T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İLAÇ KULLANIMLARI

UZMANLIK TEZİ
Dr. NERMİN HACİYEVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ESRA ERAY ÖNAL

ANKARA
EKİM 2014

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bana sonsuz emeği geçen tez danışmanım sevgili hocam sayın Prof. Dr. Esra Önal'a,

İyi bir eğitim almamda katkısı olan her daim bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Aynur Oğuza,

Çok değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime büyük katkıları olan tüm saygı değer hocalarıma,

Her konuda bana destek ve yardımcı olan sevgili aileme ve değerli çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Nermin HACİYEVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR DİZİNİ v

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Neonatal Farmakoloji 3

2.1.1. Neonatal Farmakokinetik 3

2.1.1.1. Emilim 4

2.1.1.2. Dağılım 7

2.1.1.3. Metabolizma 9

2.1.1.4. Eliminasyon 12

2.1.2. Farmokodinamik Evre 14

2.2. İlaç Kullanımları 15

2.3. İlaçların Etiketlenmesi 16

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 21

3.1. İstatistik 22

4. BULGULAR 23

4.1. İlaçlar ve Reçeteler 25

5. TARTIŞMA 41

6. SONUÇ 49

7. ÖZET 52

8. SUMMARY 54

9. KAYNAKLAR 56

10. ÖZGEÇMİŞ 66

KISALTMALAR

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri
FDA **:** Food and Drug Administration
GFH **:** Glomerülar filtrasyon hızı
GÜTF **:** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
SSS **:** Santral Sinir Sistemi
UDP-GT **:** Uridindifosfoglukuroniltransferaz
YYBÜ **:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Yenidoğanlarda ilaç emilimine ilişkin fizyolojik özellikler 6

Tablo 2. Yenidoğanda ilaçların dağılımına ilişkin özellikler 9

Tablo 3. Yenidoğanda ilaçların metabolizmsındaki farklılıklar 11

Tablo 4. Hastaların gebelik yaşına göre dağılımı 23

Tablo 5. Hastaların gebelik yaşlarına göre alt grupları 23

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı değerleri (n=455) 24

Tablo 7. Hastaların ilaç kullanma durumları 25

Tablo 8. Gebelik alt gruplarına göre ilaç kullanım oranları 26

Tablo 9. İlaç gruplarına göre kullanım oranları 27

Tablo 10. İlaç gruplarının, değişik gebelik yaş gruplarında kullanım oranları 29

Tablo 11. Gebelik yaş gruplarına göre ilaç çeşitleri 30

Tablo 12. Kullanılan ilaçların ruhsat durumu 31

Tablo 13. Değişik ilaç gruplarının ruhsat durumuna göre ayırımı 32

Tablo 14. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan ilaç çeşitlerinin ruhsat dağılımı 33

Tablo 15. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan tüm ilaçların ruhsat dağılımı 34

Tablo 16. Farklı ilaç gruplarının ruhsat kategorilerine göre dağılımı 36

Tablo 17. İlaçların ruhsat dağılımının gebelik yaş grupuna göre analizi 37

Tablo 18. Gebelik yaşına göre ilaçların ruhsat kategorilerinin dağılımı 38

Tablo 19. İlaçların ruhsat kategorilerinin gebelik alt gruplarına göre dağılımı.....39

Tablo 20. İlaçların ruhsat dağılımının gebelik yaş alt gruplarına göre analizi 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin doğumdan itibaren yaşa bağlı değişimleri 12

Şekil 2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen bebeklerin ilaç kullanım oranları 25

Şekil 3. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen bebeklerin gebelik alt gruplarına göre dağılımı (n=267) 26

Şekil 4. İlaç gruplarına göre kullanım oranları 28

Şekil 5. İlaç gruplarının, değişik gebelik yaşlarda kullanım oranları 29

Şekil 6. Kullanılan ilaçların ruhsat durumu 31

Şekil 7. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan tüm ilaçların ruhsat dağılımı 35

Şekil 8. Farklı ilaç gruplarının ruhsat kategorilerine göre dağılımı 37

Şekil 9. Gebelik yaşına göre ilaçların ruhsat kategorilerinin dağılımı 38

Şekil 10. İlaçların gebelik yaş alt gruplarına göre ruhsat dağılımı 40

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hayatın ilk birkaç yılı hızlı büyüme ve gelişim dönemidir. Özellikle, yenidoğan dönemi boyunca büyüme çok hızla ilerler. İlk 6 haftada vücut kitlesi 2 katına ulaşır ve 4. ayın sonunda doğumdaki ağırlığın 3 katı kadar olur. Yaşamın başka hiçbir döneminde bu kadar hızlı büyüme ve matürasyon gözlenmez.

Organ immatüritesi, doğum sonrası yaşama uyumdaki zorluluklar ve gecikmeler ile erken doğum gibi durumlarda yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı oluşabilmektedir. Yenidoğan bebekler yoğun bakımda yatış süresince aldıkları çoklu sayıda ve farklı çeşitte ilaçların yan etkilerine maruz kalma riski taşımaktadırlar.

Gelişimsel karakteristikleri ve spesifik hastalıkları nedeniyle, ilaç etkinliği, dağılımı ve dolayısıyla ilaçların güvenliği bu hasta grubunda oldukça farklıdır. Prematüre ve hasta yenidoğanlarda uzun yıllardır ciddi ilaç kullanımı mevcuttur, ancak çok az ilacın çok merkezli randomize klinik çalışması vardır. Aynı zamanda ilaçların değişik gebelik ve kronolojik yaşlardaki farmakolojisi ile ilgili bilgiler de yetersizdir. Kısa ve uzun dönem potansiyel yan etkileri büyük oranda bilinmemekle beraber faydaları da sıklıkla kanıtlanmamıştır (1). Yenidoğanlarda ilaç çalışması yapmak zor olduğundan kullanılan ilaçların bir bölümü, tüm dünyada ve ülkemizde etiket dışı - ‘’Off-label’’(üzerinde yazan endikasyonun dışında kullanım) olarak kullanılmaktadır. Etiketlenmenin dışında immatür organ fonksiyonları, çeşitli hastalıklar, polifarmasi ve ilaç yan etkilerinin bilinmemesi bu yaş grubunda farmakoterapinin prognozunu kısıtlamaktadır (2, 4). Bu ciddi

durum çoğu zaman yenidoğanların bakımı ile ilgilenen hekimler tarafından bilinmemekte veya göz ardı edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) yatan hastalarda ilaç kullanımının belirlenmesi, kullanılan ilaçların endikasyon, doz, veriliş yolu gibi değişik açılardan etiket dışı olup olmadığının saptanması ve ünitenin ilaç kullanımları açısından mevcut durumunun ortaya konmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Neonatal Farmakoloji

Farmakodinamik değişiklikler, fizyolojik farklılıklar ve patolojik olaylar yenidoğanda ilaç seçimi sırasında dikkat edilmesi gereken faktörlerdir (5).

Çocuklar erişkinlerin küçültülmüş modelleri değildir. Düzeltilmiş erişkin ilaç dozları çocuklarda ciddi olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır. Bu yaş grubunda ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini anlamak en uygun ilaç tedavisi için çok önemlidir.

2.1.1. Neonatal Farmakokinetik

Farmakokinetik, vücut özelliklerinin ilaç üzerinde yarattığı etki olarak tanımlanır. İlaçların farmakokinetik evresi dört dönemden oluşur;

1. Emilim
2. Dağılım
3. Metabolizma
4. Atılım

Farmakokinetik, bu dönemlerde vücudun ilaca olan etkisini kantitatif olarak ve özellikle zaman boyutları içerisinde inceler. Klinik farmakokinetiğin temel amacı, ilaç etkisinin arttırılması ve aynı zamanda toksisitesinin azaltılmasıdır.

2.1.1.1. Emilim

İlacın etkisinin oluşabilmesi için etki yerine ulaşması ve orada belirli bir yoğunlukta bulunması gerekir (3). Emilimi etkileyen faktörler arasında ilaca ilişkin özellikler ve vücudun fizyolojik özellikleri yer almaktadır.

İlacın etkin maddesinin fiziksel ve kimyasal özellikleri emilimi olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir. Etkin maddenin yağ/su dağılım katsayısının yüksek, molekülünün küçük olması emilimi olumlu yönde etkiler. Zayıf elektrolit yapısındakı etkin maddelerin emilimi, emilim ortamındaki iyonizasyon durumları ile ilişkilidir. İlaçların farmakolojik özellikleri de emilimi etkilemektedir. Örneğin; oral antikolinerjik ilaçlar mide boşalmasını geciktirerek, vazokonstriktor ilaçlar ise enjeksiyon yerinde kan akımını azaltarak emilimi yavaşlatırlar (3).

Yenidoğanın fizyolojik özellikleri, ilaçların emiliminde bazı farklılıklara yol açabilir (Tablo 1). İlaç emiliminde ilk mekanizma, iyonize moleküllerin lipofilik membranlardan pasif difüzyonudur (5). Bu nedenle ağız yolu ile alınan ilacın emiliminde ortamın pH'sı çok önemlidir. Doğumda mide sıvısının pH'sı amniyon sıvısı nedeniyle 6-8 arasındadır. Ancak, yaşamın ilk birkaç saati içinde mide pH'sı 1-3'e düşer, ardından 24 saat içinde tekrar nötrale döner. Prematürelerde, ilk birkaç saat içindeki bu düşme gözlenmez (6). Mide asidi arttığı zaman zayıf asidik ilaçlar zayıf bazik ilaçlardan daha yavaş bir şekilde emilirler. Asetaminofen gibi zayıf asidik ilaçların biyoyararlanımının büyük yaş grubundaki çocuklara kıyasla daha az olduğu saptanmıştır (7). Zayıf alkaliler için tersi durum geçerlidir. Örneğin; zayıf bazik ilaç olan ampisilinin yenidoğanda emilimi daha fazladır (8). Yenidoğanda mide boşalma süresi erişkine göre daha

uzun olup yaşamın 6-8. aylarında erişkin düzeyine ulaşır. Prematürelerde mide boşalması daha yavaştır. Sık görülen sorunlardan biri olan gastroözofageal reflü mide boşalmasını geciktirerek ilaç emilimini olumsuz yönde etkiler (3). Gastrik boşalma yavaş olduğu zaman ilacın emiliminin gerçekleştiği ince bağırsağa geçişi gecikmiş olur. Dolayısıyla, ilaç kandaki pik plazma konsantrasyonuna ulaşamaz (9).

Yenidoğanın beslenme biçimi ve bazı hastalıkları da mide boşalma hızını etkileyebilir. Örneğin; uzun zincirli yağ asitleri ve yoğun kalori içeren beslenme ürünleri gastrik boşalmayı yavaşlatırken, anne sütü ve düşük kalorili beslenme midenin hızlı boşalmasına neden olur. İlaç emilimini olumsuz etkileyen diğer faktörler arasında bağırsak florasının tam olgunlaşmaması, safra asitlerinin yetersizliği, pankreatik enzim aktivitesinin düşük olması yer almaktadır. Bu nedenle, emilim için çözünmesi ve intralüminal hidrolizasonu gereken ilaçların biyoyararlanımları nispeten azalmıştır. Artan yaşla beraber pankreas ve safra fonksiyonları da hızla gelişmektedir (10).

Yenidoğanlarda ilaçların oral kullanımının yanısıra kas içi ve damar içi uygulamalar da vardır. Kas içi yoldan ilaç emilimi, kas kan akımının düşük olmasından, kas kitlesinin daha yüksek su yoğunluğu içermesinden ve kas kontraksiyonunun yetersizliğinden dolayı bu yaş grubunda düzensiz ve yetersizdir. Prematüre bebeklerde özellikle kas kitlesi az olduğundan kas içi ilaç uygulanması uygun değildir (3, 11).

İlaç kullanımında alternatif yollardan biri de rektal kullanımdır. Özellikle kusma, konvülsiyon gibi durumlarda bu yol tercih edilebilir. İlacın şekli ve

rektum içinde kalış zamanı emilimi etkileyecektir. Aynı zamanda rektumun kan dolaşımının bilinmesi bu açıdan önemlidir. Alt rektum venleri inferior vena cava ile sistemik dolaşıma açıldığı için buradan verilen ilaçlar karaciğere uğramadan dolaşıma geçerler. Üst rektum venlerinin direkt portal ven ve karaciğere açılması nedeniyle ilaçlar öncelikle karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrarlar (3).

Cilt tabakasının özelliklerinden dolayı topikal ilaç uygulamaları da bu yaş grubunda erişkinlerden farklıdır. Derinin stratum korneum tabakasının ince, geçirgenliğinin fazla, epidermis hidrasyonunun daha iyi olması nedeniyle yenidoğanlarda ciltten ilaçların emilimi daha fazladır (12, 13, 14). Bu nedenle alkol, iyot, salisilik asit, neomisin, steroidler gibi bazı ilaçların yerel kullanımı sistemik intoksikasyonlara sebep olabilir (3).

Tablo 1. Yenidoğanlarda ilaç emilimine ilişkin fizyolojik özellikler (3).

Gastrik boşalma süresi	Kısa, düzensiz
Gastrik pH	Yüksek
Barsak hareketleri	Az
Emilim yüzeyi	Az
Mukoza kalınlığı	Çok
Barsak florası	Yetersiz kolonizasyon
Safra işlevleri	Tam gelişmemiş
Kas kan akımı	Az
Deri geçirgenliği	Çok
Ağız yolu ile emilim	Düzensiz ve yetersiz
Kas içi emilim	Değişken
Deriden emilim	Fazla
Rektal emilim	Çok etkin

2.1.1.2. Dağılım

Dağılım, bir ilacın sistemik dolaşımdan farklı vücut bölgelerine, dokulara ve hücrelere yer değiştirmesidir. Yenidoğanlarda ilaçların dağılımına etki eden bazı faktörler vardır. Vücudun su, protein, yağ içeriği, plazma proteinlerine ve dokuya bağlanma derecesi, hemodinamik etkenler ilaçların dağılımına etki gösteren faktörler arasındadır (Tablo 2).

Erişkinlerle karşılaştırıldığında, yenidoğanların total vücut sıvısı daha fazla, ekstraselüler/intraselüler sıvı oranı daha yüksektir. Zamanında doğan yenidoğanlarda vücut sıvısı total vücut ağırlığının % 80'ini, prematüre bebekte %85'ini oluştururken, bir yaşında bu oran % 60'a inmektedir. Bu sebeple bazı ilaçların (örneğin; aminoglikozidler ve nöromüsküler blokerler) gerekli plazma ve doku konsantrasyonunun elde edilmesi için erişkinlere oranla kilogram başına daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir (5).

