the NAMMD, they preferred to report to the attending physician only. The study will continue on-line with the questionnaire adapted accordingly.

References:

1. Romanian National Agency for Medicines and Medical Devices. Romanian National Agency for Medicines and Medical Devices 2016 activity report [Romanian language only]. Available from <https://www.anm.ro/agentie/rapoarte-de-activitate/>. Accessed 29 May 2018

Disclosure of Interest: None declared.

ISoP18-1264 Adherence to Treatment of Chronic Patients in General Practitioner Office-First Results of a Cross-Sectional Survey

C. Bucsa^{*1}, N. Bulik¹, S. Iurian², S. Muresan³, I. Muresan⁴, G. Feher⁵, C. Mogosan¹

¹Drug Information Research Center, ²Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, ³Sandra Muresan medical practice, ⁴Ioan Muresan medical practice, ⁵Gabriella Feher medical practice, Cluj-Napoca, Romania

Background/Introduction: Patients' adherence to chronic treatment plays an important role in preventing disease complications and adverse drug reactions (ADRs). The impact of poor adherence grows as the burden of chronic disease grows worldwide [1].

Objective/Aim: To investigate how patients' and health system's characteristics may influence aspects of adherence to treatment in chronic Romanian patients.

Methods: We developed an in-house questionnaire which comprised aspects of patient's demography and social status (sex, age, marital status, education, occupation, income, medication cost), source of information on medicines, use of medication reminders, choice of pharmacy and discussion with the pharmacist and several questions to investigate the patient's forgetfulness (4 questions: sometimes, during past month, past 2 weeks and 1 day before the interview) and intentional omission of taking medicines (in case the health status improves or worsens). The questionnaire was applied to chronic patients in 3 general practitioners (GPs) offices by a trained pharmacist before the GP consultation. The questions targeted the month before the interview timeframe.

Results: We present here the results of the first 100 questionnaires. The median age of the patients was 63 years, most of them (66) were females and married (29). The medium income was approximately 257 euro/month and the medium amount spent on medication was 23 euro/month. The medium number of chronic diseases was 2.45 and the medium number of medicines 4.07. The great majority of patients (95) followed only advice of doctor/pharmacist related to their medication. Most of the patients took their medicines always from the same pharmacy (48), only 6 of them because they preferred a personal pharmacist and 19 because of the convenient location. 66 of the patients did not use a reminder system for taking their medicines. A great part of the patients (45) did not forget to take their medicines during the past month (answered NO to all 4 questions), 34 patients answered YES once, 15-twice and 6-3 times. 20 patients did not take their medication on own initiative when they felt worse and 16 when they felt better. 23 patients had at least one event of forgetfulness and one intentional omission during last month.

Conclusion: First results of our study showed that forgetfulness and intentional omission of taking medicines in chronic patients were present in a high number of patients. Association between the findings will be tested further.

References:

1. Sabaté E (editor). Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003 World Health Organization

Disclosure of Interest: None declared.

ISoP18-1266 Evaluation of Drug-Related Health Problems by Diagnosis in Children

A. Akici^{*1}, N. I. Kirmizi¹, N. Akici², F. İslı³, M. Aksoy³

¹Department of Pharmacology, Marmara University, Istanbul, Turkey; ²Department of Pediatrics, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ³Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey

Background/Introduction: Drug-related health problems (DRHP) are one of the major reason for hospitalization in worldwide [1]. Children that more vulnerable to these problems represent a highly critical population [2]. As pediatricians are more likely to face DRHPs in children, addressing the extent of these problems in diagnosed by pediatricians can provide more information about DRHP in children.

Objective/Aim: This study aimed to investigate the diagnosis-based distribution of DRHPs in children.

Methods: Diagnoses prescribed to children (< 18-year-old) by pediatricians in Turkey were examined. The diagnoses in the prescriptions registered between 2015 and 2016 in the Prescription Information System of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency were analyzed retrospectively. The details of the diagnoses containing DRHPs were examined according to the ICD-10 coding system (F11, F13, F15, F16, F19, T36-T50, Y40-Y59, X40-X44, X60-X64).

