

ÇOCUKLARDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMINDA FARMAKOVİJİLANSIN ÖNEMİ

Ayça Pınar NAS, Anıl TAPISIZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
A. P. Nas: 0000-0001-8447-9968, A. Tapısız: 0000-0002-6897-8297

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makedir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



Öz

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı yaygın olmakla birlikte, uygunsuz ve gereksiz reçetelenmesi, sadece bireysel düzeyde advers ilaç reaksiyonları (AİR) ve tedavi başarısızlıklarına neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda toplum genelinde antimikrobiyal direnç gelişimini hızlandırarak ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Farmakovijilans, çocuklarda ilaç güvenliliğinin sağlanması, AİR'lerin erken saptanması ve direnç gelişiminin önlenmesinde kritik bir role sahiptir. Pediatrik popülasyonda farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle antibiyotiklere bağlı AİR riski erişkinlere kıyasla daha yüksektir. Farmakovijilans verileri, tedavi rehberlerinin güncellenmesine katkı sağlayarak akılcı antibiyotik kullanımını desteklerken, sağlık profesyonellerinin farkındalığını artırarak gereksiz antibiyotik reçetelenmesini azaltmaktadır. Farmakovijilans uygulamaları; advers reaksiyonların erken tanımlanmasına, antibiyotiklerin güvenlik profillerinin sürekli olarak izlenmesine, direnç paternlerinin belirlenmesine ve böylece tedavi rehberlerinin güncellenmesine katkıda bulunmaktadır. Türkiye'de farmakovijilans faaliyetleri Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından yürütülmekte olup, pediatrik hasta grubunda AİR bildirim oranları hala istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Bu nedenle pediatristlerin, aile hekimlerinin ve yardımcı sağlık personelinin farmakovijilans konusundaki farkındalığının artırılması; raporlama alışkanlıklarının teşvik edilmesi, düzenli eğitim programlarının uygulanması ve klinik pratikte farmakovijilansın aktif olarak kullanılması, çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılmasında ve antimikrobiyal direnç sorunlarının önlenmesine de önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: advers ilaç reaksiyonu, akılcı antibiyotik kullanımı, farmakovijilans, pediatri, rasyonel ilaç kullanımı

ABSTRACT

The Role of Pharmacovigilance in Promoting Rational Antibiotic Use in Children

Although antibiotic use is widespread in childhood, inappropriate and unnecessary prescribing not only results in adverse drug reactions (ADRs) and therapeutic failures at the individual level but also accelerates the development of antimicrobial resistance, thereby posing a significant public health challenge. Pharmacovigilance plays a pivotal role in ensuring medication safety in pediatric populations by enabling the early detection of ADRs and preventing the emergence of antimicrobial resistance. Owing to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences, children are at a higher risk of antibiotic-associated ADRs compared to adults. Pharmacovigilance-generated data contribute to the continuous updating of clinical guidelines, supporting rational antibiotic use, and enhancing healthcare professionals' awareness, thereby reducing unwarranted antibiotic prescriptions. Moreover, pharmacovigilance practices facilitate the timely identification of adverse reactions, the ongoing monitoring of antibiotic safety profiles, and the characterization of resistance patterns, ultimately informing evidence-based therapeutic recommendations. In Türkiye, pharmacovigilance activities are coordinated by the Turkish Pharmacovigilance Centre; however, ADR reporting rates in pediatric populations remain suboptimal. Therefore, improving healthcare professionals' awareness,

İletişim adresi: Ayça Pınar Nas, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
e-posta: nasayca@gmail.com

Received/Geliş: 28.07.2025 Accepted/Kabul: 12.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Nas AP, Tapısız A. Çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımında farmakovijilansın önemi. ANKEM Derg. 2025;39(2):83-93.

particularly among pediatricians and family physicians, fostering routine ADR reporting, integrating regular training programs, and promoting the active incorporation of pharmacovigilance into clinical practice are essential strategies to advance rational antibiotic use in children and mitigate the growing threat of antimicrobial resistance.

Keywords: Adverse drug reactions, antimicrobial drugs, pharmacovigilance, paediatrics, rational antibiotic use

GİRİŞ

Çocukluk çağında antibiyotikler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturmakta olup, gelişmekte olan immün sistem ve yüksek enfeksiyon insidansı nedeniyle pediatrik popülasyonda geniş bir kullanım alanına sahiptir⁽²³⁾. Ancak çocukluk çağında antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımı, hem antimikrobiyal direnç gelişimi ve advers ilaç reaksiyonları gibi ciddi sorunlara, hem de tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır^(10,32). DSÖ tarafından hastaların klinik gereksinimlerine en uygun ilacın, uygun dozda, yeterli sürede ve en düşük maliyetle kullanılmadı akılcı antibiyotik kullanımı olarak tanımlanmaktadır⁽³⁹⁾. Bu süreçte farmakovijilans çocuk hastalarda ilaç güvenliğinin sağlanması ve direnç gelişimin önlenmesi açısından kritik bir role sahiptir⁽³⁷⁾. Akılcı antibiyotik kullanımının desteklenmesi ve güvenlik profilinin izlenmesi için etkili bir farmakovijilans sistemi gereklidir. Bu derlemede çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımında farmakovijilansın önemi literatür ışığında tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER VE TANIMLAR

1. Farmakovijilans

Dünyada ve Türkiye’de farmakovijilansın tarihçesi

Dünyada ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin fark edilmesi ile birlikte farmakovijilans alanındaki ilk adımlar atılmıştır. “Talidomid Faciası” olarak bilinen ve 1961 yılında meydana gelen olay, bu sürecin en önemli dönüm noktalarından biridir. Avrupa ülkelerinde gebelikte bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla kullanılan talidomid nedeniyle binlerce bebek fokomeli ile doğmuştur. Bu olayın küresel etkileri advers ilaç reaksiyonları ile ilgili çalışmaların başlamasına zemin hazırlamıştır.