Yenidoğanlarda total vücut yağ oranı total vücut ağırlığının %1'i kadardır. Erişkinlerde bu oran % 20-25 değerine ulaşmaktadır (15,16). Bu nedenle yağda çözünürlüğü fazla olan tiyopental ve propofol gibi ilaçlar, yenidoğanlarda plazmada daha uzun süreli ve daha yüksek konsantrasyonda bulunabilirler (5). İlaçların membranları geçme yeteneği de farklıdır. Suda çözünen ilaçlar yağda çözünenlere oranla hücre membranlarını daha yavaş geçer. Örneğin; yağda çözünürlüğü az olan penisilin beyin kan bariyerini geçemezken, yağda çözünen bir ilaç olan tiyopental çok hızla santral sinir sistemine geçebilir (17).

Plazma total protein içeriği, serum albumin konsantrasyonu, ilaçların plazma proteinlerine bağlanmaları ilaç dağılımını etkileyen faktörlerdendir. Hem

prematürelerde hem de zamanında doğan bebeklerde ilaçların plazma proteinlerine bağlanırlığının düşük olması, plazma total protein içeriğinin düşüklüğüne, albuminin ilaç bağlama kapasitesinin yetersiz olmasına, serbest yağ asitleri ve serbest bilirübin düzeyinin yüksekliğine bağlıdır (3). Yenidoğanlarda albumin ve α-1 asit glikoprotein konsantrasyonu erişkinlerden farklıdır. Serum albumin konsantrasyonu doğumda erişkin albumin değerinin % 75-80'ine yakınken, α-1 asit glikoprotein konsantrasyonu erişkinlerdeki değerin yaklaşık yarısı kadardır (18). Plazma protein miktarının düşük olmasından dolayı bu yaş grubunda proteine bağlanan ilaçların, plazmadaki serbest miktarı yüksektir. Sonuç olarak, ilacın serbest miktarının artması dokulara ilaç dağılımını da artırarak bazı yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (19, 20). Zamanında doğan bebeklerde plazma total protein içeriği yaşamın ortalama 10-12. ayında erişkin düzeyine ulaşırken, prematürelerde bu süreç daha uzundur. İlaçların erişkin düzeyde bağlanma kapasitesine ortalama 2-12. yılda ulaşılır (3).

Yenidoğan bir bebekte, karaciğer ve böbrek hastalıkları, malnütrisyon, travma, asidoz, cerrahi uygulamalar ve bir çok başka sorunun olması, protein sentezinin azalmasına yol açar. Bazen de endojen maddeler plazma proteinlerine bağlanarak ilaçların bu proteinlere bağlanmasını zorlaştırırlar. Örneğin; hiperbilirübinemide ampisilin, penisilin, fenitoin, fenobarbital gibi asidik ilaçların proteine bağlanması azalır. Sonuç olarak, kanda serbest ilaç konsantrasyonu yükselir (21). Sülfonamid gibi bazı ilaçlar da tam tersine, bilirübini albuminle bağlanma bölgesinden ayırarak hiperbilirübinemiye ve kernikterusa neden olabilir (16).

Tablo 2. Yenidoğanda ilaçların dağılımına ilişkin özellikler (3).

Plazma albümini	Düşük
Globülinler	Düşük
Total protein	Düşük
Serbest bilirübin düzeyi	Yüksek
Serbest yağ asitleri düzeyi	Yüksek
Kan pH'sı	<7,4
Yağ dokusu	Azalmış
Hücre dışı sıvı miktarı	Artmış
Plazma proteinlerine bağlanan maternal maddeler	Var
İlacın serbest bölümü	Artmış
Dağılım hacmi	Genellikle artmış
İlacın doku/plazma oranı	Yüksek

2.1.1.3. Metabolizma

İlaçlar vücuda uygulandığı andan itibaren çeşitli enzimlerin etkisi ile bir takım değişikliklere uğrarlar.

Yenidoğanlarda ilaç metabolizması hepatoselüler transport sisteminin ve metabolik enzim yolaklarının olgunlaşmaması nedeniyle erişkinlerden farklıdır (Tablo 3). İlaçlar gastrointestinal sistem, böbrek, akciğerler ve plasentada metabolize olmasına rağmen karaciğer ilaç metabolizmasının en önemli yeridir. Karaciğerde ilaçlar 2 evrede metabolize olurlar:

Birinci evrede ilaçlar oksidasyon, hidroksilasyon ve redüksiyon reaksiyonları ile değişime uğrarlar. Bu evrede ilaç metabolizmasının en önemli

enzimleri sitokromlar (CYP) olup matürasyonuna göre 3 gruba ayrılmaktadırlar (38).

1. Grup CYP enzimleri (CYP3A7 ve SULT1A3/A4) fetal dönemde yüksek düzeyde bulunmalarına rağmen aktiviteleri 2 yaşa kadar azalarak kaybolur.
2. İkinci grup enzimler (CYP3A5, CYP2C19, SULT1A1) doğum sonrası az miktarda artış gösterir. Sonrasında tüm çocukluk yaşı boyunca giderel daha aktif hale gelir.
3. Üçüncü grup enzimler (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2) gebeliğin 2. ve 3. trimesterinden itibaren aktif olmakla birlikte giderek daha da gelişirler (Şekil 1), (22, 23, 24).

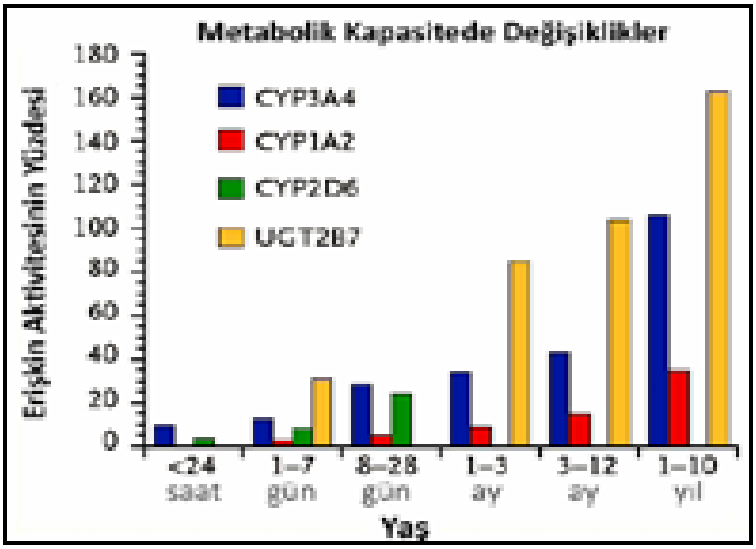
Enzim aktivitelerinde görülen bu özellikler nedeniyle yenidoğanlarda bazı ilaçların biyotransformasyonu erişkinlerden daha farklı olmaktadır. Örneğin; yenidoğanlarda C3P3A4 enzim aktivitesi erişkinlere oranla daha fazla olduğu için karbamazepinin plazmadan temizlenmesi daha hızlı olur. Böyle durumlarda yenidoğanlarda ilacın terapötik konsantrasyonuna ulaşmak için dozun arttırılması gerekmektedir (25, 26). Bunun tersine, kafein ve teofilinin biyotransformasyonundan sorumlu olan C1P1A2 enzimi doğumdan sonra çok düşüktür ve anlamlı aktivite ancak yaşamın 4. ayında görülür. Bu da yenidoğanlarda bu ilaçların yarılanma ömrünün uzun olmasına yol açar (27, 28).

Tablo 3. Yenidoğanda ilaçların metabolizmsındaki farklılıklar (3).

Karaciğer /vücut oranı	Yüksek
Karaciğer mikrozomal enzim aktivitesi	Düşük
Kanda esteraz aktivitesi	Düşük
Karaciğer kan akımı	Az
Metabolizma hızı	Düşük
Konjügasyon reaksiyonları	Yetersiz
Presistemik metabolizma	Düşük
Total klirens	Düşük

İlaç metabolizmasındaki ikinci evre konjugasyon evresi olup, bu evrede glukuronidasyon, sulfasyon, glutatyon reaksiyonları aracılığıyla pek çok endojen ve ekzojen maddenin eliminasyonu gerçekleştirilir. Bu evrede bazı enzimlerin aktivitesinin düşük olması yenidoğanlarda ilaç ve endojen maddelerin metabolizmasında farklılık yaratabilir. Özellikle uridindifosfoglukuroniltransferaz (UDP-GT) enziminin aktivitesinin intraüterin dönemde çok düşük olması bu yaş grubunun büyük kısmında görülen fizyolojik sarılığın da en önemli nedenidir. Aynı zamanda asetamenofenin glukuronidasyonunda yer almakta olan UDP-GT enziminin aktivitesi postnatal yaş arttıkça artış gösterir (29). 1960 yıllarında adı geçen enzimin yenidoğanda aktivitesinin düşük olduğunun bilinmemesi ve bebeklere standart pediatrik doz kloramfenikolün verilmesi ‘gri bebek sendromu’ ismi ile bilinen fatal dolaşım yetmezliği tablosunun gelişmesine neden olmuştur. Prematüre ve zamanında doğan yenidoğanlarda morfinin eliminasyonunda yer alan UGT2B7 enziminin aktivitesi de oldukça düşüktür. Morfinin plazmadan

klirensi postkonsepsiyonel yaşla pozitif korelasyon gösterir ve erişkin düzeylere 6-30. aylarda ulaşır (3). Bu nedenle bebeklerde uygun analjezi sağlanması için morfin dozunun arttırılması gerekmektedir (30).



Şekil 1. İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerin doğumdan itibaren yaşa bağlı değişimleri (15).

2.1.1.4. Eliminasyon

İlaçlar vücuttan farklı yollarla atılır. Özellikleri nedeniyle değişmeden ve ya metabolitleri şeklinde dışkı, idrar, ter, ağız suyu ile eliminasyon gerçekleşebilir. İlaçların eliminasyonunda en önemli organlardan biri böbreklerdir. Suda çözünebilen, düşük molekül ağırlıklı ilaçlar genellikle böbrekler yolu ile atılır. İlaçların idrarla atılımı glomerülar filtrasyon ve salgılama işlevleri ile ilişkilidir. Her bir ünite zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmine ilacın renal klirensi denir (31). Renal klirens glomerülar filtrasyon, tübüler sekresyon, aktif veya pasif tübüler reabsorbsiyonu içeren 3 süreçte gerçekleşir.

Yenidoğanların böbrekleri anatomik ve fonksiyonel olarak tam olgunlaşmamıştır. Bu olgunlaşma yaşa bağlı tübüllerin büyümesi ve gelişimi, böbrek kan akımının artması ve filtrasyonun daha yeterli olmasına bağlı olarak değişir.

Erişkinlerde glomerülar filtrasyon hızı (GFH) 100 ml/dk dır. Zamanında doğan bebeklerin GFH 2 ml/dk/1,73m², prematürelrde ise 0,6 - 0,8 ml/dk/1,73 m²dir. Artan yaşla beraber GFH da hızla artış göstermektedir. Dolayısıyla doğumda erişkinin % 30 - % 40 kadarı olan GFH, üçüncü ayda artarak

% 50 - % 60 oranlarına yükselir. Erişkin seviyelerine ise ancak yaşamın 6 - 12. aylarında ulaşılabilir (3).

Böbrekten sekrete edilen bazı ilaçların (örneğin; sefalosporinler ve penisilinler) eliminasyonu için renal tübüler sekresyon çok önemlidir. Tübüler sekresyon yenidoğanlarda tam gelişmemiş olduğu için, bu tür ilaçların böbrekle atılımı da azalmıştır. Tübüler salgılama işlevleri erişkin düzeylerine ortalama 7. aylarda ulaşır.

Yenidoğanlarda tübüler reabsorbsiyon da nispeten immatürdür. Tübüler reabsorbsiyon pasif bir süreç olduğu için yağda çözünen bazı ilaçlar tübüler membranı kolaylıkla geçebilir. Ancak suda çözünen ve iyonize ilaçların reabsorbsiyonu bu şekilde değildir. Tübüler sıvıların pH değerleri zayıf asidik ve zayıf bazik ilaçların reabsorbsiyonunu etkilemektedir. Proksimal tübüldeki sıvıların pH'sı plazmadakine daha yakın olup (pH= 7,4), distal tübüldeki sıvıların pH'sı ise 4,5 - 8 arasında değişmektedir (32).

Yenidoğanın bu fizyolojik durumlarını göz önünde bulundurarak böbrekten atılan ilaçların dozuna ve çeşidine dikkat edilmesi gerekmektedir. Örneğin; aminoglikozidler, penisilinler, sefolosporinler, digoksin bebeklerde değişmeden atılan ilaçlar olduklarından toksisiteden korunmak için bu yaş grubunda daha dikkatli kullanılmalıdırlar (3).

İlaçların atılım yollarından biri de dışkıdır. Ağız yolu ile alınan ve emilmemiş ilaçlar, aynı zamanda safra ile atılan ilaçlar dışkı ile vücuttan uzaklaştırılır. Bazı ilaçlar ve onların metabolitleri karaciğer hücreleri tarafından safra kanalları içerisine salgılanır ve buradan da dışkıyla atılır. Bu yolla bağırsağa geçen ilaçlar veya onların metabolitleri tekrar emilerek enterohepatik dolaşıma geçebilirler (3).

2.1.2. Farmokodinamik Evre

Farmokodinamik evre, ilacın vücudu etkilediği aşamadır. Bu aşamada ilaç molekülleri ulaştığı hedef hücrelerde bulunan reseptör, enzim veya hücre alt birimlerini etkileyerek farmakolojik yanıtın oluşmasını sağlar. İlacın etkisi, eylem noktasında ona ait reseptöre bağlanması ile ortaya çıkar.

İnsan organizmasının ilaçların farmokodinamiği üzerinde etkisi çok iyi bilinmemektedir. Farmakodinamik etkileri yenidoğanlarda değerlendirmek çok zor olmakla beraber, erişkinlerden farklı olduğu tahmin edilebilir. Özellikle aşırı prematüre bebeklerde, hücresel transporterlerin veya reseptörlerin immatüritesi ilaçların etkilerini değiştirebilir.

Görüldüğü gibi, yenidoğanlarda ilaçların farmokokinetiği ve farmokodinamiği erişkinlerden oldukca farklıdır. Bu yaş grubunda ilaçların uygun kullanımı için güvenli ve etkili dozun belirlenmesi gerekmektedir.