Results: A total of 11,642,110 diagnoses were found to be registered during the two-year study, where 838 DRHPs were identified (0.01%). It was detected that 77.3% of these diagnoses belonged to "Y40-Y59" codes (drugs, medicaments, and biological substances causing adverse effects in therapeutic use), which was followed by "X40-X44" coded-diagnoses (accidental poisoning by and exposure to noxious substances-excluding alcohol, gases etc.) with 16.3%. When we examined the details of the 648 diagnoses belonging to the codes of "Y40-Y59", we observed the most common codes are "Y57" (other and unspecified drugs and medicaments, 29.0%), "Y59" (other and unspecified vaccines and biological substances, 28.7%), and "Y44" (agents primarily affecting blood constituents, 17.0%).

Conclusion: It was the first study to describe various DRHPs experienced by pediatric patients in Turkey. Available findings may shed light on the prevention of DRHPs, especially the most common ones, and on the development of respective pharmacovigilance strategies.

References:

1. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. JAMA 2016;316:2115-25
2. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. Drug Saf 2015;38:437-53

Disclosure of Interest: None declared.

△ Adis

Methods: The prescription and use of drugs was evaluated statistically. It was observed that the DEEAS did not prescribe the recommended substance of strong opioids; they used oxycodone/naloxone, and mainly used ondansetron oral disintegrating tablets for nausea and vomiting at high costs. However, the physicians view on their medication order did not agree with the high use of disintegrating tablets. A survey answered by the nurses showed that the overall knowledge of antiemetic drugs and formulations were poor. By a closer look it was revealed that the nurses administered disintegrating tablets even though normal tablets were ordered, because that was their only oral option in stock. The pharmacist provided the physicians and nurses with education, gave the physicians an opioid conversion chart, and implemented new protocols and patient group directions in line with national and regional guidelines. The drug stock was updated and oxycodone/naloxone and disintegrating tablets were removed. Moreover, the medical record system was updated with correct standard order sets to support the changes and help the physicians. The results of the interventions were statistically evaluated after five months and presented to the health care team.

Results: The simple interventions lead to reduced costs and more effective treatment. The cost/DDD of prolonged release tablets of strong opioids were reduced with 44 % in two years (2016–2018). The total costs of antiemetic drugs were reduced by 80 %, jun-oct 2018 compare to the same period 2017. The healthcare team was more educated in differences between drug formulations and uptake.

Summary / Conclusions: Simple measures can pursue interventions that optimize drug use and reduce costs if they are implemented at all levels and confirmed with the whole health care team.

EACPT-1411

Investigation of drug utilization in patients with dyslipidemia

D. Bayram¹, O. C. Sel¹, V. Aydın², A. S. Fak², A. Altıkardeş², A. Akici^{1,2}
¹Medical Pharmacology, ²Hypertension and Atherosclerosis Research Center, Marmara University, Istanbul, Turkey

Drug utilization

Introduction: Substantial evidence exists regarding reduction of cardiovascular diseases and related mortality with the use of lipid-modifying drugs as part of the primary or secondary cardiovascular protection.

Objectives: The aim of this study was to describe drug utilization pattern in dyslipidemia patients who applied to a specialized heart center.

Methods: We retrospectively collected medical records of the patients applied to the Istanbul Medical Center of Turkish Heart Foundation from January 2016 till July 2018. Also considering that applying patients could have other comorbidities, the drugs included in the treatment of patients who were ever diagnosed with dyslipidemia were evaluated at ATC-1, ATC-3, and ATC-5 level as well as by their original/generic status.

Results: Among the total of 11,085 patients who had diagnosis data, 19.4% had dyslipidemia. A total of 1673 patients had drug information and the mean number of applications per person was 1.6 ± 1.7 (mean age: 63.4 ± 12.7 years; women: 52.7%). It was found that these patients used 9488 medications in total, where the number of drugs per patient was 5.7 ± 8.0 . When the drugs were examined at the ATC-5 level, the most common ten drugs were acetylsalicylic acid (15.3%), atorvastatin (11.7%), metoprolol (8.9%), rosuvastatin (5.8%), metformin (5.2%), amlodipine (3.6%), levothyroxine (3.4%), clopidogrel (3.1%), valsartan + hydrochlorothiazide (1.7%), and ramipril (1.7%). At the ATC-3 level, “antithrombotic agents” (19.2%), “lipid-modifying drugs” (18.5%), and “beta-blockers” (13.4%) constitute the three most commonly used groups. ATC-1 classification showed mostly “cardiovascular system” (59.6%) drugs, followed by “blood and blood-forming organs” (19.4%) and “digestive system and metabolism” (11.0%) drugs. It was found that 22.3% of total drugs were generic.