Farmakovijilans çalışmalarının küresel düzeye taşınması sonucunda, 1968 yılında DSÖ tarafından İsveç’in Uppsala kentinde Uppsala İlaç İzleme Merkezi (Uppsala Monitoring Centre-UMC) kurulmuş ve faaliyete başlamıştır. Programa üye ülke sayısı yıllar içerisinde artış göstermiş, Türkiye ise 1987 yılında 28. üye ülke olarak bu programa dahil olmuştur⁽²⁸⁾. Yıllar içinde raporlama oranında belirgin bir artış olmasına rağmen, Türkiye hala diğer ülkelerin ortalamasının altında kalmaktadır⁽⁵⁾.

Türkiye’de farmakovijilans faaliyetleri, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) bünyesinde yer alan TÜFAM tarafından yürütülmektedir. TÜFAM’ın temel sorumlulukları; ilaçların güvenli kullanımını sağlamak amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik şekilde izlenmesi, bu konuda bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili paydaşlarla iletişimin sağlanması ve ilaçların yol açabileceği zararların en aza indirilmesine yönelik gerekli önlemlerin alınmasıdır⁽²⁷⁾. TÜFAM ayrıca uluslararası kuruluşlar ile bilgi paylaşımını gerçekleştirmektedir.

Farmakovijilans tanımı

Farmakovijilans; advers reaksiyonların ve ilaçla ilişkili olası sorunların saptanması, analiz edilmesi, tanımlanması ve engellenmesine yönelik yürütülen faaliyetler bilimsel faaliyetlerin tümünü kapsamaktadır⁽²⁴⁾. DSÖ farmakovijilansın temel hedefinin ilaçların akılcı ve güvenli kullanımını desteklemek olduğunu özellikle belirtmektedir⁽³⁵⁾.

TÜFAM’a göre farmakovijilans; günlük klinik uygulamalarda ilaçların güvenliğiyle ilgili verilerin toplanması, ilaç kullanımında karşılaşılan sorunların izlenmesi, nedenlerinin saptanması, tanımlanması, araştırılması, kayıt altına alınması, kamuoyuna duyurulması ve gerekli önlemlerin alınması süreçlerini kapsamaktadır⁽²⁹⁾.

Farmakovijilans sistemi ile ilişkili tanımlar

Farmakovijilans sistemine ilişkin tanımlamalar, 'İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, Modül I – Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi'nde tanımlandığı şekilde aşağıda özetlenmiştir⁽²⁹⁾:

- **Advers ilaç reaksiyonu (advers etki):** Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevabı ifade eder. Bu tanım sadece ilacın ruhsat şartları içerisinde kullanımı değil; ruhsat dışı kullanım, doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hataları ve mesleki maruziyet de kapsar⁽²⁹⁾.
- **Advers olay (advers deneyim):** Bir ilacın uygulanmasının ardından oluşan istenmeyen bir durum olarak tanımlanır. Nedensel bir ilişkinin bulunması şart değildir, ancak olayın ilaç uygulamasıyla zamansal olarak uyumlu olması beklenir⁽⁸⁾.
- **Beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu:** İlacın kısa ürün bilgileri kapsamında beklenen nitelik, şiddet veya sonlanımla örtüşmeyen advers reaksiyonlardır⁽²⁹⁾.
- **Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR):** Belirli bir zaman diliminde, tek bir hastada bir ilaçla ilişkili olarak gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonun raporlanmasını içeren advers ilaç reaksiyonu bildirimidir. Geçerli bir rapor; kimliği doğrulanabilen en az bir bildirim yapan kişiyi, tanımlanabilir bir hastayı, en az bir şüpheli advers reaksiyonu ve bir şüpheli ilacı içermelidir⁽²⁹⁾.
- **Birincil kaynak:** Şüpheli advers reaksiyon hakkında bilgi alınan ve bildirim yapan kişidir⁽²⁹⁾.
- **Ciddi advers ilaç reaksiyonu:** Ölüm, yaşamı tehdit eden durumlar, hastaneye yatış veya hastanede kalış süresinin uzaması, kalıcı ya da ciddi düzeyde sakatlık veya iş göremezlik ile doğumsal anomali ya da malformasyona yol açan advers reaksiyonlar bu gruba dâhildir. Bir olgunun ciddiyetinin değerlendirilmesinde, advers reaksiyonun ortaya çıktığı dönemdeki klinik özellikler ve sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁹⁾.
- **Doz aşımı:** Her bir uygulamada ya da toplam kümülatif dozda, ilacın onaylanmış kısa ürün bilgileri kapsamında önerilen maksimum dozun aşılması durumudur⁽²⁹⁾.
- **Farmakovijilans irtibat noktası:** Çalıştığı sağlık kurumunda advers ilaç reaksiyonlarının raporlanmasını koordine eden, farmakovijilans verilerinin toplanmasından sorumlu olan ve gerektiğinde eğitim ile bilgilendirme faaliyetlerini organize eden yetkili kişi ya da birimdir⁽⁸⁾.
- **İlaç Suistimali:** İlaçların kasıtlı olarak sürekli veya aralıklı şekilde aşırı kullanılması ve bu duruma zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik etmesidir⁽²⁹⁾.
- **Kötüye kullanım:** İlacın onaylı ürün bilgilerine aykırı olarak kasıtlı ve uygunsuz bir şekilde kullanılmasıdır⁽²⁹⁾.
- **Mesleki maruziyet:** İlacın, mesleki ya da mesleki olmayan herhangi bir iş veya görev nedeniyle bireyin maruziyetine yol açtığı durumu ifade eder⁽²⁹⁾.
- **Nedensellik:** Advers reaksiyon, advers olay ile şüpheli bir ilaç arasında makul düzeyde bir nedensellik olasılığının varlığını ifade eder. Advers olaydan farklı olarak, advers reaksiyon, ilacın söz konusu duruma neden olmuş olabileceğine dair bir nedensellik şüphesinin bulunmasıyla tanımlanır. TÜFAM bildirim kriterlerine göre ise, bir olay spontan şekilde raporlanmışsa, nedensellik bilinmiyor ya da belirtilmemiş olsa dahi advers reaksiyon olarak değerlendirilir.
- **Risk:** İlacın kalitesi, güvenliliği veya etkililiğiyle ilişkili; hastanın sağlığını, halk sağlığını veya çevreyi tehdit eden her türlü riski ifade eder⁽²⁹⁾.
- **Spontan bildirim:** Rutin ilaç kullanımı sırasında gelişen şüpheli advers reaksiyonun, sağlık çalışanı tarafından ruhsat sahibine veya kuruma herhangi bir talep olmadan bildirilmesidir⁽²⁹⁾.
- **Sinyal:** Gözlemler ve deneyler de dâhil olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilen ve bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında yeni bir nedensellik ilişkisi olasılığını ya da bilinen bir ilişkinin farklı bir boyut kazandığını düşündüren, doğrulama gerektiren bilgilerdir. Bir olayın 'sinyal' olarak değerlendirilmesi, olayın ciddiyetine ve bildirimin niteliğine bağlı olmakla birlikte genellikle birden fazla raporun varlığını gerektirir^(8, 29).
- **Yan etki:** Genellikle advers etki teriminin yerine yanlışlıkla kullanılan ve terminolojik karışıklıklara neden olabilen bir ifadedir. Bu nedenle ilaç güvenliği alanında kullanım sıklığı giderek azalmaktadır. Hastada tedavi sürecinde, önerilen tedavi dozlarında, hedef etkiye ilave olarak oluşabilecek amaçlanmamış diğer etkilerdir⁽⁸⁾.

Farmakovijilansın hedefleri

Farmakovijilans, şüphelenilen advers olayların sıklığını ve insidansını belirlemeyi, advers olay ile şüpheli ilaç arasında nedensellik ilişkisini ortaya koymayı ve advers olayın şiddetini değerlendirmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır⁽²⁶⁾. Farmakovijilansın temel hedefleri DSÖ tarafından şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Advers etkiler ile ilaç etkileşimlerinin mümkün olan en erken dönemde saptanması
- Advers etkilerin görülme sıklığının belirlenmesi
- Advers etkilerin altında yatan nedenlerin ve ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması
- Akılcı ilaç kullanımının teşvik edilmesi ve ilaç seçiminde fayda-risk dengesinin optimize edilmesine katkı sağlanması
- İlacın istenmeyen zararlı etkilerinin en aza indirilmesi ve tedaviden elde edilen yararın en üst düzeye çıkarılması
- İlaç kullanımına ilişkin güvenlik sorunlarının tespit edilmesi ve elde edilen verilerin uygun şekilde açıklanması
- Farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının önemi konusunda sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması, düzenli eğitimlerin teşvik edilmesi ve halkla etkin iletişimin sağlanması
- İlaç mevzuatının iyileştirilerek ilaçların güvenli, etkili ve maliyet-etkin bir şekilde kullanımının desteklenmesi.

2. Akılcı İlaç Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre akılcı ilaç kullanımı, hastaların klinik ihtiyaçlarına en uygun ilacın, doğru dozda, yeterli sürede ve kendileri ile toplum açısından en düşük maliyetle kullanılmasını ifade etmektedir⁽³⁴⁾. Akılcı ilaç kullanımının temel aşamaları; doğru tanının konulması, hastalığın prognozuna uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, en uygun tedavinin tercih edilmesi, tedaviye ilişkin olası risklerin değerlendirilerek en aza indirilmesi ve maliyet etkinlik analizinin yapılmasını kapsamaktadır. Dünya genelinde reçetelerin yarısından fazlası akılcı olmayan şekilde düzenlenmekte ve satılmakta; hastaların yaklaşık yarısı ilaçları doğru kullanmamaktadır⁽³⁸⁾. Bu durum, ilaçların istenmeyen etkilerinin artmasına ve önemli bir halk sağlığı sorunu oluşmasına yol açmaktadır. Uygunsuz ilaç kullanımı, hastaneye yatış oranlarında ve buna bağlı mortalite ile morbiditede belirgin artışlara neden olmaktadır^(13,15).