2.2. İlaç Kullanımları

Yenidoğan yoğun bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) yatarak tedavi gören hastalarda yıllardır ciddi ilaç kullanımı mevcuttur. Bu şekilde ilaç kullanımı immatür yenidoğan fizyolojisiyle birleşince ilaç yan etkilerine maruz kalmalarına sebep olabilir. Yenidoğanlarda ilaç kullanımlarının yıllar içerisinde giderek arttığı saptanmıştır. Tıp ve teknolojinin giderek gelişmesi ile beraber term ve preterm bebeklerin, aynı zamanda yüksek riskli ve küçük doğum ağırlıklı yenidoğanların sağkalım oranları da artmaktadır (33). Düşük doğum ağırlıklı ve aşırı prematüre bebeklerin sağkalım oranının artması onların yoğun bakım ihtiyacını da arttırmaktadır. Sonuç olarak bu değişikler yenidoğanlarda ilaç kullanımının artmasına sebep olur. Diğer taraftan prenatal bakımın gelişmesi nedeniyle annelerin kullandığı ilaç çeşitleri de çoğalmıştır. Bu, bebeklerin intrauterin dönemden itibaren daha fazla ilaca maruz kalmasına neden olur (34, 35).

İlk kez 1974 yılında Montreal Çocuk hastanesi YYBÜ'de kullanılan ilaçlar araştırılmış ve her bebeğe ortalama 3,4 çeşit ilaç kullanıldığı saptanmıştır (36). Bu rakam, YYBÜ'de yatan hasta profilinin değişimi ile birlikte yıllar içerisinde giderek artmakdadır. Nitekim, 1977 yılında aynı yoğun bakımda yapılan çalışmada her bebeğe ortalama 6,2 çeşit ilaç kullanıldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla 3 yıl içinde ilaç kullanımında % 48 oranında artış olduğu görülmüştür (37).

2.3. İlaçların Etiketlenmesi

İlaçlar güvenlik, kalite ve etkinliği açısından ruhsatlandırılmalıdırlar. Bir ilaç pazara sunulmadan önce, tüm dünyada, farmasötik endüstrisini düzenleyen farklı hükümet kurumlarından onay almalıdır. Onay alan ilaçlar ruhsatlı alamayanlar ise ruhsatsız ilaçlar olarak adlandırılır. En etkili ruhsatlandırma kurumlarından biri Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'dir (Food and Drug Administration, FDA). Ülkemizde ilaçların ruhsatlandırma işlemleri, Avrupa Birliği mevzuatına uyum çalışmaları çerçevesinde hazırlanan ve 19.01.2005 tarihinde yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğine uygun olarak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır.

Ruhsatlı ilaçlar kullanım endikasyonları, verilme şekilleri, dozları, tedavi süreleri, kontrendikasyonlarına göre, pazarlama yetkisinin şartları dikkate alınarak 3 çeşitte olabilir.

1. Pazarlama şartlarına, yani ilacın ruhsatında belirtilen koşullara uygun kullanılan ilaçlar
2. Pediatrik ve/veya yenidoğan yaş grubunda kullanımına dair bilgi olmadığı halde kullanılan etiket dışı ilaçlar
3. Pediatrik ve/veya yenidoğan yaş grubunda ruhsatı olan ancak önerilen doz, verilme şekli, tedavi süresi dışında kullanılan etiket dışı ilaçlar

Ruhsatsız ilaç çeşitleri (39):

1. Galenik preparatlar: Bitkilerden alkol veya çeşitli oranlarda alkol ve su karışımı ile hazırlanan ilaçlara denir (örneğin; ekstrakt belladonna)

2. Özel formülasyonla hazırlanan ilaçlar (örneğin; oral fosfor solusyonu, novakain gliserin karışımı vs.)
3. Yıllardır pratikte kullanılan ancak ülkemizde ürün ruhsatı olmayan ilaçlar (örneğin; nitrik oksit, diazoksit, vs)

Herhangi bir ürünün birincil kabı, üzerinde bulunan tüm yazılı, basılı veya grafik materyal ya da bir tüketici ürününe ya da herhangi bir tüketici ürün içeren ambalaja iliştirilmiş veya bu ambalaj üzerinde görülen bu türden materyal sunumuna etiket denir (40). İlaç etiketleri çok önemlidir çünkü onlar ilacın, FDA veya o ülkedeki ilgili kurumlar tarafından güvenliği, etkinliği, yaş grubuna göre dozunun onaylandığını gösteren delillerdir (41).

Her bir ürünün dış ve iç ambalajı vardır. Dış ambalajların üzerinde geri kazanılabilir ambalaj sembolü ve ambalajın cinsine ait numara ve kısaltma bulunur aynı zamanda son kullanım tarihi gün ay ve yıl olacak şekilde yazılır.

İç ambalajda ruhsat sahibinin ismi veya amblemi ve son kullanım tarihi gün, ay ve yıl olacak şekilde yazılır.

Prospektüs; bir ürünün kullanma talimatıdır. Ürüne ait kısa ürün bilgisine uygun olarak kullanıcının kolay anlayabileceği şekilde hazırlanır. Ürünün tanımlanması kısmında bebeklere, çocuklara veya erişkinlere ait olduğuna dair bilgi bulunur.

Kısa ürün bilgisi reçetelenme bilgisi veya prospektüs anlamına da gelir. Kısa ürün bilgisinin amacı sağlık hizmeti uzmanlarına ilaçları doğru şekilde reçete etmeleri için ihtiyaç duydukları bilgileri sağlamaktır.

1970 yılından önce kullanılan ilaçların %75'nin ruhsatı pediatrik onayı olmadan verilmiştir. Aynı zamanda bu ilaçların çoğunun çocuk yaş grubu için endikasyonları da bilinmemekte idi (41).

Günümüzde de özellikle yenidoğanlar etiket dışı ilaç kullanımına daha fazla maruz kalmaktadırlar. Çünkü onlara uygulanan ilaç dozları ya büyük çocuklar ya da erişkin çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre verilir. FDA onayı için yapılan çalışmalara genellikle çocuklar dahil edilmemektedir. Bu nedenle yeni ilaçların etiketinde çocuklardaki dozu, güvenliği ve etkisine dair bilgi eksikliği mevcuttur (42, 43).

Yapılan çalışmalarda Avrupa ve Avustralya yenidoğan birimlerinde kullanılan ilaçların % 80 - 93'ünün ya etiket dışı ya da ruhsatsız olduğu görülmüştür (44). Maria Dell'aera ve ark. yaptığı çalışmada çocuklarda etiket dışı ilaç kullanımının en sık (% 45) nedeni gereken dozdan fazla uygulanması olarak bildirilmiştir. Bu durum ağırlıklı olarak sistemik antibiyotiklerde görülmüştür (39).

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, 17 YYBÜ de 24 saatte 464 yenidoğana reçete edilen 93 farklı ilaçtan % 62'sinin ruhsatsız veya etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır (45).

İlk kez 1960 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde çocuklarda ruhsatsız ve etiket dışı ilaç kullanımı endişe edilecek bir konu olarak gündeme geldi (46).

1968 yılında Amerikan Pediatrik Akademisi İlaç Komite başkanı Dr.Harry Shirkey çocukların ilaç güvenliği ve etkinliği açısından yapılan çalışmalardan dışarıda kaldığına dikkat çekmiştir ve çocukları 'terapötik öksüzler'olarak

adlandırarak ilaç etiketlerinde çocuklarda kullanımına dair yeterli bilgi olmadığını vurgulamıştır (47). Yenidoğanlar bu konuda büyük yaş grubundakı çocuklardan daha kötü durumdadırlar. Çünki, yenidoğanlarda ilaç çalışmalarının çok daha çeşitli ve fazla zorlukları vardır. Bunlar:

1. Etik kısıtlamalar ve tıbbi-yasal sorunlar

Öncelikle bebekler yetişkin nüfustan farklı olarak ilaç çalışmaları için onay verme durumunda değillerdir. Hatta riski minimumdan daha az olan ve terapötik olmayan çalışmalarda bile ebeveynden onay alınmasının ne kadar etik olacağı halen tartışılmaktadır. Ancak, ruhsatsız ilaç kullanımları açısından çocuklar etik kurul onayı almış, iyi asarlanmış ve dikkatle yürütülen klinik araştırmalar içerisinde tedavi edildikleri taktirde standart tedaviye göre daha iyi bir tibbi bakım alabilirler (1, 47).

2. Teknik ve lojistik zorluklar

a) Çocuğa huzursuzluk veren veya hayatı risk taşıyan aynı zamanda hiçbir yararın olmadığı durumlarda ebeveyn onayının alınmasındakı zorluluklar
b) Çalışma popülasyonun heterojenitesi (aynı yaşta, aynı gelişim evresinde ve aynı patolojik durumda olan hastaların bulunmasının zorlukları)
c) Kan almada zorluklar; küçük yenidoğanlardan sınırlı miktarda kan alınabilir. Seyrek ve az alınan kan örneklerinden daha sensitif analitik testlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Tetkiklerde kurutulmuş kan

örnekleri, idrar, tükrük, ekspire edilen hava gibi diğer örnekler de kullanılabilir.

d) İlaçtan beklenen yararın belirlenmesi sıklıkla daha zordur (örneğin; analjezinin etkinliği).

Son yıllarda Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde ilaç etiketlerine yönelik araştırmalarda ve çocuklarla ilgili ilaç çalışmalarında önemli gelişmeler vardır. Ne yazık ki, bunların az bir kısmı yenidoğan ilaç etiketlerine uygulanmıştır. Örneğin; 1997-2010 yılları arasında 406 pediatrik etiketlenmede değişiklik yapılmıştır ki, bunların sadece 24'ü (% 5,9) yenidoğan yaş grubuyla ilgilidir (48, 49, 50).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma prospektif olarak GÜTF'nde 01.08.2013- 31.07.2014 tarihleri arasında YYBÜ'ne yatarak 24 saatten fazla tetkik ve tedavi edilen tüm hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu dönemde YYBÜ'ne ve Servisine toplam 466 yenidoğan yatışı olup, onlardan 10'u yoğun bakımda 24 saatten az yattıkları için çalışma dışında bırakılmışlardır. Bir hasta tedavisini tamamlamadan yenidoğan yoğun bakımdan çocuk yoğun bakıma devredilmiştir. Ayrıca, çalışmaya dış merkezde doğan ve değişik tanılarla tedavilerinin tamamlanması için ünitemize sevk edilen farklı takvim yaşındaki bebekler de dahil edilmiştir. Özellikle, dış merkezden sevk edilen bebekler tarafımıza prematüre retinopatisi veya hipoksik iskemik ensefalopati tanılarıyla yönlendirilmiştir. Hastaların gebelik yaşı, cinsi, doğum ağırlığı, yoğun bakıma yatışındaki vücut ağırlığı, takvim yaşı, yoğun bakımda yatış süresi, tanıları, yattıkları süre boyunca uygulanan tüm ilaçlar (dozlar, verilme şekli, yolu, süresi, ürün ve jenerik isimleri) hasta tedavi kartlarından belirlenmiştir. Kan ürünleri (albumin dışında), standart intravenöz sıvılar, % 0,9 sodyum klorid infüzyonu, total parenteral beslenme ürünleri ve oksijen tedavisi kaydedilmemiştir. İlaçların Türkiye'deki pediatrik ve yenidoğan kullanımı ile ilgili bilgiler Rx Media Pharma 10.0.0 interaktif programı kullanılarak elde edilmiştir (75).

Öncelikle her bir ilacın ruhsat durumuna göre ruhsatlı veya ruhsatsız olması araştırılmıştır. Ruhsatlı ilaçlar da etiket bilgilerine göre doz, veriliş yolu, veriliş süresi, endikasyonu dikkata alınarak etiket dışı kullanımlar saptanmış ve kaydedilmiştir.

Çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 12.05.2014'de 2221 sayılı etik kurul numarası ile onaylanmıştır.

3.1. İstatistik

Çalışmay dahil edilen bebekler doğum haftasına göre prematüre (< 37 hafta) ve zamanında doğan (≥ 37 hafta) olarak 2 gruba ayrılmışlardır. Hastaların aldığı ruhsatsız ve etiket dışı ilaçların yüzdesi bu gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 16.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin Frekans ve yüzdesel dağılımları hesaplanmıştır.

Belirtilen tarihlerde durum tespiti olarak yapılmış olan bu çalışmada ilaçların genel anlamda ruhsat durumları üzerine değerlendirmeleri yapılmıştır.

Değişkenler arasındakı ilişkiye Ki-Kare analizi ile bakılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda anlamlı ilişkinin olmadığı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya bir yıl içerisinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisi ve Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören 273'ü (% 60) erkek, 182'si (% 40) kız, toplam 455 yenidoğan dahil edilmiştir. Hastaların gebelik yaşı, ortalama ± SD, 34,6 ± 2,0 hafta (min-maks = 22,0- 41,4) idi. Prematüre hasta sayısı 276 (% 60,7), zamanında doğmuş hasta sayısı 179 (% 39,3) olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların gebelik yaşına göre dağılımı

	N	%
Prematüre	179	39,3
Zamanında Doğum	276	60,7
Toplam	455	100,0

Ayrıca, hastalar prematüreliğin derecesine göre değerlendirme yapılabilmesi için, gebelik yaşlarına göre dört alt gruba ayrıldı. Birinci grup, < 28 hafta, ikinci grup, 28-30 hafta, üçüncü grup, 31-36 hafta ve dördüncü grup ≥37 hafta olan bebeklerden oluşturuldu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların gebelik yaşlarına göre alt grupları

		N	%
Gebelik yaşı (hafta)	< 28	16	3,5
	28-30	33	7,3
	31-36	130	28,4
	≥37	276	60,9
	Toplam	455	100

Çalışmanın yapıldığı bir yıl boyunca GÜTF'de yatırılarak izlem tedavisi yapılan 455 yenidoğandan 15'i (% 3,3) exitus olmuş, 438'i (% 96,3) iyilik haliyle taburcu edilmiştir. Yenidoğanların hastanede kalış süresi ortalama ± SD, 11,2 ± 18,4 gün (median, min-maks= 6, 1- 146) olarak kaydedilmiştir. Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama ± SD, 2783,0 ± 848,1 gr (min-maks= 470- 4790), hastaneye yatış ağırlıkları ortalama ± SD, 2845,7 ± 791,0 gr (min-max= 470-4900 gr) olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların tanımlayıcı değerleri (n=455)

	Ortalama ± SD	Ortanca (min-maks)
Takvim yaşı (gün)	7,29 ± 18,98	0 (0-124)
Doğum ağırlığı (gram)	2783,97 ± 848,134	2930,00 (470-4790)
Yatış ağırlığı (gram)	2845,75 ± 791,013	2980,00 (470-4900)
Yatış süresi (gün)	11,23 ± 18,485	6,00 (1-146)