Summary / Conclusions: It appears that patients with dyslipidemia predominantly use drugs other than lipid-modifying drugs, where the latter constitutes only about one-fifth of the all drugs used. This suggests the

need for designating comprehensive studies on the details of the surplus of comorbid disease burden requiring pharmacological treatment with dyslipidemia patients. Considering recent data raising concerns on the efficacy of aspirin on primary prevention in cardiovascular diseases, more attention would be necessary to select patients who might benefit from aspirin therapy in the primary setting.

EACPT-1416

Investigation of off-label drug use in pediatric patients

N. Akici¹, N. I. Kimizi², V. Aydın², B. Bayar³, A. Akici^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Haydarpaşa Numune Training Hospital,

²Department of Pharmacology, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul, ³Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ministry of Health, Ankara, Turkey

Drug utilization, Pediatric treatment

Introduction: The use of drugs outside the purpose for which they are approved, including different indications, doses, administration forms, age groups, or special populations etc. is called “off-label drug use” (OLDU). Across all age groups, children are exposed to such practice more often.

Objectives: This study aimed to investigate OLDU applications for pediatric patients in Turkey.

Methods: This retrospective study analyzed medical records of OLDU applications approved by the Turkish Medicines and Medical Devices Agency for pediatric patients (<18 years old) during year 2015. Several classifications of these off-labelled drugs were described. Furthermore, prescribed patients were stratified by age groups as “infants” (<2 years old), “children” (2–11 years old), and “adolescents” (≥ 12 years old), where the drugs were compared at Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-1 level.

Results: A total of 7896 OLDU applications was approved for pediatric patients during the study period. Boys constituted 52.9% of all applications, and the mean age was 9.3 ± 5.2 years. The age group for which OLDU was most commonly applied was children (52.7%), followed by adolescents (36.1%) and infants (11.2%). Most commonly applied drugs were ecuzimab (6.5%), mycophenolic acid (5.6%), and canakinumab (4.4%). Among the top 15 ranked drugs in OLDU applications, it was found that 53.3% were biotechnological drugs and 13.3% were unlicensed in Turkey. The comparison of the age groups by their prescribed drugs at ATC-1 level showed “L-antineoplastic and immunomodulating agents” as the most common group in all “infants”, “children”, and “adolescents” groups (28.2%, 45.5% and, 54.9% respectively; $p < 0.05$ for all pairwise comparisons). In addition, these age groups significantly differ from each other in terms of other ATC-1 drug categories ($p < 0.05$), except “B-blood and blood forming organs” and “H-systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins”.

Summary / Conclusions: Regardless of the age group, pediatric OLDU appears to be most commonly practiced for antineoplastic and immunomodulating agents, prescription of which further exhibits an age-dependent increase. Linkage of these drugs to critical illnesses during childhood may be important for relevant stakeholders focusing on providing easier pediatric access to drugs.

EACPT-1422

Potentially inappropriate medications (pim) in the elderly. Project to create a spanish list (es-pia project)

C. M. Rodríguez Jiménez¹, M. González-Colacho Harmand², M. García-Sáiz¹, A. Aldea-Perona³, P. B. Masiero-Aparicio¹, C. Grillo-Grillo¹, C. Boada del Campo-Fernández¹, A. Orellana-Mobilli¹, E. Fernández-Quintana⁴, M. García Sánchez-Colomer⁴

¹Clinical Pharmacology, ²Domiciliary Hospitalization, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, ³Clinical Pharmacology, IMIM: Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, ⁴Pharmacovigilance, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Spain

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Neriman İpek	Soyadı	Kırmızı
Doğum Yeri	Mersin	Doğum Tarihi	10.06.1991
Uyruğu	T.C.	Telefon	05354981811
E-mail	ipekkirmizi@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2014
Lise	Üsküdar Çağrıbey Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu *								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
86,25								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	75,66	75,31	65,79