Akılcı ilaç kullanımının en önemli kriterlerinden biri olan uygunluk ve güvenilirlik, AİR ile yakından ilişkilidir. Hastaya uygun olmayan ilaç seçimi, AİR gelişim riskini artırarak hafif reaksiyonlardan ölümcül sonuçlara kadar uzanabilen geniş bir klinik tabloya yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar hastane başvurularının %3-4'ünün advers ilaç reaksiyonları nedeni ile olduğunu göstermekte^(1,11,22) ve Avrupa'da her yıl yaklaşık 197.000 ölümün AİR'e bağlı olduğu bildirilmektedir⁽⁹⁾. Bu nedenle ilaç seçiminin akılcı ilaç kullanım kriterlerine uygun yapılması, yalnızca tedavinin etkinliği açısından değil, AİR sıklığının azaltılması bakımından da büyük önem taşımaktadır.

Akılcı ilaç kullanımının gereklerine uyulmaması, akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK) olarak tanımlanır ve günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. AOİK'in en yaygın nedenleri arasında; gereksiz çoklu ilaç kullanımı, endikasyon dışı reçeteleme, etkinliği kanıtlanmış ilaçlar yerine maliyeti daha yüksek yeni ilaçların tercih edilmesi, hastaların kendi kendine ilaç kullanması ve fazla ilaç talebinde ısrarcı olmaları yer almaktadır^(3,4). Bu durum; tedavi etkinliğinin azalması, AİR sıklığının artması, antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişimi ve hem birey hem de toplum için artan ekonomik yük gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır.

Antimikrobiyal direnç günümüzde küresel bir sağlık sorunudur ve dünya genelinde yılda yaklaşık 700.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁸⁾. Direncin kontrol altına alınmasında en önemli stratejilerden biri akılcı ilaç kullanımının sağlanmasıdır. Ancak toplumun bu konudaki bilgi eksikliği sürecin yönetimini güçleştirmektedir. Antimikrobiyal direnç gelişimini sınırlandırmak ve akılcı ilaç kullanımını etkili biçimde sürdürebilmek için; hekimler, hemşireler, eczacılar ve diğer sağlık çalışanları gibi sorumluluğu olan paydaşlarla birlikte, toplumun ve hastaların akılcı ilaç kullanımı konusunda bilinçlendirilmesi son derece önemlidir⁽²¹⁾. Almanya'da yapılan prospektif bir çalışmada, çoklu ilaç kullanan iki hasta grubunun dokuz yıl arayla karşılaştırılması sonucunda AİR insidansının belirgin şekilde azaldığı saptanmış ve bu durum, akılcı ilaç kullanımının yaygınlaşması ile hekimlerin AİR konusundaki farkındalığının artmasına bağlanmıştır⁽¹⁹⁾.

Antimikrobiyal ilaçların uygunsuz kullanımının yalnızca bireysel düzeyde değil, toplumsal ölçekte de ciddi etkiler doğurduğu göz ardı edilmemelidir. Akılcı ilaç kullanımının benimsenmesi ve yaygınlaştırılması sayesinde,

özellikle antimikrobiyal direnç gelişimi önemli ölçüde azaltılabilir ve bu halk sağlığı sorununun önüne geçilebilir.

3. Advers ilaç Reaksiyonları

DSÖ advers ilaç reaksiyonunu; hastalıktan korunma, bir hastalığın tanısı ya da tedavisi veya fizyolojik bir fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi ya da değiştirilmesi amacıyla, kabul edilen terapötik dozlarda kullanılan bir beşeri tıbbi ürünün yol açtığı zararlı ve istenmeyen etki olarak tanımlamaktadır. AİR; ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmamış bir yanıt şeklinde kabul edilmekte olup, yanıt terimi ilaca ve advers olaya ilişkin en az bir nedensellik olasılığını ifade etmektedir⁽⁷⁾.

Advers ilaç reaksiyonu sınıflandırması

AİR görülme sıklığı, ciddiyeti ve tipi açısından farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır⁽³⁶⁾. Görülme sıklığına göre sınıflandırma Tablo 1’de özetlenmiştir:

Tablo 1. Advers ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığına göre sınıflandırılması.

Reaksiyon sınıf adı	Görülme sıklığı
Çok yaygın	≥ %10
Yaygın	%1 - %10
Yaygın olmayan	%0,1 - %1
Seyrek	%0,01 - %0,1
Çok seyrek	< %0,01

Tiplerine göre AİR’ler 7 ana grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 2)^(7,36).