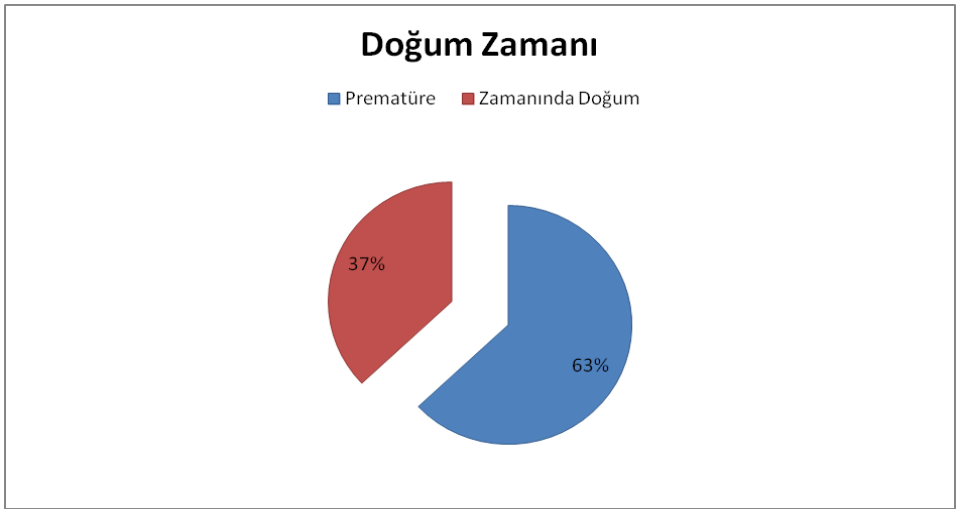
Çalışma süresince hastanede yatırılarak tetkik ve tedavisi gerçekleştirilen bu 455 hastadan 267'si YYBÜ'de izlenmiş ve değişik ilaç tedavileri uygulanmıştır. 188 hasta ise yenidoğan servisinde hiç ilaç tedavisi almadan sadece takip edilerek taburcu edilmiştir. Özellikle bu hastalar indirekt hiperbilirubinemi, dehidratasyon, kilo kaybı, polisitemi, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, düşme vs tanılarla takip edilen bebeklerdir. Yattıkları süre zarfında hiç ilaç tedavisi almayan yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmışlardır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların ilaç kullanma durumları

		N	%
İlaç Kullanma Durumu	İlaç Kullanmıyor	188	41,3
	İlaç Kullanıyor	267	58,7
	Total	455	100

4.1. İlaçlar ve Reçeteler

Çalışma süresinde YYBÜ'de izlenen 267 hastaya toplam 115 farklı çeşit ilaç kullanıldığı ve 1600 reçete (doktor istemi) yazıldığı belirlenmiştir. Hasta başına kullanılan ilaç sayısı ortalama ± SD, 6 ± 7 (ortanca, min-maks =3, 1-43) olarak bulunmuştur. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırılıp değişik ilaç tedavileri uygulanan 267 hastanın, % 50,6'sı prematüre (n=135), % 49,4'ü (n=132) zamanında doğan bebeklerdir. Şekil 2'de gebelik haftasına göre ilaç kullanımının dağılım oranları verilmiştir.

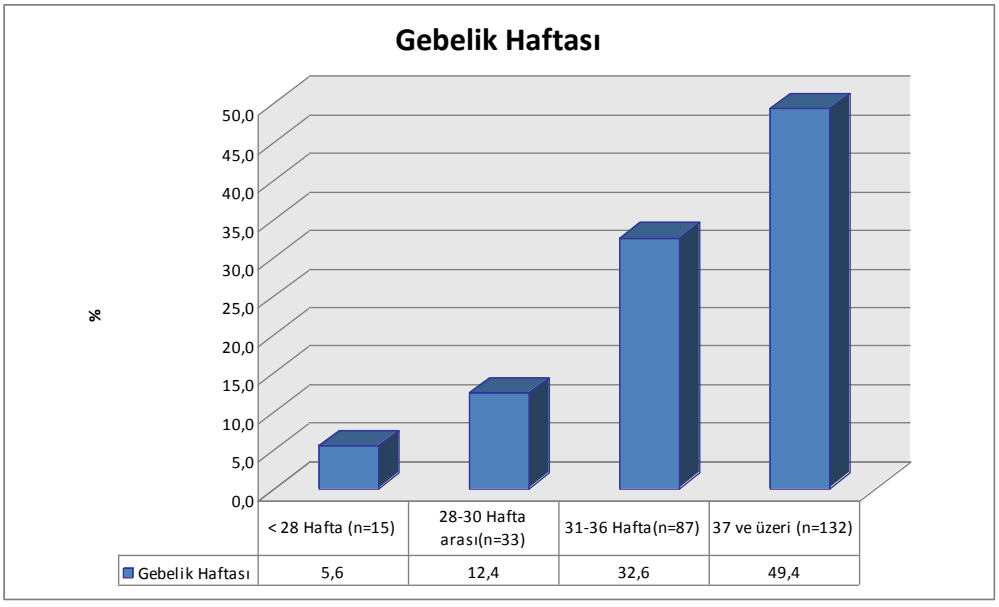


Şekil 2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen bebeklerin ilaç kullanım oranları

Bir yıl boyunca yapılan 1600 ilaç uygulamasının 1008'i (% 63) prematürelere, 592'si (% 37) zamanında doğan bebeklere uygulanmıştır. İlaç sayılarının gebelik alt gruplarına göre değişimi Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Gebelik alt gruplarına göre ilaç kullanım oranları

Gebelik yaşı (hafta)	Hasta sayısı	%	İlaç sayısı	%
< 28	15	5,6	137	8,6
28-30	33	12,4	442	27,6
31-36	87	32,6	429	26,8
≥37	132	49,4	592	37,0
Toplam	267	100	1600	100



Şekil 3. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen bebeklerin gebelik alt gruplarına göre dağılımı (n=267)

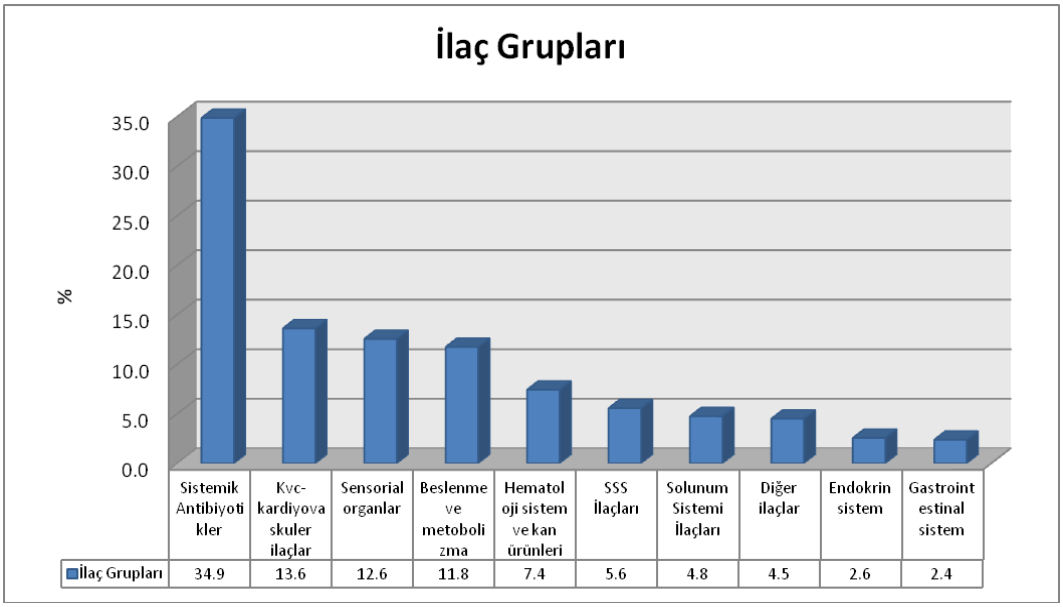
Çalışmada, YYBÜ'de en sık kullanılan ilaçların sistemik antibiyotikler ve kardiyovasküler sistem ilaçları olduğu saptanmıştır (Tablo 9), (Şekil 4). Çalışma

süresince değişik hastalara farklı zamanlarda yapılan 1600 ilaç tedavisinin 558'ni (%34,9) sistemik antibiyotik tedavileri oluşturmaktadır. Bu grup içinde en sık kullanılan antibiyotiklerin, amikasin (n=174, % 10,9) ve ampisilin (n=162, % 10,1) olduğu saptanmıştır. Bunları 36 ve 35 uygulama ile vankomisin (% 2,3) ve piperasilin tazobaktam (% 2,2) izlemektedir. Özellikle, gebelik yaşı 28-30 hafta olan bebeklerde bu ilaçların kullanımının daha sık olduğu görülmüştür. Endokrin sistem (n=41, % 2,6) ve gastrointestinal sistem (n=38, % 2,4) ilaçlarının YYBÜ'de en az kullanılan ilaçlar olduğu bulunmuştur (Tablo 9,10,11) (Şekil 4).

Tablo 9. İlaç gruplarına göre kullanım oranları

İlaç Grubu	N	%
Sistemik Antibiyotikler	558	34,9
Kardiyovaskuler ilaçlar	218	13,6
Sensorial organlar (göz, kulak, burun)	201	12,6
Beslenme ve metobolizma	188	11,8
Hematoloji Sistem ve kan ürünleri	119	7,4
SSS ilaçları	89	5,6
Solunum Sistemi ilaçları	76	4,8
Diğer ilaçlar	72	4,5
Endokrin Sistem	41	2,6
Gastrointestinal Sistem	38	2,4
Total	1600	100

* SSS: Santral Sinir Sistemi



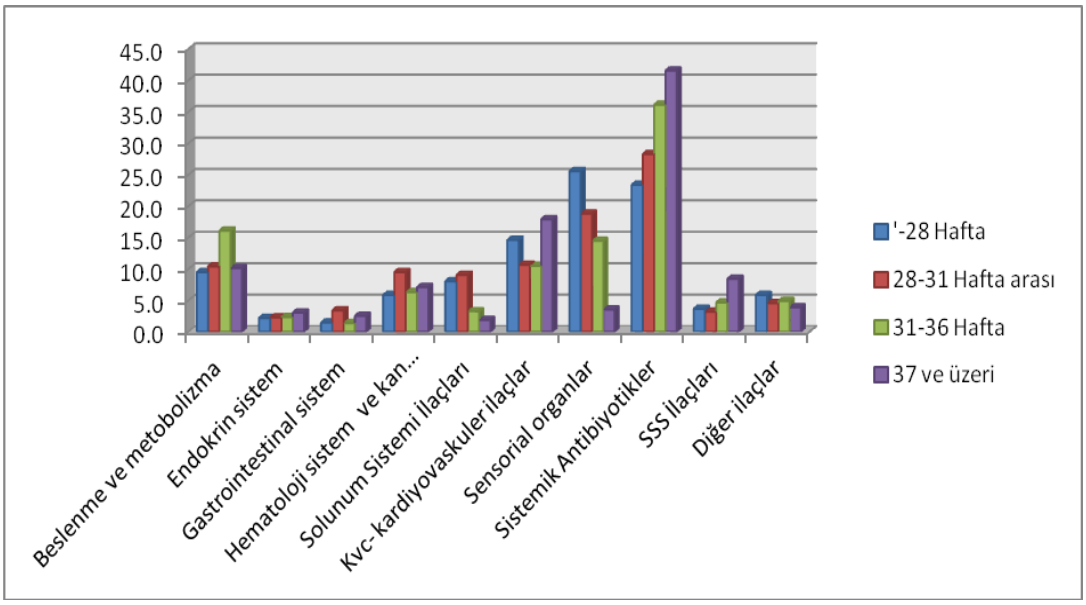
Şekil 4. İlaç gruplarına göre kullanım oranları

İlaç kullanımlarının gebelik haftasına göre dağılımına bakıldığı zaman özellikle solunum sistemi ilaçlarının prematüre bebeklerde daha sık kullanıldığı tespit edilmiştir. Tüm solunum sistemi ilaçlarının % 86'sı prematüre bebeklerde kullanılmıştır ki, onların da % 94,7'sini surfaktant preparatları (n=40) ve kafein sitrat (n=32) oluşturmaktadır.

Tablo 10. İlaç gruplarının, değişik gebelik yaş gruplarında kullanım oranları

İlaç Grubu	Gebelikyasgrup									
	-28 Hafta		28-31 Hafta arası		31-36 Hafta		37 ve üzeri		Total	
	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%
Beslenme ve metobolizma	13	9,5	46	10,4	69	16,1	60	10,1	188	11,8
Endokrin sistem	3	2,2	10	2,3	10	2,3	18	3,0	41	2,6
Gastrointestinal sistem	2	1,5	15	3,4	6	1,4	15	2,5	38	2,4
Hematoloji sistem ve kan ürünleri	8	5,8	42	9,5	27	6,3	42	7,1	119	7,4
Solunum Sistemi ilaçları	11	8,0	40	9,0	14	3,3	11	1,9	76	4,8
Kardiyovaskuler ilaçlar	20	14,6	47	10,6	45	10,5	106	17,9	218	13,6
Sensorial organlar (göz, kulak burun)	35	25,5	83	18,8	62	14,5	21	3,5	201	12,6
Sistemik Antibiyotikler	32	23,4	125	28,3	155	36,1	246	41,6	558	34,9
SSS ilaçları*	5	3,6	14	3,2	20	4,7	50	8,4	89	5,6
Diğer ilaçlar	8	5,8	20	4,5	21	4,9	23	3,9	72	4,5
Total	137	100	442	100	429	100	592	100	1600	100

*SSS: Santral Sinir Sistemi



Şekil 5. İlaç gruplarının, değişik gebelik yaşlarda kullanım oranları

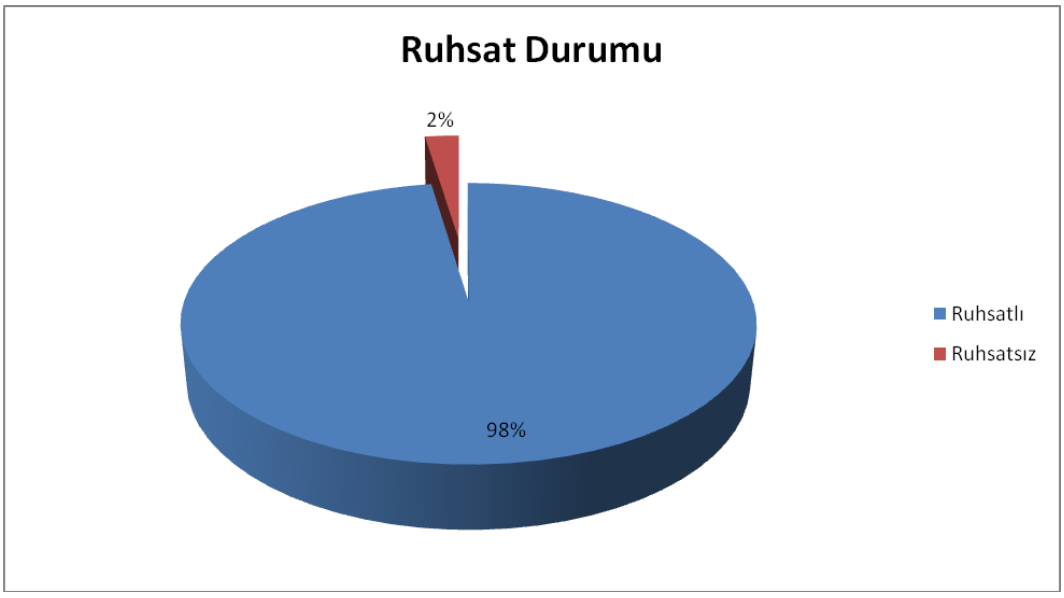
Tablo 11. Gebelik yaş gruplarına göre ilaç çeşitleri