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Word	Çok iyi
Microsoft Powerpoint	Çok iyi
Microsoft Excel	Çok iyi
GraphPad Prism	Çok iyi
SPSS	İyi

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

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)

Bilimsel etkinlikler

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI, SCI-E)

- Koyuncuoglu CZ, Aydin M, **Kirmizi NI**, Aydin V, Aksoy M et al.: Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications?. Eur J Clin Pharmacol. 73 (8) : 1027-1032, 2017.
- Akici A, **Kirmizi NI**, Aydin V: An error in the article by Oteri et al: ‘Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010’. Br J Clin Pharmacol. 83 (6) : 1359-1359, 2017.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- Koyuncuoglu CZ., Aydin M, **Kirmizi NI**, Aksoy M, Isli F et al.: Investigation of antibiotic utilization for dental infections. 7th European Congress of Pharmacology, 88/C054, Istanbul, 2016.
- Aydin M, Koyuncuoglu CZ, **Kirmizi I**, Kadi E, Alkan A et al.: Assessment of antibiotic prescribing performance of dentists in Turkey. 7th European Congress of Pharmacology, 229/C110, Istanbul, 2016.
- Koyuncuoglu CZ, **Kirmizi NI**, Ceylan I, Saz B, Akici A: Evaluation of patients’ attitudes regarding medicine use for dental health problems. 7th European Congress of Pharmacology, 467/P181, Istanbul, 2016.
- Akici A, **Kirmizi I**, Aydin M, Aksoy M, Isli F et al. : Evaluation of age and gender-specific patterns of antibiotic utilization in dental infections. Pharmacology 2016, PC027, Londra, 2016.
- Akici A, **Kirmizi NI**, Akici N, Aydin M, Koyuncuoglu CZ et al.: Investigation of Antibiotic-Contained Prescriptions Written By Dentists for Children. 4th World Congress on Controversies in Pediatrics, 53/P01, Amsterdam, 2017.
- Bayram D, **Kirmizi I**, Isli F, Aksoy M, Akici A: Investigation of prescribed psychiatric medicines in Turkey. Pharmacology 2017, P199, Londra, 2017.

- Akici A, **Kirmizi NI**, Akici N, Isli F, Aksoy M : Evaluation of Drug-Related Health Problems by Diagnosis in Children 18th ISoP Annual Meeting, 1196/1266 Cenevre, 2018. doi: 10.1007/s40264-018-0719-2.
- Akici N, **Kirmizi I**, Isli F, Bayram D, Aksoy M et al.: Investigation of immunoglobulin-containing prescriptions of paediatricians in Turkey. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, P0656, Amsterdam, 2019.
- Akici N, **Kirmizi I**, Bayram D, Bayar B, Aydin V et al.: Examination of paediatric off-label drug use applications by paediatric infectious diseases specialists. 29th European Congress of European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, P2036, Amsterdam, 2019.
- Akici N, **Kirmizi NI**, Bayar B, Akici A: Investigation of Off-Label Drug Use in Newborns. 30th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, Abstract 550, Salzburg, 2019.
- Akici N, **Kirmizi NI**, Aydin V, Bayar B, Akici A: Investigation of off-label drug use in pediatric patients. Eur J Clin Pharmacol, 75 (Suppl 1):S1–S110, Stockholm, 2019. doi: 10.1007/s00228-019-02685-2.
- **Kirmizi NI**, Akici N, Aksoy M, Isli F, Aydin V, Akici A: Investigation of nervous system drugs in paediatrics. Eur J Clin Pharmacol, 75 (Suppl 1):S1–S110, Stockholm, 2019. doi: 10.1007/s00228-019-02685-2. doi: 10.1007/s00228-019-02685-2.