- *Tip A (Augmented/ Artırılmış):* Bu tip reaksiyonlar, normal dozlarda kullanılan bir ilacın farmakolojik etkisinin artışı şeklinde değerlendirilebilir. Genellikle doza bağımlı olarak gelişen ve öngörülebilir nitelikteki bu advers reaksiyonlar, advers etkilerin yaklaşık %80’ini oluşturmakta ve mortalite oranı genellikle düşüktür. İlaç dozunun ayarlanması ya da eşlik eden tedavilerin yeniden değerlendirilmesi ile yönetilebilir. Varfarine bağlı gelişen kanama, opioid kullanımına bağlı solunum depresyonu ya da digoksin toksisitesi bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- *Tip B (Bizarre/Beklenmeyen):* Farmakolojik olarak öngörülemeyen ve doza bağımlı olmayan reaksiyonlardır. Düşük dozlarda bile ortaya çıkabildiğinden ciddi seyredebilir ve genellikle tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Penisilin kullanımı sonrası gelişen anafilaksi ya da klozapin ile ilişkili agranülositoz bu gruba örnek gösterilebilir.
- *Tip C (Chronic/Kronik):* Doz ve zaman ilişkili, genellikle uzun süreli kullanım sonrası ortaya çıkan kümülatif advers etkiler bu grupta yer alır. Bu tip reaksiyonların ilaçla ilişkilendirilmeleri zordur ve genellikle istatistiksel analiz gerektirir. Bu nedenle “istatistiksel reaksiyonlar” adı da verilir. Uzun süre tolbutamid kullanan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranındaki artış, bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- *Tip D (Delayed/Gecikmiş):* İlacın kesilmesinden veya kullanımından belirli bir süre sonra ortaya çıkan, genellikle doza bağımlı advers etkilerdir. Gecikmiş tip reaksiyonlar olduklarından tespit edilmesi zordur. Nöroleptik ilaçların uzun süreli kullanımı sonrası gelişen tardiv diskinezi, bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- *Tip E (End of use/Kesim ilişkili):* İlacın ani kesilmesine bağlı olarak gelişir. Genellikle ilaç dozu kademeli olarak azaltılarak önlenir. Opioid yoksunluk sendromu ve beta blokör kesilmesine bağlı miyokardiyal iskemi bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- *Tip F (Failure/Başarısızlık):* Tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir ve genellikle doza bağımlı ya da ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilir. Bu durumda dozun artırılması veya eşlik eden tedavilerin yeniden düzenlenmesi gerekebilir. Oral kontraseptif dozunun spesifik enzim indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında yetersiz kalması ve buna bağlı kontraseptif etkinliğin azalması bu gruba örnek olarak gösterilebilir.
- *Tip G (Genetic/Genetik):* Genetik kökenli advers etkileri kapsamaktadır.

Tablo 2. Advers ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması⁽⁷⁾.

Tipi	Özellikleri	Örnekler	Yönetim
Tip A: Doz bağımlı	• Yaygındır • Düşük mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkilidir • Öngörülebilir	• Digoksin toksisitesi • SSRI'lara bağlı serotonin sendromu • Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkileri	• Dozu azaltılmalı veya kesilmeli • Eşlik eden tedavilerin etkilerini göz önünde bulundurulmalı
Tip B: Doz bağımsız	• Nadirdir • Yüksek mortalite • İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili değildir • Öngörülemez	• Penisilin hipersensitivitesi • Akut porfiri • Malign hipertermi	• Tekrar kullanımından kaçınılmalı
Tip C: Doz bağımlı ve zaman ilişkili	• Nadirdir • Kümülatif doz ile ilişkilidir	• Kortikosteroidler tarafından hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanması	• Dozu azaltılmalı veya kesilmeli; çekilme semptomları uzayabilir
Tip D: Zaman ilişkili	• Nadirdir • Genellikle doz bağımlıdır • İlacın kullanımından sonra belirginleşir	• Teratojenler (dietilstilbestrol ile vajinal adenokarsinom) • Nöroleptiklere bağlı tardiv diskinezi	• Genellikle inatçıdır
Tip E: Çekilme	• Nadirdir • İlacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar	• Opiyatların çekilme sendromu • Beta blokör çekilmesine bağlı miyokardiyal iskemi	• Tekrar başlayıp, doz ayarı yaparak yavaşça azaltılmalı
Tip F: Beklenmedik tedavi başarısızlığı	• Yaygındır • Doz bağımlıdır • Genellikle ilaç etkileşimlerinden kaynaklanır	• Spesifik enzim indükleyicileriyle birlikte kullanıldığında oral kontraseptif dozunun yetersiz kalması	• Doz artışı düşünülmeli • Eşlik eden tedavilerin etkileri düşünülmeli

SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Advers ilaç reaksiyonları ciddiyetine göre şu şekilde sınıflandırılır⁽³⁶⁾:

- **Minör AİR:** Herhangi bir tedavi ya da antidot gerektirmeyen ve hastanede kalış süresini uzatmayan advers reaksiyonlardır.
- **Orta AİR:** İlaç tedavisinde değişiklik ya da özel bir tedavi gerektiren veya hastanede yatışı en az bir gün uzatan advers reaksiyonlardır.
- **Ciddi AİR:** Yaşamı tehdit eden, geri dönüşsüz ya da kalıcı hasarlara yol açabilen advers reaksiyonlardır.
- **Ölümcül AİR:** Doğrudan ya da dolaylı olarak hastanın ölümüne neden olan advers reaksiyonlardır.