İlaç ismi	Gebelik yaş grubu									
	-28 Hafta		28-31 Hafta arası		31-36 Hafta		37 ve üzeri		Total	
	n	%	N	%	n	%	N	%	N	%
Amikasin	6	4,4	26	5,9	52	12,1	90	15,2	174	10,9
Ampisilin	5	3,6	24	5,4	50	11,7	83	14,0	162	10,1
D Vit 3	8	5,8	28	6,3	42	9,8	24	4,1	102	6,4
Heparin	6	4,4	22	5,0	24	5,6	29	4,9	81	5,1
Gentamisin damla	4	2,9	23	5,2	19	4,4	13	2,2	59	3,7
Allopurinol	4	2,9	7	1,6	12	2,8	32	5,4	55	3,4
Sikloplejin	7	5,1	25	5,7	15	3,5	3	0,5	50	3,1
Mydfirin	5	3,6	23	5,2	13	3,0	3	0,5	44	2,8
Ferrosanol	4	2,9	24	5,4	10	2,3	6	1,0	44	2,8
Dopamin	4	2,9	9	2,0	5	1,2	19	3,2	37	2,3
Vankomisin	3	2,2	17	3,8	8	1,9	8	1,4	36	2,3
Pip.tazobaktam	3	2,2	14	3,2	9	2,1	9	1,5	35	2,2
K Vit	1	0,7	6	1,4	10	2,3	15	2,5	32	2,0
Kafein	6	4,4	20	4,5	4	0,9	2	0,3	32	2,0
Remifentanil	1	0,7	5	1,1	8	1,9	17	2,9	31	1,9
Multivitamin	0	0,0	11	2,5	14	3,3	3	0,5	28	1,8
Furasemid	4	2,9	3	0,7	8	1,9	13	2,2	28	1,8
Flukanazol	5	3,6	11	2,5	6	1,4	6	1,0	28	1,8
Dobutamin	4	2,9	4	0,9	5	1,2	13	2,2	26	1,6
Meropenem	2	1,5	9	2,0	6	1,4	7	1,2	24	1,5
Albumin	3	2,2	9	2,0	4	0,9	7	1,2	23	1,4
Beraktant (Survanta)	3	2,2	10	2,3	3	0,7	4	0,7	20	1,3
Paraktant alfa (Curosurf)	2	1,5	9	2,0	6	1,4	3	0,5	20	1,3
Sefotaksim	1	0,7	2	0,5	6	1,4	10	1,7	19	1,2
Sodyum bikarbonat	1	0,7	6	1,4	2	0,5	10	1,7	19	1,2
Kalsiyum glukonat	2	1,5	4	0,9	9	2,1	3	0,5	18	1,1
Deksametazon göz damlası	7	5,1	5	1,1	6	1,4	0	0,0	18	1,1
Asetaminofen	1	0,7	5	1,1	3	0,7	8	1,4	17	1,1
İbuprofen	2	1,5	8	1,8	4	0,9	2	0,3	16	1,0
Diğer	33	24,1	73	16,5	66	15,4	150	25,3	322	20,1
Total	137	100	442	100	429	100	592	100	1600	100

Bu çalışmada, YYBÜ'de bir yıl içerisinde kullanılan ilaçların ruhsat durumuna bakıldığında, kullanılan tüm ilaçların % 2,4'nün ülkemizde ruhsatlandırılmamış olduğu saptanmıştır (Tablo 12), (Şekil 6).

Tablo 12. Kullanılan ilaçların ruhsat durumu

Ruhsat Durumu	N	%
Ruhsatlı	1562	97,6
Ruhsatsız	38	2,4
Total	1600	100,0



Şekil 6. Kullanılan ilaçların ruhsat durumu

Ruhsatsız kullanılan ilaçların en çok hangi grupta olduğu da incelenmiştir. Buna göre, ülkemizde ruhsatlandırılmamış olduğu halde ünitemizde yatan hastalara kullanılan 38 ilacın 31'nin (% 81,6) beslenme ve metabolizma

grubundan, 6'nın (% 15,7) kardiyovasküler sistem ilaçlarından olduğunu tespit eedilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Değişik ilaç gruplarının ruhsat durumuna göre ayırımı

İlaç Grubu	Ruhsat Durumu					
	Ruhsatlı		Ruhsatsız		Total	
	N	%	n	%	N	%
Beslenme ve metobolizma	157	83,5	31	16,5	188	100
Endokrin sistem	39	100	0	0	39	100
Gastrointestinal sistem	38	100,0	0	0,0	38	100
Hematoloji sistem ve kan ürünleri	119	100,0	0	0,0	119	100
Solunum Sistemi ilaçları	43	100,0	0	0,0	43	100
Kardiyovaskuler ilaçlar	214	97,3	6	2,7	220	100
Sensorial organlar (göz, kulak, burun)	201	100,0	0	0,0	201	100
Sistemik Antibiyotikler	558	100,0	0	0,0	558	100
SSS* İlaçları	122	100,0	0	0,0	122	100
Diğer ilaçlar	71	98,6	1	1,4	72	100
Total	1562	97,6	38	2,4	1600	100

*SSS: Santral Sinir Sistemi

Bu ilaçların, inhale nitrik oksit, esidrex, diazoksit, piridoksin B6, biotin, multivitamin kompleksler (örneğin; marivit) eczanelerde hazırlanan solusyon ve kremler (örneğin; oral fosfor solüsyonu, nitrogliserinli pomat) olduğu görülmüştür.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullandığımız inhale nitrik oksitin (mononitrojen monoksit) ülkemizde ruhsatı bulunmamaktadır. Ayrıca, FDA'nın bu ilaçla ilgili çocukluk yaş grubunda kullanılmasına dair izni yoktur.

Yenidoğan bebeklerde hiperinsulinemik hipoglisemi tedavisinde kullanılan esidrex ve diazoksit preparatları ülkemizde ruhsatı olmayıp yurtdışından temin edilen ilaçlardır.

Özellikle, prematüre bebeklerde sık kullanılan multivitamin kompleks içerikli ilaç olan Marivit ve Multitabs damla preapratlarının Sağlık Bakanlığı ruhsatı olmayıp Tarım Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.

Kullanılan ilaç çeşitlerine bakıldığında toplam 115 farklı çeşit ilaç kullanılmış olup, bu ilaçların % 8,6'nın ülkemizde ruhsatı bulunmamaktadır. Kullanılan ilaçların % 20'nin prospektüs bilgilerinde çocukluk yaş grubunda kullanılması ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur, yani ruhsattda belirtilen endikasyonların dışında (etiket dışı) kullanılmıştır. Ayrıca, ilaçların % 37,4'nün çocukluk yaş grubunda onaylanmış olmasına rağmen, yenidoğan bebeklerde kullanımına ait öneri mevcut değildir (Tablo 14).

Tablo 14. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan ilaç çeşitlerinin ruhsat dağılımı

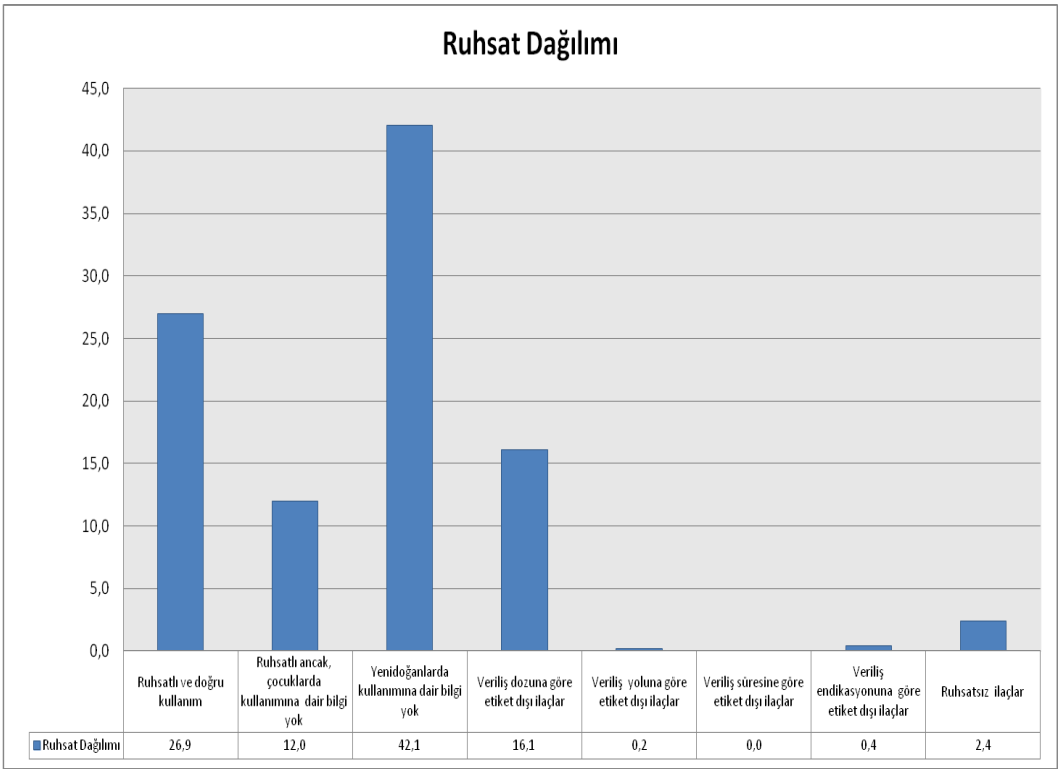
Ruhsat durumu	N	%
Ruhsatsız	9	7,8
Ruhsatlı ancak çocuklarda kullanımına dair bilgi yok (etiket dışı kullanım)	23	20
Yenidoğanlarda kullanımına dair bilgi yok (etiket dışı kullanım)	44	38,2
Yenidoğanlarda kullanımına dair bilgi mevcut	39	34
Toplam	115	100

Çalışmamızın sonucunda, ünitemizde bir yıl içerisinde kullanılan tüm ilaçların % 70,8'nin ruhsatı olduğu halde farklı kriterlere göre etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır. İlaçların % 42'sinin kullanım talimatında yenidoğanlarda kullanımına dair herhangi bilginin olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda kullanılan ilaçların % 16,1'nın önerilen dozdan farklı şekilde kullanıldığı saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan tüm ilaçların ruhsat dağılımı

Ruhsat Detayı	N	%
Ruhsatlı ve doğru kullanım	431	26,9
Ruhsatlı ancak çocuklarda kullanımına dair bilgi yok	192	12,0
Yenidoğanlarda kullanımına dair bilgi yok	673	42,1
Veriliş dozuna göre etiket dışı ilaçlar	257	16,1
Veriliş yoluna göre etiket dışı ilaçlar	3	0,2
Veriliş süresine göre etiket dışı ilaçlar	0	0,0
Veriliş endikasyonuna göre etiketdışı ilaçlar	6	0,4
Ruhsatsız ilaçlar	38	2,4
Total	1600	100,0

Yani, ünitede kullanılan 115 çeşit ilacın sadece 39'u ruhsat ve prospektüsünde belirtilen koşullara uygun olarak kullanılmış olup geriye kalan 76 ilacın ya ruhsatsız ya da ondan daha sık olarak etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır. Ünitemizde ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanımı tüm ilaç çeşitlerinin % 66'sını oluşturmaktadır. Ayrıca, 115 farklı çeşit ilaç ile yapılan 1600 ilaç tedavisinden % 73,1'nin ruhsatsız/etiket dışı olarak uygulandığı saptanmıştır (Tablo 15), (Şekil 7).

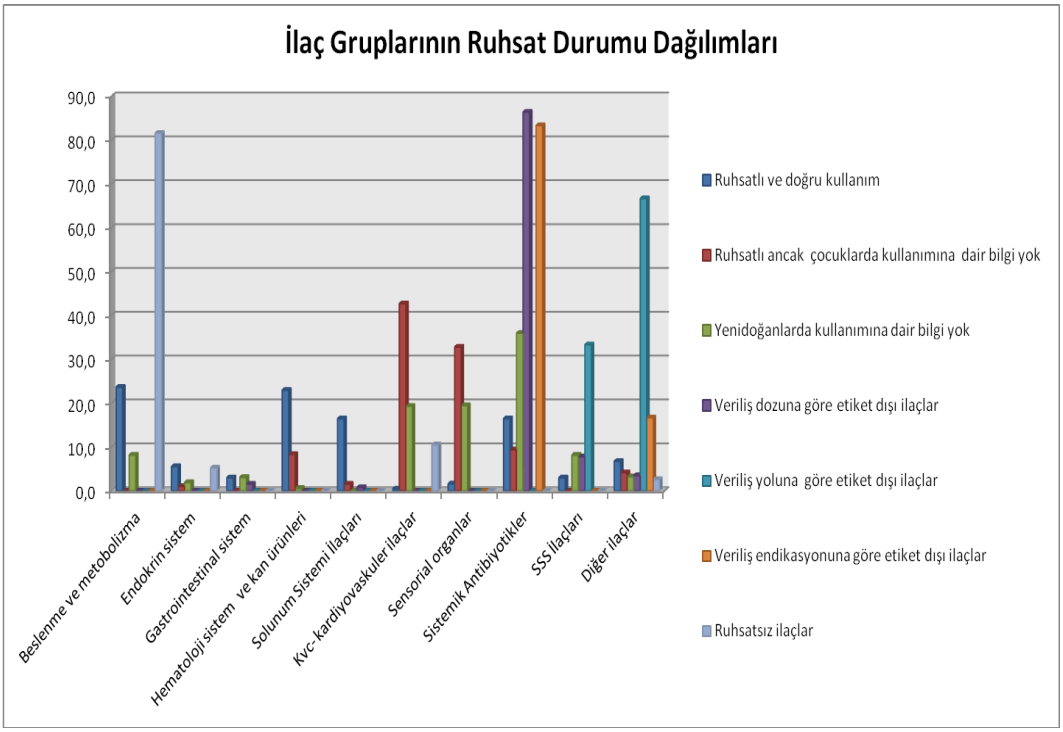


Şekil 7. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kullanılan tüm ilaçların ruhsat dağılımı

İlaç grupları arasında ruhsatsız/etiket dışı kullanım oranlarına bakıldığında sensorial organlar grubundan olan ilaçların (göz,burun, kulak damlaları, göz pomatları) % 65,2'si, kardiyovasküler sistem ilaçlarının ise % 60'ı yenidoğanlarda kullanma ruhsatı olmadan (etiket dışı) uygulanmıştır. Ayrıca, ilaç prospektüsündeki önerilen dozdan farklı dozda kullanım oranları sistemik antibiyotiklerde daha yüksektir. Tablo 16'da görüldüğü gibi, sistemik antibiyotiklerin farklı dozda kullanım oranı % 39,8 olarak saptanmıştır.