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

- Poyraz-Fındık OT, Akıcı N, **Kırmızı Nİ**, Tıplamaz S, Akıcı A: İlaça Kendilerinin Erişimi Bakımından Çocukların Yaş Sınırı Ne Olmalıdır?. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 36 (3) : 171-184, 2016.
- Koyuncuoğlu C, **Kırmızı Nİ**, Ceylan İ, Akıcı A: Diş Hekimliği Kliniklerine Başvuru Öncesinde Hastaların İlaç Kullanımı İle İlgili Tutumlarının Araştırılması. Marmara Pharm J. 21 (1) : 165-176, 2017.
- Akıcı A, **Kırmızı Nİ**, Göçmen G: Akılcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda diş hekimliğinde kişisel analjezik listesi oluşturulması. Marmara Pharm J. 21 (4) : 730-740, 2017.
- **Kırmızı Nİ**, Aydın M, Koyuncuoğlu CZ, Aksoy M, Kadı E et al.: Diş Hekimliği Fakültelerinde ve Diğer Ağız Diş Sağlığı Kurumlarında Antibakteriyel Reçetelenme Durumlarının Araştırılması. Nobel Med. 13 (3) : 41-47, 2017.
- Bayram D, **Kırmızı Nİ**, Özdamar EN, Bayar B, Akıcı A: İl ve Bölgeler Düzeyinde Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Araştırılması. GMJ. 29 (4) : 312-318, 2018.
- **Kırmızı İ**, Bayram D, Tamirci M, Akıcı A: Gebelikte İlaç Kullanımının Akılcı Yönetilmesine Serbest Eczacının Katkısı: Pratik Öneriler J Lit Pharm Sci . 7 (3) : 194-204, 2018.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

- Koyuncuoğlu CZ, **Kırmızı Nİ**, Ceylan İ, Akıcı A: Dental Problemlerle Diş Hekimliği Kliniklerine Başvuran Hastaların İlaç Kullanımıyla İlgili Tutumlarının Değerlendirilmesi. Türk Periodontoloji Kongresi, 102/37, İzmir, 2016.
- Koyuncuoğlu CZ, **Kırmızı Nİ**, Aydın M, Aksoy M, İşli F et al.: Türkiye Geneline Cerrahi/Diğer Branşlardaki Diş Hekimlerinin Yazdığı Antibiyotik İçeren Reçetelerin İncelenmesi. Türk Periodontoloji Kongresi, 59/30, İzmir, 2016.
- **Kırmızı Nİ**, Koyuncuoğlu CZ, Akıcı A: Hastaların dental problemleri için ilaç kullanımı alışkanlıklarının incelenmesi. I. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi, 72/S5, İstanbul, 2016.
- Akıcı A, **Kırmızı Nİ**, Aydın V, Kadı E, Aksoy M: Diş Hekimliği Fakültelerinde Antibiyotik Reçeteleme Durumların İncelenmesi. 3. İlaç ve Eczacılık Kongresi, 728/P0519, İstanbul, 2017.
- **Kırmızı Nİ**, İşli F, Aksoy M, Akıcı A: Diş Hekimlerince Yaşlılara Reçetelenen Antibiyotiklerin İncelenmesi. 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 173/P041, Trabzon, 2017
- Bayram D, **Kırmızı Nİ**, Özdamar EN, Bayar B, Gürsöz H et al.: Türkiye’de Farklı Bölgelerden Yapılan Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Başvurularının İncelenmesi. 3. Ulusal Farmakovijilans Kongresi, İzmir, 2017.
- Akıcı N, **Kırmızı İ**, İşli F, Aksoy M, Akıcı A: Uzman Hekimlerin Türkiye Geneline Çocuklara Yazmış Oldukları Reçetelerin İncelenmesi. 54. Türk Pediatri Kongresi, 390/P240, KKTC, 2018.
- Akıcı N, **Kırmızı Nİ**, İşli F, Aksoy M, Akıcı A: Çocuklara reçete edilen hematoloji ilaçlarının araştırılması 2. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi, 75/S1, İstanbul, 2018.

Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler

- Akıcı A, Aksoy M, Aydın M, Koyuncuoğlu C, **Kırmızı Nİ** et al.: (Editör: Ahmet Akıcı, Hakkı Gürsöz). Türkiye’de Diş Hekimlerinin Yazdığı Reçetelerde Antibakteriyel Kullanımının Araştırılması 1073/18, T.C. Sağlık Bakanlığı 2017, Ankara. ISBN: 978-975-590-654-6.

Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

- Türk Farmakoloji Derneği