Advers olayların değerlendirilmesi ve nedensellik kavramı

Hastanede yatarak izlenen bir hastanın tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek her türlü amaçlanmayan ve zararlı advers olayların değerlendirilmesinde, hastanın mevcut kullandığı uzun süreli ilaçlar, bitkisel ürünler ve yeni başlanan ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır. AİR'lerin doğru şekilde tespit edilmesi, yalnızca hastanın güvenliğinin sağlanması açısından değil, tedavinin etkinliğinin sürdürülebilmesi için de büyük önem taşımaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları çoğunlukla bir şüphe düzeyinde değerlendirilir; bu nedenle ortaya çıkan her advers olay için kesin olarak “ilaçla ilişkilidir” ya da “ilaçla ilgisi yoktur” şeklinde net bir yargıya varmak çoğu zaman mümkün değildir ve bu yaklaşım metodolojik olarak da doğru değildir. Bir istenmeyen olay ile şüpheli ilacın ilişkisini her zaman kesin olarak kanıtlamak mümkün olmasa da, olası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla nedensellik değerlendirmesi yapılması önerilmektedir⁽²⁶⁾. Bu amaçla literatürde farklı yöntemler geliştirilmiş olup, en yaygın kullanılanlar arasında Naranjo Olasılık Ölçeği ve DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği yer almaktadır^(2,6).

Literatürdeki nedensellik değerlendirme yöntemlerinin her birinde kendine özgü avantaj ve sınırlılıklar bulunmaktadır. Standart AİR değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesindeki temel amaç, advers reaksiyonlar ile şüpheli ilaçlar arasındaki ilişkiyi güvenilir, tekrarlanabilir ve bilimsel olarak onaylanmış yöntemlerle ortaya koymaktır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler arasında Naranjo Olasılık Ölçeği⁽¹⁷⁾, DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği⁽³¹⁾, Austin Bradford-Hill Kriterleri⁽²⁰⁾, Bayes teoremine dayanan nedensellik sınıflaması-Bayes Advers Reaksiyonlar Tanı Aracı (BARDI)⁽¹⁶⁾ yer almaktadır. Literatürde tüm dünyada standart olarak kabul edilen tek bir ölçek henüz bulunmamakla birlikte, klinik uygulamalarda ve araştırmalarda en yaygın kullanılan yöntemlerin DSÖ Nedensellik Değerlendirme Ölçeği ile Naranjo Olasılık Ölçeği olduğu bildirilmektedir⁽¹²⁾.

Objektif bir nedensellik değerlendirmesi dört temel ilkedен oluşur⁽²⁵⁾:

- *Zamansal uygunluğun değerlendirilmesi*: İlaç kullanımı ile advers reaksiyonun ortaya çıkışı arasında geçen sürenin anlamlı olup olmadığının incelenmesi.
- *Sataşmayı-Karşılaşmayı kaldırma (Dechallenge)*: Advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilacın kesilmesiyle reaksiyonun ortadan kalkıp kalkmadığının değerlendirilmesi.
- *Tekrar sataşma-karşılaşma (Rechallenge)*: Şüpheli ilacın yeniden uygulanması durumunda aynı advers reaksiyonun tekrar ortaya çıkıp çıkmadığının gözlemlenmesi.
- *Karıştırıcı faktörlerin değerlendirilmesi*: Reaksiyonun, hastanın mevcut klinik durumu veya birlikte kullanılan ilaçların bilinen özellikleri ile makul şekilde açıklanıp açıklanamayacağının araştırılması.

Dünya sağlık örgütü nedensellik sınıflaması

DSÖ tarafından önerilen nedensellik kategorileri, literatürde en yaygın kabul gören sınıflamalardan biridir ve UMC tarafından uluslararası ilaç izleme programına katılan ülkeler için geliştirilmiştir. İlaça bağlı advers olayların değerlendirilmesinde kullanılan nedensellik kriterleri Tablo 3’te sunulmuştur^(14,31).

Tablo 3. DSÖ-UMC nedensellik kategorileri⁽³¹⁾.

Sınıflandırma	Kriterler
Kesin (Certain)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında mantıklı/ geçerli zamansal ilişki vardır • Başka hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamaz • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile mantıklı klinik yanıt alınır • Olay farmakolojik veya fenomenolojik olarak kesin kanıtlanmıştır • Gerekirse tekrar maruziyet (sataşma/ rechallenge) ile aynı bulguların ortaya çıkıp çıkmayacağı konusunda tekrar değerlendirilir
Olası/olabilir (Probable/Likely)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Hastalığa veya diğer ilaçlara bağlanabilmesi olası değildir • İlacın çekilmesi/kesilmesi ile makul klinik yanıt alınır • Tekrar sataşma (rechallenge) gerekli değildir
Mümkün/olanaklı (Possible)	• Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormallliği ile ilaç alımı arasında açıklanabilir/kabul edilebilir bir zaman ilişkisi vardır • Başka hastalık ve diğer ilaçlar ile açıklanabilir • İlacın kesilmesi ile beklenen düzelmeye ilgili bilgi yetersiz veya belirsizdir

Olasılık dışı (Unlikely)	- Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasındaki zamanın uygunsuz/ uyumsuzdur (ancak imkânsız değil) - Başka hastalık veya diğer ilaçlar ile mantıklı/makul olarak açıklanabilir
Koşullu/ sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)	- Beklenmeyen olay veya laboratuvar testi anormalliği vardır - Ancak uygun değerlendirme için daha fazla veri veya muayene bulgusu gereklidir
Değerlendirilemez/ sınıflandırılmaz (Unassessable / Unclassifiable)	- Advers reaksiyona işaret eden bildirim vardır - Ancak yetersiz bilgi, verilerin desteklenemez veya doğrulanamaz olması nedeni ile değerlendirilemez