Tablo 16. Farklı ilaç gruplarının ruhsat kategorilerine göre dağılımı

İlaç Grubu	Ruhsat Detayı															
	Ruhsatlı ve doğru kullanım		Ruhsatlı ancak çocuk yaş grupunda kullanımına dair bilgi yok		Yenidoğanlarda kullanımına dair blgi yok		Veriliş dozuna göre etiket dışı ilaçlar		Veriliş yoluna göre etiket dışı ilaçlar		Veriliş endikasyonuna göre etiket dışı ilaçlar		Ruhsatsız İlaçlar		Total	
	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	n	%	N	%
Beslenme ve Metabolizma	102	54,3	0	0,0	55	29,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	31	16,5	188	100
Endokrin sistem	24	61,5	2	5,1	13	33,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0	39	100
Gastrointestinal Sistem	13	34,2	0	0,0	21	55,3	4	10,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	38	100
Hematoloji sistem ve kan ürünleri	99	83,2	16	13,4	4	3,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	119	100
Solunum Sistemi İlaçları	40	93,0	3	7,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	43	100
Kardiyovaskuler İlaçlar	2	0,9	82	37,3	130	59,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	2,8	220	100
Sensorial organlar (göz,kulak,burun)	7	3,5	63	31,3	131	65,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	201	100
Sistemik Antibiyotikler	71	12,7	18	3,2	242	43,4	222	39,8	0	0,0	5	0,9	0	0,0	558	100
SSS İlaçları	44	36,1	0	0,0	55	45,1	22	18,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	122	100
Diğer ilaçlar	29	40,3	8	11,1	22	30,6	9	12,5	2	2,8	1	1,4	1	1,4	72	100
Total	431	26,9	192	12,0	673	42,1	257	16,1	3	0,2	6	0,4	38	2,4	1600	100



Şekil 8. Farklı ilaç gruplarının ruhsat kategorilerine göre dağılımı

Ruhsatsız veya etiket dışı ilaçların kullanımının gebelik yaşına göre farklılığı da araştırılmış, prematüre bebeklerde ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanımı (n=708) % 69,7 iken, zamanında doğan bebeklerde (n=466) % 78,7 olduğu görülmüştür ($p< 0,05$), (Tablo 17).

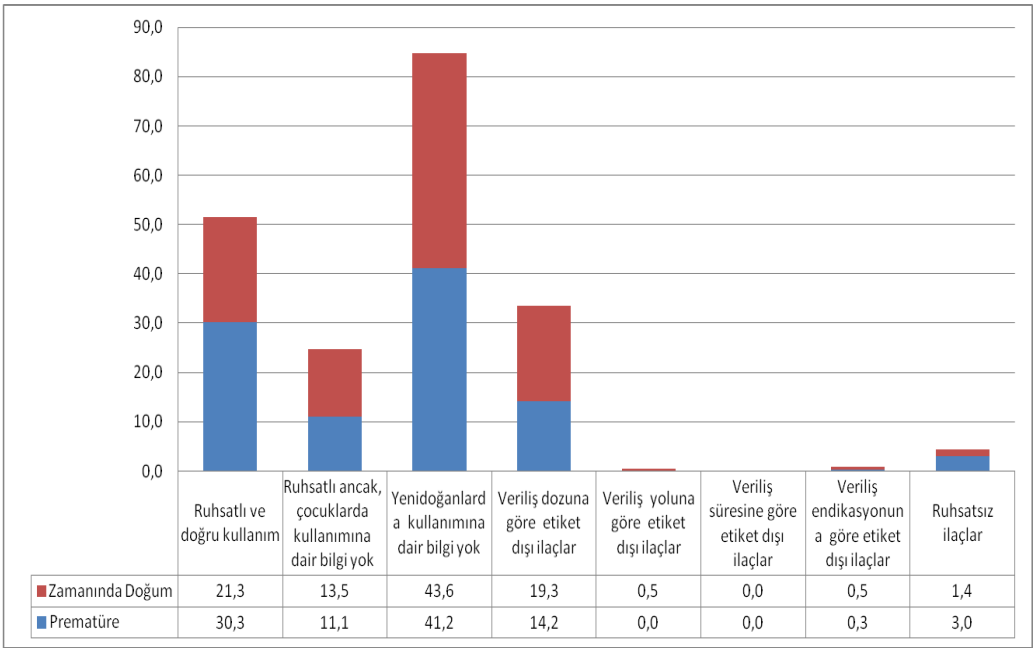
Tablo 17. İlaçların ruhsat dağılımının gebelik yaş grupuna göre analizi

Gebelik yaşı	Ruhsat Durumu						Ki-Kare Analizi	
	Ruhsatlı		Ruhsatsız veya etiket dışı		Total			
	N	%	N	%	n	%	Ki-Kare	P
Prematüre	305	30,3	703	69,7	1008	100	15,2	0,0001
Zamanında Doğum	126	21,3	466	78,7	592	100		
Total	431	26,9	1169	73,1	1600	100		

Yenidoğan bebeklerde ruhsatlı olduğu halde etiket dışı kullanılan ilaçların prematürelerde % 68,8 olup, zamanında doğanlarda bu rakamın daha yüksek % 78,4 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 18), (Şekil 9).

Tablo 18. Gebelik yaşına göre ilaçların ruhsat kategorilerinin dağılımı

Gebelik Yaşı	Ruhsat Detayı															
	Ruhsatlı ve doğru kullanım		Çocuklara ait bilgi olmayan		Yenidoğana ait bilgi olmayan		Dozuna göre etiket dışı ilaçlar		Veriliş yoluna göre etiket dışı		Endikasyona göre etiket dışı		Ruhsatsız		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%	N	%	n	%
Prematüre	305	30,3	112	11,1	415	41,2	143	14,2	0	0,0	3	0,3	30	3,0	1008	100,0
Zamanında Doğum	126	21,3	80	13,5	258	43,6	114	19,3	3	0,5	3	0,5	8	1,4	592	100,0
Total	431	26,9	192	12,0	673	42,1	257	16,1	3	0,2	6	0,4	38	2,4	1600	100,0



Şekil 9. Gebelik yaşına göre ilaçların ruhsat kategorilerinin dağılımı

İlaçların gebelik alt gruplarına göre dağılımına bakıldığında ruhsatsız ilaçların çoğunun 31-36 haftalık bebeklerde (% 3,5) kullanıldığı bulunmuştur. Yanlış dozda ilaç kullanımları ise en sık ≥ 37 hafta bebeklerde (% 19,3) görülmüştür (Tablo 19).

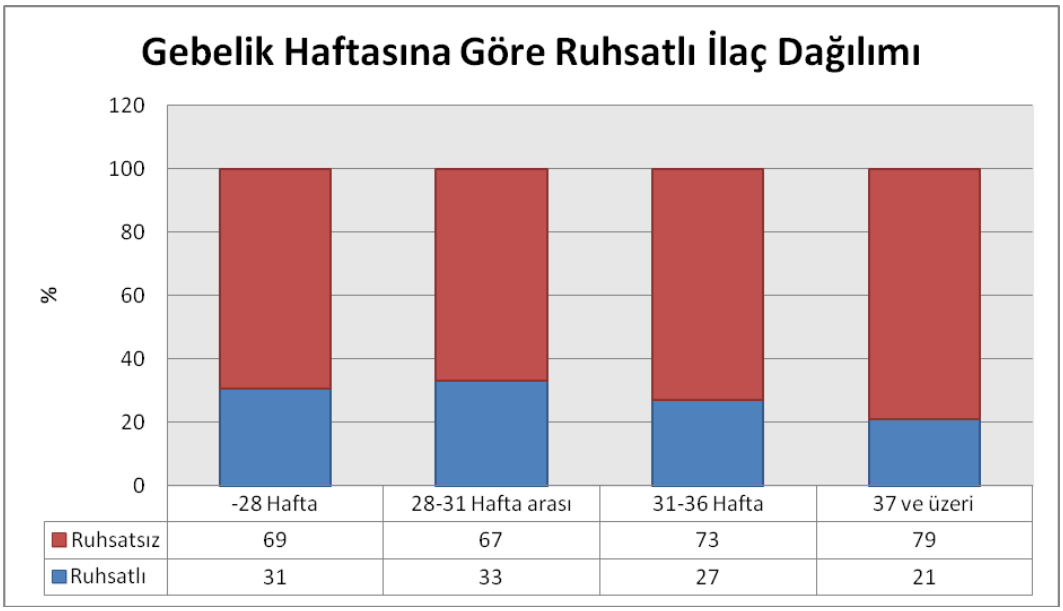
Tablo 19. İlaçların ruhsat kategorilerinin gebelik alt gruplarına göre dağılımı

Gebelik Yaş Grubu	Ruhsat Detayı															
	Ruhsatlı ve doğru kullanım		Ruhsatlı ancak çocuklarda kullanımına dair bilgi yok		Yenidoğanlarda kullanımına dair bilgi yok		Veriliş dozuna göre etiket dışı ilaçlar		Veriliş yoluna göre etiket dışı ilaçlar		Veriliş endikasyonuna göre etiket dışı ilaçlar		Ruhsatsız ilaçlar		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
< 28 Hafta	42	30,7	23	16,8	59	43,1	12	8,8	0	0,0	0	0,0	1	0,7	137	100,0
28-30 Hafta	147	33,3	47	10,6	182	41,2	52	11,8	0	0,0	0	0,0	14	3,2	442	100,0
31-36 Hafta	116	27,0	42	9,8	174	40,6	79	18,4	0	0,0	3	0,7	15	3,5	429	100,0
≥ 37 Hafta	126	21,3	80	13,5	258	43,6	114	19,3	3	0,5	3	0,5	8	1,4	592	100,0
Total	431	26,9	192	12,0	673	42,1	257	16,1	3	0,2	6	0,4	38	2,4	1600	100,0

Ayrıca, YYBÜ'de tedavi gören bebeklerin gebelik yaş alt gruplarına göre ruhsatlı ve ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanım oranlarına bakıldığında, gebelik haftası arttıkça ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanım oranının da istatiksel olarak anlamlı derecede artmakta olduğu görülmüştür ($p< 0,05$), (Tablo 20), (Şekil 10).

Tablo 20. İlaçların ruhsat dağılımının gebelik yaş alt gruplarına göre analizi

Gebelik yas grupları	Ruhsat Durumu						Ki-Kare Analizi	
	Ruhsatlı		Ruhsatsız veya etiketdışı		Total			
	n	%	N	%	n	%	Ki-Kare	P
< 28 Hafta	42	31	95	69	137	100	19,5	0,0001
28-31 Hafta	147	33	295	67	442	100		
31-36 Hafta	116	27	313	73	429	100		
≥ 37 Hafta	126	21	466	79	592	100		
Total	431	27	1169	73	1600	100		



Şekil 10. İlaçların gebelik yaş alt gruplarına göre ruhsat dağılımı

5. TARTIŞMA

Hastanemizin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde bir yıl süresince yaptığımız çalışmada bebeklerin yüksek oranda (% 73,1) rushsatsız veya etiket dışı ilaç kullandıkları saptanmıştır. Özellikle, zamanında doğan (≥ 37 hafta) bebeklerde prematürelerle (% 69,7) mukayesede ruhsatsız veya etiket dışı kulanım oranının daha yüksek olduğu (% 78,7) tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın üstün yanlarından biri, öncellikle prospektif bir çalışma olmasındadır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların verileri yattıkları süre boyuca hasta kartlarından ve hemşire gözlemlerinden toplanarak kaydedilmiştir. Verilerin bu şekilde toplanması veri kaybının olmamasına neden olmuştur. Ayrıca, çalışmamıza bir yıl içinde YYBÜ'ne yatarak 24 saatten fazla tedavi gören tüm hastalar dahil edilmiştir ki, bu Türkiye'de Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri arasında yapılan geniş kapsamlı ilk çalışmadır. Ülkemizden 2012 yılında Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada 17 farklı hastanenin YYBÜ'de tedavi gören 464 hastaya sadece 24 saatlik bir periyot içerisinde uygulanan tedaviler toplanarak değerlendirilmştir (45).

Bir yıl içerisinde Yenidoğan Servisi ve Yoğun Bakımına toplam 455 hasta yatışı olup, onlardan % 58,7'si ilaç tedavisi almışlardır. Jana Lass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu değer % 71 olarak bulunmuştur (51).

Bizim yaptığımız çalışmada YYBÜ'de yatarak tedavi gören 267 hastanın aldığı 1600 ilaç uygulaması farklı kriterlere göre incelenmiştir. Bir yıl içerisinde bebeklere uygulanan ilaç sayısı ortalama 6 olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda bu rakam 3,4 ile 11,1 arasında değişmektedir (39, 52,

53, 54). Kullandığımız ortalama ilaç sayısının çok yüksek olmaması ilaç kullanan bebekler arasında prematürelerin ve zamanında doğmuşların eşit sayıda olmasından kaynaklanmaktadır. Hasta sayılarının % 69'u prematüre bebeklerden oluşan Neubert ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada ortalama ilaç sayısı 11,1 olarak bulunmuştur (53).

Çalışmamızda YYBÜ'de kullanılan ilaç gruplarının incelenmesinde en sık kullanılan ilaç grubunun sistemik antibiyotikler olduğu görülmüştür. Buna benzer şekilde Almanya'dan, Estonya'dan, Türkiye'den ve Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan çalışmalarda da YYBÜ'de en sık kullanılan ilaç grubunun sistemik antibiyotikler olduğu saptanmıştır (45, 51, 53, 55).

Bizim çalışmada yenidoğanların kullandığı tüm ilaçların %34,9'nu sistemik antibiyotikler oluşturmaktadır. Özellikle, zamanında doğan bebeklerde bu oranın diğer gebelik yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, ünitemizde en sık kullanılan sistemik antibiyotiklerin amikasin ve ampisilin olduğu saptanmıştır. Literatüre baktığımız zaman İtalya'dan Dell'Aera ve arkadaşlarının Türkiye'den Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmalarda da aynı sonuç görülmüştür (39, 45). Büyük Britanya'dan, Australya'dan ve ABD'den yapılan çalışmalarda en sık kullanılan ilacın gentamisin olduğu tespit edilmiştir (46, 56, 57, 58, 59). Yine ABD'den yapılan başka bir çalışmada sefotaksimin YYBÜ'de en sık kullanılan sistemik antibiyotik olduğu gösterilmiştir (52).