Uppsala ilaç izleme merkezi

Uppsala ilaç İzleme Merkezi, 1978 yılında İsveç'in Uppsala kentinde kurulmuş, bağımsız, kâr amacı gütmeyen ve uluslararası düzeyde hizmet veren bir bilimsel araştırma merkezidir. DSÖ'nün Uluslararası İlaç İzleme Programı için resmi işbirliği merkezi (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) olarak görev yapmakta ve farmakovijilans biliminin uygulanması yoluyla ilaçların risk ve faydalarını değerlendirerek daha güvenli ilaç kullanımını teşvik etmeyi amaçlamaktadır⁽³⁰⁾. Bu program, ilaçların olumsuz etkilerine ilişkin verileri uluslararası birçok kaynaktan toplayarak, ilaçlara bağlı potansiyel risklerin gözden kaçırılmamasını sağlamaktadır. DSÖ'nün küresel farmakovijilans ağının teknik ve bilimsel faaliyetlerini yürüten merkez, ilaç güvenliğini izleyen ulusal sistemlerin geliştirilmesi ve güçlendirilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Günümüzde pek çok ülkede ilaçların güvenliği ve kullanımının izlenmesine yönelik etkin ve iyi yapılandırılmış sistemler mevcuttur. UMC bu ulusal merkezler için standart raporlama sistemleri ve ortak bir veri tabanı oluşturmuş, ülkeler arası hızlı bilgi paylaşımını ve sinyal tespitini destekleyerek farmakovijilansın küresel ölçekte yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur. 2020 yılı itibarı ile 136 ülke UMC'ye tam üye olarak katılmıştır. Türkiye ise bu programa 1987 yılında 28. üye ülke olarak dahil olmuştur⁽³³⁾.

Türkiye'de mevcut sistem ve AİR bildirimi

Türkiye'de advers olayların toplanması, analiz edilmesi ve değerlendirilmesine yönelik ulusal farmakovijilans faaliyetleri TÜFAM tarafından yürütülmektedir. Advers reaksiyon bildirimi yapılması için ilacın reaksiyona neden olduğunun kesin olarak kanıtlanması gerekmez; şüphelenilmesi bildirim için yeterlidir. Ciddi advers reaksiyonlar, pediatrik ve geriatrik hasta grubunda ortaya çıkan reaksiyonlar, gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımına bağlı gelişen advers reaksiyonlar, ek izleme gerektiren (ters siyah üçgen simgesi taşıyan) ilaçlarla ilişkili reaksiyonlar ve ürün prospektüsünde yer almayan reaksiyonlar özellikle raporlanmalıdır (Şekil 1)⁽²⁷⁾.



Şekil 1. TÜFAM bildirim şeması.

Advers ilaç reaksiyonlarının bildirim TUFAM Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Formu kullanılarak yapılmaktadır. Bildirim yalnızca sağlık profesyonelleri ve ruhsat sahipleri tarafından değil, aynı zamanda hastalar tarafından da gerçekleştirilebilmektedir. TUFAM'a ulaşan bildirimlerde eksiklik ya da ek bilgi gereksinimi söz konusu olduğunda, bildirim yapan kişi ile iletişime geçilerek eksikliklerin tamamlanması sağlanır. Bildirim sonrasında TUFAM tarafından, advers ilaç reaksiyonu ile bildirilen ilaç arasındaki nedensellik değerlendirilir. Bu aşamada incelenen advers reaksiyonun daha önce raporlanıp raporlanmadığı ve ilacın kısa ürün bilgisi (KÜB) içerisinde yer alıp almadığı kontrol edilir. KÜB'de bulunmayan advers reaksiyonlar açısından, TUFAM ve DSÖ-UMC veri tabanları ile diğer uluslararası bilgi kaynakları taranarak benzer olguların varlığı değerlendirilir.

Advers reaksiyonla ilgili nedensellik değerlendirmesinin ardından, ilaca bağlı olduğu düşünülen reaksiyon TUFAM veri tabanına kaydedilir ve sinyal analizi yapılmak üzere DSÖ-UMC veri tabanına iletilir⁽²⁷⁾. Elde edilen sinyaller doğrultusunda yarar-risk analizi gerçekleştirilerek; doz değişikliği, uygulama yolunun değiştirilmesi, KÜB'e uyarı eklenmesi, ilacın ruhsatının yeniden değerlendirilmesi, hatta ruhsatın iptali veya ilacın piyasadan toplatılması gibi önlemler alınabilmektedir.