Bu çalışma sonucunda, kardiyovasküler sistem ilaçlarının (% 13,6) YYBÜ'de ikinci en sık kullanılan ilaç grupu olduğu tespit edildi. Özellikle,

zamanında doğan bebeklerde kullanım oranının daha fazla (% 17,9) olduğu görülmüştür. Umbilikal arter açık tutulması ve santral kateterlerin bakımı için kullanılan heparin preparatı YYBÜ'de sık kullanılan (% 5,1) ilaçlardan biri olup daha çok (% 64) preamatürelerde kullanılmaktadır. İnotropik etkileri nedeniyle sık kullanılan Dopamin ve Dobutamin ilaçlarının ise prematüre ve zamanında doğan bebeklerde eşit oranda uygulandığı saptanmıştır.

Solunum sistemi ilaçları da sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Prematüre bebeklerde akciğer ve solunum merkezinin immatür olması, ayrıca surfaktan sentezinin yetersizliği nedeniyle bu grup hastalarda solunum sistemi ilaçlarına gereksinim artmaktadır. Yaptığımız çalışmada tüm solunum sistemi ilaçlarının % 86'sının prematüre bebeklerde kullanıldığı saptanmış olup, onların da % 94,7 sini surfaktant preparatları ve kafein sitrat oluşturmaktadır. 2001 yılında ABD'den Warrier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 haftadan küçük doğan bebeklerin % 100'ne, 24-27 haftalarda doğan bebeklerin ise % 81'ne surfaktant tedavisi verilmiştir (55). Bizim çalışmamızda doğum haftası ≤ 30 olan bebeklerin %50'sinin surfaktant tedavisi aldığı görülmüştür. Almanya'da 2 farklı merkezden yapılan çalışmada ise 24-27 hafta arasında doğulan bebeklerin % 38'ne ve % 70'ne surfaktant tedavisinin verildiği tespit edilmiştir (53, 60).

Çalışmamızda, beslenme ve metabolizma grubundan olan ilaçların YYBÜ'de sık kullanılan ilaçlar arasında olduğu tespit edilmiştir. Özellikle Vitamin D3 ve A, C, D vitaminlerinden oluşan multivitamin damlaların prematüre ve zamanında doğan bebeklerde yüksek kullanım oranının olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda yenidoğanın büyüme ve gelişimi için önemli olan vitamin D ve A'nın prematüre bebeklerde zamanında doğanlara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır (61). Viatmin D kemik gelişiminde önemli faktörlerden biri olmakla beraber, yetmezliğinde bazı akut ve kronik hastalıkların (tip 1 diyabet, akciğer hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları) rıskinin arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62, 63,64). Vitamin A, prematüre bebeklerin normal akciğer gelişiminde, solunum yolu epitel hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında, ve fotoreseptörlerin gelişiminde önemli faktörlerden biri olup, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enteral ve parenteral yolla verildiğinde oksijen ihtiyacının ve ölüm sıklığının azaltdığına dair bilgiler yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (65, 66, 67).

Ünitemizde özellikle prematüre yenidoğanlara erken dönemde (2-4 haftada) başlanan Vitamin D3'ün % 6,4, multivitamin preparatlarının % 1,8 oranında kullanıldığı tespit edilmiştir. Ülkemizden yapılan diğer çalışmada YYBÜ'de kullanılan ilaçların % 6,3'nün multivitaminler olduğu görülmüştür (45).

Yaptığımız çalışmada YYBÜ'de bir yılda kullandığımız ilaç uygulamalarının % 2,4'ünün ruhsatsız olduğu bulunmuş olup, farklı ülkelerden yapılan değişik çalışmalarda bu değer % 6,3 - % 19 arasında değişmektedir (46, 53, 57, 68, 69). 2000 yılında Hollandadan t'Jong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu rakamın % 62 olduğu görülmüştür ki, bu kadar yüksek oran ülkede pediatrik ilaç formüllerının yetersizliğinden dolayı ilaçların büyük kısmının hastane eczanelerinde hazırlanmasından, kaynaklanmaktadır (70, 71).

Çalışmamızın sonucunda, bir yıl içerisinde kendi ünitemizde yenidoğanlara uygulanan tüm ilaçların % 70,8'nin farklı kategorilere göre etiket dışı olduğu saptanmıştır. Literatürde yapılan bir çok çalışmada bu değerin % 34 – % 62 arasında olduğu bildirilmiştir (39, 46, 53, 57, 68, 72).

Ünitemizde özellikle zamanında doğan bebeklere kullanılan etiket dışı ilaç sayısının (% 79,7) prematürelerle mükayesede (% 69,7) daha fazla olduğu görülmüştür. Bizim sonuçlara benzer şekilde Maria Dell'Aera ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prematürelerde % 48,6, zamanında doğanlarda ise % 53,7 etiket dışı ilaç kullanımı saptanmıştır (39). Yine benzer sonuçlar Laforgia ve arkadaşlarının 2013 yılında İtalyadan yaptığı çalışmada da görülmüş olup, zamanında doğan bebeklere % 50,7, prematürelere ise % 44,4 oranında etiket dışı ilaç kullanımı tespit edilmiştir (72). Buna karşın, Janna Lass ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada zamanında doğan bebeklere kullanılan ilaçların % 72'sinin prematürelere ise % 90'nın etiket dışı ilaçlar olduğu bulunmuştur (51). Avenel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prematürelerle (% 62) zamanında doğulmuşlar (% 64) arasında etiket dışı ilaç kullanımında anlamlı fark saptanmamıştır (68).

Ünitemizde kullanılan ilaçların prospektüsünde yenidoğanlarda kullanımına dair bilginin olmaması etiket dışı ilaç kullanımının en sık sebebi (% 42,1) olarak görülmüştür. Buna benzer olarak Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuç (% 50,1) bulunmuştur (45). Maria Dell'Aera ise etiket dışı ilaç kullanımının en sık nedenini prospektüste belirtilen dozdan daha yüksek

dozlarda kullanma olarak bildirilmiştir. Onun çalışmasında bu oran % 45 olarak saptanmıştır (39).

Literatürde yapılan çalışmalarda en sık etiket dışı kullanılan ilaç grupları da araştırılmış, daha çok sistemik antibiyotiklerin etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır. Örneğin, Janna Lass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yenidoğanlara kullanılan antibiyotiklerin % 83'ünün etiket dışı olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise, ilaç grupları arasında sensorial organlar (göz, burun, kulak damlaları, göz pomatları) grubunun (% 96,5) ve kardiyovasküler sistem ilaçlarının (% 96,3) büyük kısmının etiket dışı kullanıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, bir yıl içerisinde en sık kullanılan etiket dışı ilaç grubunun sistemik antibiyotikler (% 43) olduğu görülmüştür.

Yenidoğan Yoğun Bakımda kullanılan ilaçların dozları da çalışmamızda incelenmiştir. Bir yıl içerisinde yenidoğanlara kullanılan ilaçların % 16'sı farklı dozda uygulanmış olup, bunların büyük kısmı sistemik antibiyotik grubu ilaçlardır. Yenidoğanlarda erken neonatal sepsisin takip ve tedavisinde sıkıca kullanılan amikasin preparatı prospektusta belirlenen dozdan farklı şekilde uygulanmış olup, farklı dozda kullanılan ilaçların % 67,7'sini oluşturmaktadır. Bu grubun diğer üyelerinden olan piperasilin tazobaktamın prospektüs bilgilerinde 2 yaş altı çocuklarda kullanılmaması ile ilgili uyarı olsa da, ünitemizde sık uygulanan ilaçlardandır.

Kardiyovasküler sistem ilaçlarından olan ve farklı gebelik yaşlarında inotropik destek amacıyla ünitemizde sık kullanılan dopamin, dobutamin preparatlarının çocuklarda ruhsatı bulunmamaktadır. Yine bu gruptan olan heparin

preparatının ise çocuklarda kullanımına dair bilgi olsa da yenidoğanlarda kullanma izni yoktur.

Sedatif ve analjezik ilaçlar YYBÜ'de geniş kullanılan ilaçlardandır. Bu gruptan en sık kullanılan remifentanilin (tüm ilaçların % 1,9) yenidoğan bebeklerde kullanımına dair ruhsatı olmayıp ülkemizde etiket dışı kullanılmaktadır. Australya'dan O'Donnell ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada sedasyon ve analjezi amacıyla kullanılam morfin, YYBÜ'de ikinci en sık kullanılan ilaç olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, morfinin YYBÜ'de en sık kullanılan etiket dışı ilaç olduğu (% 8,3) gösterilmiştir (46).

Çalışmamızın eksik yanlarından biri uygulanan ilaçların yan etkilerinin kaydedilmemesidir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören yenidoğanlar ilaç yan etkilerine maruz kalmak açısından büyük risk taşımaktadırlar. Ayrıca, hasta yenidoğanlarda ilaç yan etkilerini organ immatüritesi ve disfonksiyonlarının sebep olduğu durumlardan ayırt etmek oldukca zordur. Özellikle, ruhsatsız veya etiket dışı ilaçların görülen yan etkilerinin kaydedilmesi sonrakı dönemlerde YYBÜ'de ilaç tedavisinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir. Yayımlanan bazı çalışmalarda yenidoğan ve çocuk hastalarda ilaç yan etkilerinin sıklığının artmasının ruhsatsız veya etiket dışı ilaçların kullanımı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (73, 74). 2012 yılında Wei Du ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı ilaçların bebeklerde yüksek oranda yan etkilere neden olduğu saptanmıştır. Bunlardan en sık benzodiazepin grupu ilaçlardan olan midazolam ve lorezepam kullanımının bebeklerde konvulsiyon, saturasyon düşüklüğü ve taşikardiye neden olduğu tespit edilmiştir.

Antimikrobiyal ilaçlardan en sık yan etki azitromisinde görlmüş olup, onun kullanımının yenidoğanlarda hiperbilirubinemi, apne, bradikardi ve elektrolit imbalansı gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (76).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda toplamda bir yıl içinde YYBÜ'de kullanılan tüm ilaçların % 73,1 nin ruhsatsız veya etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır. Ülkemizden yapılan diğer çalışmada bu rakam % 62,3 olarak bulunmuştur (45). Bu sonuçlar Türkiye'de YYBÜ'de kullanılan ilaçların önemli bir kısmının ruhsatsız veya etiket dışı kullanıldığının bir göstergesidir. Özellikle, prematüre bebeklerde etkileri ve güvenirliği tam kanıtlanmamış ilaçların verilmesi tam olgunlaşmamış organ fizyolojisi ve çeşitli hastalıkları ile biraraya gelince ilaç yan etkilerinin oluşmasına sebep olabilir. Bu nedenle Türkiyede, yenidoğanlarda kullanılan ruhsatsız veya etiket dışı ilaçlarla ve onların kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilerle bağlı veri toplama sisteminin oluşturulması ayrıca, ilaç çalışmalarının arttırılması, toplumun en hassas grubu sayılan yenidoğan yaş grubu hastalarının tedavisinde ilaca bağlı risklerin azaltılması ve yasal anlamda doğru tedavi verilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇ

- Çalışmaya 01.08.2013- 31.07.2014 tarihleri arasında GÜTF'si YYBÜ'si ve Servisinde yatırılarak tedavi gören 273'ü (% 60) erkek, 182'si (% 40) kız, toplam 455 yenidoğan dahil edilmiştir.
- Hastalar gebelik yaşlarına göre dört alt gruba ayrılmıştır. Birinci grup, < 28 hafta, ikinci grup, 28-30 hafta, üçüncü grup, 31-36 hafta ve dördüncü grup ≥37 hafta olan bebeklerden oluşturulmuştur.
- Hastaların gebelik yaşı, ortalama ± SD, 34,6 ± 2,0 hafta (min-maks = 22,0-41,4) idi.
- Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama ± SD, 2783,0 ± 848,1 gr (min-maks= 470- 4790), hastaneye yatış ağırlıkları ortalama ± SD, 2845,7 ± 791,0 gr (min-max= 470-4900 gr) olarak hesaplanmıştır
- Yenidoğanların hastanede kalış süresi ortalama ± SD, 11,2 ± 18,4 gün (median, min-maks= 6, 1- 146) olarak kaydedilmiştir.
- İzlenen 455 yenidoğandan 15'i (% 3,3) exitus olmuş, 438'i (% 96,3) iyilik haliyle taburcu edilmiştir.
- Çalışma süresince hastanede yatırılarak tetkik ve tedavisi gerçekleştirilen bu 455 hastadan 267'si (% 58,7) YYBÜ'de izlenmiş ve değişik ilaç tedavileri uygulanmıştır. 188 (% 41,3) hasta ise yenidoğan servisinde hiç ilaç tedavisi almadan sadece takip edilerek taburcu edilmiştir. İlaç almayan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

- Yenidoğan Yoğun Bakıma yatarak tedavi alan hastaların % 50,6'sı (n=135) prematüre, % 49,4'ü (n=132) zamanında doğan bebeklerdir.
- Hasta başına kullanılan ilaç sayısı ortalama ± SD, 6 ± 7 (ortanca, min-maks =3, 1-43) olarak bulunmuştur.
- Bir yıl boyunca yapılan 1600 ilaç uygulamasının 1008'i (% 63) prematürelere, 592'si (% 37) zamanında doğan bebeklere uygulanmıştır.
- Çalışma süresince YYBÜ'de en çok kullanılan ilaç grupunun (% 34,9) sistemik antibiyotikler olduğu görülmüştür.
- Endokrin sistem n=41 (% 2,6) ve gastrointestinal sistem n=38 (% 2,4) ilaçlarının YYBÜ'de en az kullanılan ilaçlar olduğu bulnmuştur.
- Çalışmada, YYBÜ'de bir yıl içerisinde kullanılan ilaçların ruhsat durumuna bakıldığında tüm ilaçların % 2,4'nün ülkemizde ruhsatlandırılmamış olduğu saptanmıştır
- İlaç çeşitlerine bakıldığında toplam 115 farklı çeşit ilaç kullanılmış olup, bu ilaçların % 8,6'nın ülkemizde ruhsatının olmadığı ayrıca, kullanılan ilaç çeşitlerinin % 58,2 nin etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır.
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde bir yıl içerisinde bebeklere uygulanan 1600 ilaç tedavisinden % 73,1'nin ruhsatsız/etiket dışı olarak kullanıldığı saptanmıştır.
- Çalışmaya alınan hastaların gebelik yaşına göre bakıldığında zamanında doğanlara ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanımı (% 78,7) istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p< 0,05$).

- Bebeklerin farklı gebelik yaş alt gruplarında ilaç kullanımlarını inceledğimiz zaman gebelik haftası arttıkça ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanım oranının da istatiksel olarak anlamlı derecede artmakta olduğu görülmüştür ($p< 0,05$).

7. ÖZET

İmmatür organ fonksiyonları, doğum sonrası yaşama uyumdakı zorluluklar ve gecikmeler ile erken doğum gibi durumlarda yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı oluşabilmektedir. Yenidoğan bebekler yoğun bakımda yatış süresince aldıkları çoklu sayıda ve farklı çeşitte ilaçların yan etkilerine maruz kalma riski taşımaktadırlar.

Prematüre ve hasta yenidoğanlarda uzun yıllardır ciddi ilaç kullanımı mevcuttur, ancak çok az ilacın çok merkezli randomize klinik çalışması vardır. Aynı zamanda ilaçların değişik gebelik ve kronolojik yaşlardaki farmakolojisi ile ilgili bilgiler de yetersizdir. Yenidoğanlarda ilaç çalışması yapmak zor olduğundan kullanılan ilaçların bir bölümü, tüm dünyada ve ülkemizde etiket dışı – "Off-label" (üzerinde yazan endikasyonun dışında kullanım) olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, Gazi Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak tedavi gören hastalarda ilaç kullanımının belirlenmesi, kullanılan ilaçların doz, veriliş yolu, endikasyonu gibi değişik açılardan etiket dışı olup olmadığının saptanması ve ünitemizin mevcut durumunun ortaya konmasıdır.

Bu çalışma prospektif olarak Gazi Üniversitesi Hastanesinin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) 01.08.2013- 31.07.2014 tarihleri arasında YYBÜ'ne yatarak 24 saatten fazla tetkik ve tedavi edilen tüm hastalar üzerinde yapılmıştır. Yenidoğan Servisine gözlem amacıyla yatan ve herhangi bir tedavi uygulanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Öncelikle hastalara

uygulanan tüm ilaçların dozu, veriliş yolu, süresi, endikasyonu kayedilmş, her bir ilacın ruhsat durumuna göre ruhsatlı veya ruhsatsız olması araştırılmıştır. Ruhsatlı ilaçlar da etiket bilgilerine göre doz, veriliş yolu, veriliş süresi, endikasyonu dikkata alınarak etiket dışı kullanımlar saptanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda bir yıl içerisinde YYBÜ'de 115 çeşitten oluşan 1600 ilaç tedavisi uygulandığı görülmüştür. Bu süre zarfında kullanılan tüm ilaçların % 2,4'nün ülkemizde ruhsatı olmayıp, % 73,1'nin ise ruhsatsız veya etiket dışı kullanıldığı saptanmıştır. Ayrıca, hastaların gebelik yaşına göre ruhsatlı ve ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanım oranlarına baktığımız zaman zamanında doğanlarda ruhsatsız/etiket dışı ilaç kullanımı (% 78,7) istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek görülmektedir ($p< 0,05$).

8. SUMMARY

The newborn children may require intensive care in cases such as immature organ functions, difficulties and delays in postnatal life adaptation, and preterm birth. Newborn children are at risk for exposure to the side effects of multiple and various medications administered during their stay in intensive care unit.

Medication has been seriously used in premature and ill newborn children for many years; however, a very limited number of medications have multicenter, randomized clinical trials. Additionally, information about the pharmacology of the medications at pregnancy and chronological ages are inadequate. Since drug studies are difficult to conduct on newborn children, some of the medications are used off-label in Turkey and around the world.

The present study aimed to determine the use of medication in inpatients at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Gazi University to determine whether the medications used were off-label in various aspects such as dose, route of administration, and indications, and to report the current status of the institution.

The present study was prospectively conducted on all patients who stayed in the NICU of the Neonatal Intensive Care Unit, Gazi University Hospital between 01.08.2013 and 31.07.2014 and received tests and treatment for longer than 24 hours. The patients who were admitted to the maternity ward for observational purposes and did not receive any treatment were excluded from the study. First, the dose, route of administration, duration, and indication of all medications administered to the patients were recorded, and the status of

marketing authorization (licensed or unlicensed) was investigated for each drug. For unlicensed drugs, off-label use was detected in consideration of the dose, route of administration, duration of administration, and indication based on the label.

The present study concluded that 1600 medication treatments of 115 types were administered in NICU within one year. Of all medications used within the said time, 2.4% were unlicensed in Turkey and 73.1% were used as unlicensed or off-label. Additionally, given the rates of licensed and unlicensed/off-label medication use for the gestational age of the patient, it is seen that the unlicensed/off-label medication use (78.7%) is statistically significantly higher in term infants ($p < 0.05$).

9. KAYNAKLAR

1. Elsbury DL, Ursprung R. A Quality İmprovement Approach to Optimizing Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin. Perinatol. 39. 2012; 1-10
2. Allegaert K, Langhendries JP, Van Den Anker JN. Educational paper: do we need neonatal clinical pharmacologists? Eur J Pediatr 2013; 172: 429-35
3. Eroğlu L. Pediyatrik Farmakoloji. Editörler: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediyatri 4. baskı. Nobel Tıp, 2010: 1975-85.
4. Turner MA. Neonatal drug development. Early Hum Dev 2011;87:763-8.
5. Skinner AV. Neonatal Pharmacology. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. 2010.
6. Blummer JL, Reed Md.Principles of neonatal and pediatric pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice.3 rd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
7. Loebstein R, Koren G. Clnical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates an children. Ped.Rev 1998; 19:423-8.
8. Silverio J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral adminstration. Pediatrics 1973; 51: 578-80
9. Conroy S, Choonara İ, İmpicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards İn European

countries. European Network for drug İnvestigation in Children. BMJ 2000; 320: 79-82.

10. Alcorn J, McNamara PC. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Del REV 2003;55: 667-86.

11. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Intramuscular injection of drugs. N Engl J Med 1976;295: 542-6.

12. Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. Clin Perinatol 1987;14: 911-30.

13. Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barier maturation in the newborn infant. Pediatrics 1995; 96: 688-92.

14. Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. Pediatr Dermatol 2000;17: 436-9

15. Tayman C, Allegaert K. Gelişimsel Farmakoloji: Çocuklar Küçük Erişkinler Değildir. Yeni Tıp Dergisi 2009; 26:198-204.

16. Tetelbaum M, Finkelstein Y, Nava-Ocampo AA, Koren G. Back to basics: understanding drugs in children: pharmacokinetic maturation. Pediatr Rev 2005;26: 321-8.

17. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42: 59-98.

18. Mac Namara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. AAPS Pharma Sci 2002;4: 1-8.

19. Windorfer A, Kuenzer W, Urbanek R. The influence of age on the activity of acetylsalicylic acid-esterase and protein-salicylate binding. Eur J Clin Pharmacol 1974;7: 227-31.

20. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol 1971;3: 189-93.

21. Sumpter A, Anderson BJ. Pediatric Pharmacology in the first year of life. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22: 469-75

22. Van Den Anker JN. Developmental pharmocology. Dev Disabil Res Rev 2010; 16:233-238.

23. Wildt SN. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 935-948

24. Hines RN. Developmental expression of drug metabolising enzymes: impact on disposition in neonates and young children. İnt J Pharm doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.079.

25. Pynnönen S, Sillanpää M, Frey H, Iisalo E. Carbamazepine and its 10,11-epoxide in children and adults with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol 1977;11: 129-33.

26. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. 10,11-epoxide in children and adults with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol 1977;11: 129-33.

27. Crestil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. Food Addit Contam 1998;15: 45-51.

28. Aranda JV, Collinge JM, Zinman R, Watters G. Maturation of caffeine elimination in infancy. Arch Dis Child 1979;54: 946-9.

29. Cote CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. Pharmacokinetics and pharmacology of drugs usedin children. İn: Cote CJ, Lerman J, Todres İD, eds. A practice of anaesthesia for infants and children. 4 th edn. Elsevier, 2008.

30. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV, et Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. J Pediatr 1999;135: 423-9.

31. Shargel L, Yu ABC. Drug clearance. In: Introduction to pharmacokinetics. Applied Biopharmaceutics and Phramapharmcokinetics 3rd edition. Norwalk: Appleton and Lange. 1993; p: 265-92.

32. Gibaldi M. Drug disposition-elimination. In: Biopharmaceutics and clinical phramapharmcokinetics. 3rd edition. Philedelphia: Lea and Febiger. 1984; 181-205.

33. Alexander GR, Koagan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. Us birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, Hispanics, and blacs. Pediatrics. 2003;111:e 61-6

34. Glover DD, Amonkar M,Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:1039-1045.

35. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2000; 40:165-172.

36. Aranda JV, Cohen S, Neims AH. Drug utilization in a newborn intensive care unit. J Pediatr 1976; 89: 315-317

37. Aranda JV, Collinge JM, Clarkson S. Epidemiologic aspects of drug utilization in a newborn intensive care unit. Semin Perinatol 1982; 6: 148-154.

38. Allegaert K, Velde M, Anker John. Neonatal clinical pharmacology. Pediatric Anesthesia İSSN 1155-5645.

39. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. Pharm World Sci 2007; 29:361-367.

40. Beşeri Tıp Ürünleri Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. 2005; 25705

41. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. Pediatrics. 1999; 104:585-590.

42. Wilson JT. Pragmatic assessment of medicines available for young children and pregnant or breast –feeding women. İn: Morselli P, Garattini S, Sereni F, eds. Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology. New York, NY: Reaven Pres; 1975: 411-421.

43. Schirm E, Tobi H, de Jong-an den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off- label drug use in children outside the hospital. Pediatrics. 2003; 111: 291-295.

44. Lindell - Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in theree pediatric wards in Filland and review of the international literature. J Clin Pharm Ther. 2009;34: 277-278.

45. Oğuz 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; 34:136-141.

46. Colm PF, O'Donnell, Robyn J, Morley S, Morley CJ. Unlicensed and Off - Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. Pediatrics 2002; 110; e52

47. Shirkey H. Therapeutic orphans (editorial). J Pediatr. 1968:72;119-120.

48. Allegaert K. Tailored tools to improve pharmacotherapy in infants. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2014; 10(8): 1069-1078

49. Stries JL, Ward RM. Newborns, one of the last therapeutic orphans to be adopted. JAMA Pediatr 2014;168:106-8

50. Laughon MM, Avant D, Triphathi, N et al. Drug labeling and exposure in neonates. JAMA Pediatr 2014;168:130-6

51. Lass J, Kaar R, Jogi K,Varendi H, Metsvaht T, Lutsar I. Drug utilisation and off- label use of medicines in Estonian neonatal units. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67:1263-1271.

52. Du W, Warrier I, Lehr VT, Salari V, Ostera E, Aranda JV. Changing Patterns of Drug Utilization in a Neonatal İntensive Care Population. Am J Perinatol 2006;23:279-286.

53. Neubert A, Lukas K, Leis T, Dormann H, Brune K, Rascher W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. Eur J Pharmacol 2010; 66:87-95.

54. Daniell AJ, Darlow BA. Audit of drug usage in a regional neonatal intensive care unit. Aust Paediatr J 1989; 25:207-210

55. Warrier I, Du W, Natarajan G, Salari V, Aranda J. Patterns of Drug Utilization in a Neonatal Intensive Care Unit. Journal of Clinical Pharmacology 2006; 46: 449-455.

56. Lesko SM, Epstein MF, Mitchell AA, Resent patterns of drug use in newborn inensive care. J Pediatr 1990; 116: 985-990.

57. Conroy S, McİntyreJ, Choonara İ. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Chid Fetal Neonatal Ed 1999;80:F142-F145.

58. Turner MA, Lewis S, Field D. Priorites in the neonatal medicines research: a scoping exercise, Abstract, Biannual Meeting ESDPP, Rotterdam 2008.

59. Clark HR, Barry MD, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported Medication Use in the Neonatal İntensive Care Unit: Data From a Large National Data Set. Pediatrics 2006;117;1979

60. Lindner U, Hilgendorff A, Frey G, Gortner L. Drug utilisation in very preterm infants: any changes during the past decade? Klin Pediatr. 2008 220: 238-242.

61. Hanson C, Thone M, Wagner J, Collier D, Lecci K, Anderson BA.Parenteral nutrition additive shortages: the short-term, long-term and potential epigenetic implications in premature and hospitalized infants. Nutrients 2012; 4(12):1977-88.

62. The EURODIAB substudy 2 study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1999;42:51–54.

63. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M.R, Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. Lancet. 2001;358:1500–1503.

64. Ginde A.A, Mansbach J.M, Camargo C.A, Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. Arch. Intern. Med. 2009;169:384–390.

65. Darlow B.A, Graham P.J. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2007:CD000501.

66. Mactier H, Mokaya MM, Farrell L, Edwards CA. Vitamin A provision for preterm infants: Are we meeting current guidelines? Arch. Dis. Child. 2011; 96:F286–F289

67. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehenkranz et al.Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1962–1968.

68. Avanel S, Bomkratz A,Dassieu G, Janauld JC, Danan C. The incidence of prescriptions without marketing product license in a neonatal intensive care unit. Arch Pediatr. 2000; 7:143-147.

69. Kieran AE, O'Callaghan N, O'Donnell Colm PF. Unlicensed and off label drug use in an Irish neonatal intensive care unit:a prospective cohort study. Acta Paediatrica ISSN 0803-5253.

70. t'Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off –label and drug use in a children's hospital. New Eng. J Med. 2000; 343:1125.

71. t'Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off –label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. Pediatrics 2001;108:1089-93.

72. Laforgia N, Nuccio MM, Schettini F, Dell'Aera, Gasbarro AR, Dell'Erba et all. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Italy. Pedatrics International 2014; 56, 57-59.

73. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Pediatr.1999; 88: 965-968.

74. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonora I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. Acta Pediatr. 1995;84 438-442.

75. Rx MediaPharma 2010. Levent Üstünbaş, editor. İnteraktif ilaç bilgi kaynağı. www.eczanet.com

76. Du W, Lehr VT, Lieh-Lai M, Koo W, Ward RM, Rieder MJ et al. An Algorithm to Detect Adverse Drug Reactions in the Neonatal İntensive Care Unit: A New Approach. The Journal of Clinical Pharmacology: 2012; 53(1) 87-95.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Dr. Nermin HACİYEVA

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

E- posta: haciyeva_nermin@hotmail.com

Doğum Yeri ve Tarihi: Bakü / Azerbaycan, 11.08.1984

Eğitim Bilgileri

- İlkokul: 1991-2000 Zekalar Lisesi

Lisans: 2001-2008 Azerbaycan Tıp Üniversitesi / Pediyatri Fakültesi

Uzmanlık:

2010-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Dil

İngilizce, Rusça