SONUÇ

Çocuklarda akılcı antibiyotik kullanımı, yalnızca doğru tanı ve uygun tedavi seçimi ile değil, etkin, sürdürülebilir ve yaygın farmakovijilans uygulamaları ile desteklendiğinde anlamlı şekilde başarıya ulaşabilir. Farmakovijilans; advers reaksiyonların erken saptanması, pediatrik güvenlik profilinin oluşturulması ve antimikrobiyal direnç gelişiminin önlenmesinde temel bir bileşen olarak öne çıkmaktadır. Ancak Türkiye'de pediatrik popülasyonda farmakovijilans raporlama oranları halen istenilen düzeye ulaşmamıştır. Bu nedenle pediatriklerin, aile hekimlerinin ve diğer sağlık çalışanlarının farmakovijilans konusundaki farkındalıklarının artırılması, raporlama kültürünün güçlendirilmesi ve düzenli eğitim programlarının uygulanması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca düzenli eğitimler, raporlama süreçlerinin kolaylaştırılması ve teşvik edici politikaların hayata geçirilmesi, yalnızca pediatrik ilaç güvenliğini değil, aynı zamanda gelecekteki antimikrobiyal direnç tehdidinin azaltılmasını da sağlayacaktır. Bu nedenle farmakovijilansın pediatrik pratiğe entegrasyonu, çocuk sağlığını korumanın ve antimikrobiyal direncin önlenmesinin temel basamaklarından biri olarak görülmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171-82. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/BF03262002\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/BF03262002])
2. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
3. Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(3):211-6. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/s00228-004-0749-9\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/s00228-004-0749-9])
4. Ambwani S, Mathur A. Chapter—2 Rational Drug Use. *Health Adm.* 2006;19(1):5-7.
5. Aydıncarhaliloğlu ND, Aykaç E, Atalan Ö, Demir N, Hayran M. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by consumers in comparison with healthcare professionals in Turkey from 2014 to 2016. *Pharm Med.* 2018;32(5):353-64. [http://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/s40290-018-0244-8\]](http://doi.org/[https://doi.org/10.1007/s40290-018-0244-8])

6. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *Int J Risk Saf Med.* 2012;24(1):41-54. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.3233/JRS-2012-0552\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.3233/JRS-2012-0552])
7. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-9. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9])
8. Farmakovijilans Derneği. Tanımlar Sözlüğü [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <http://www.farmakovijilansdernegi.org/icerik.php?id=108>
9. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;6:91. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.2147/IPRP.S105881\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.2147/IPRP.S105881])
10. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(3):167-75. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70027-X\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70027-X])
11. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):5. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7])
12. Kumar AP, Bhoopathi D, Sunkara H, Chalasani SH. An Overview of Various Scales Used in Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2020;12(5):1-5. [http://doi.org/\[http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i5.37209.\]](http://doi.org/[http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i5.37209.])
13. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Bégaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(6):458-62. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1067/mcp.2001.116145\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1067/mcp.2001.116145])
14. Meyboom R, Royer R. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1992;1(2):87-97. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1002/pds.2630010207\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1002/pds.2630010207])
15. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm BE, Wahlin A, et al. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(1):65-72. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1002/pds.667\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1002/pds.667])
16. Nahler G. Bayesian adverse reaction diagnostic instrument (BARDI). *Dictionary of Pharmaceutical Medicine: Springer;* 2009. p.13-4. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_109\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_109])
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1038/clpt.1981.154\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1038/clpt.1981.154])
18. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance. (2019).
19. Oehme A-K, Rashed AN, Hefele B, Wong IC, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012;7(9):e44349. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349])
20. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2002;25(6):467-71. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012])
21. Slama TG, Amin A, Brunton SA, et al. A clinician's guide to the appropriate and accurate use of antibiotics: the Council for Appropriate and Rational Antibiotic Therapy (CARAT) criteria. *Am J Med.* 2005;118(S7A):1S-6S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.007>.
22. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):125. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1186/1472-6963-14-125\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1186/1472-6963-14-125])
23. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ.* 2008;337:a2245. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1136/bmj.a2245\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1136/bmj.a2245])
24. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):556-62. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1007/s11096-008-9209-4\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1007/s11096-008-9209-4])

25. Turner WM. The Food and Drug Administration algorithm: special workshop—regulatory. *Drug Inf J*. 1984;18(3-4):259-66. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1177/009286158401800311\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1177/009286158401800311])
26. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi. Farmakovijilansın Önemi. Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi; (2007).
27. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Advers ilaç reaksiyonları hakkında genel bilgiler [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>
28. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik Resmi Gazete No: 28973 2014 [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm>
29. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül I – Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi 2014 [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>
30. Uppsala Monitoring Centre. What is UMC? [Erişim tarihi: 20.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>
31. Uppsala Monitoring Centre. WHO causality assessment [Erişim tarihi: 20.07.2025]. Erişim adresi: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
32. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):e242-53. [http://doi.org/\[http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318286c612\]](http://doi.org/[http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318286c612])
33. World Health Organization. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring [Erişim tarihi: 10.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/who-programme-members/>
34. World Health Organization. Rational use; a major global problem Geneva: WHO; [Erişim tarihi: 24.07.2025]. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/medicines-selection-ip-and-affordability/medicines-policy/rational-use>
35. World Health Organization. Conference of experts on the rational use of drugs;1985 Nov 25-29. Nairobi, Kenya: WHO; (1985).
36. World Health Organization. International monitoring of adverse reactions to drugs adverse reaction terminology. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; (1989).
37. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; (2002).
38. World Health Organization. Antimicrobial resistance: a threat to global health security. rational use of medicines by prescribers and patients. Geneva: WHO; (2005).
39. World Health Organization. The pursuit of responsible use of medicines: Sharing and learning from country experiences. Geneva: WHO; (2012).