

Çocuklarda Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

Off-Label Drug Use in Children

^{1b} N. İpek KIRMIZI^a, ^{1b} Volkan AYDIN^b, ^{1b} Narin AKICI^c, ^{1b} Ahmet AKICI^b

^aİstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^bMarmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

^cİstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Çocukluk çağı, dinamik ve evre evre fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Pediatrik popülasyonda görülen farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar, ilaç kullanımı esnasında etkililik ve güvenlilik başta olmak üzere çeşitli sorunlara yol açabilmektedir. Buna göre çocuklarda kullanılacak ilaçların, yaş grubuna özgü klinik araştırmalarla incelenip, onaylarının ayrıca alınması gerekmektedir. Oysa çocuklara özgü klinik araştırma ve bu yaş grubunda onaylı endikasyona sahip ilaç sayısı, çeşitli idari ve prosedürel nedenlerle kısıtlıdır. Hekimlerin, çocuk hastaların ilaç ile tedavisini düzenlerken çocukta kullanım endikasyonu onayı olmayan müstahzarları, sıklıkla ekstrapolasyon yoluyla kullandığı bilinmektedir. İlaçların, ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları “endikasyon dışı ilaç kullanımı (EDİK)” olarak adlandırılır. EDİK oranı çocuklarda yüksek seyretmekte, özellikle küçük yaş gruplarında hemen hemen tüm ilaçların endikasyon dışı kullanılmak zorunda kalılabildiği durumlar görülmektedir. Özellikle son 20 yılda tüm dünyada, çocuklarda klinik araştırmaların artırılması için yapılan düzenlemeler ise çocuklarda ilaç kullanımı ile ilgili kanıt dayalı bilgi hacmini, dolayısıyla çocuklarda endikasyon onayı olan ilaç sayısını artırmaya başlamıştır. Bu gelişmelerin, pediatrik popülasyonda EDİK pratiğini mümkün olduğunca sınırlamaya yardımcı olacağı aşikârdır. Ancak EDİK’in rutin olmaktan öte istisnai durumlarda uygulanması hedefine ulaşmak için uzun zaman gerektiği göz önünde bulundurulduğunda, çocuklarda farmakoterapi sürecinin daha başarılı yönetilmesi için ilave yönlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, çocuklarda EDİK’in nedenleri, dünyada ve Türkiye’deki güncel durumu ve azaltılması/rasyonel yönetilmesi için atılabilecek adımlar ele alınmıştır.

ABSTRACT Childhood is a period with dynamic physiological changes stage by stage. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variations in pediatric population can cause various problems, especially efficacy and safety issues during drug use. Hence, drugs to be used in children should also be investigated and approved through clinical trials specific to the age group. However, the number of clinical trials and drugs with approved indications in children are limited for a variety of administrative and procedural reasons. Thus physicians tend to extrapolate drug information when treating their pediatric patients with unapproved indication in pediatric population. The use of drugs outside their approved purpose, including different indications, doses, administration forms, age groups, or special populations etc. is called “off-label drug use (OLDU)”. Its prevalence is high in children, especially in very young age groups where almost all drugs may have to be used off-label. In the last 20 years, the regulations to facilitate clinical research in children throughout the world have helped to increase the volume of evidence-based information about drug use, thus the number of drugs approved, in children. Obviously, these advances will decrease OLDU practice in children. Considering the long time required to achieve the goal of applying OLDU only in exceptional cases, additional guidance is needed to make the pharmacotherapy more appropriate in children. In this review, causes of pediatric OLDU practice and the current situation in Turkey and globally are evaluated with further discussion of the steps that can be taken for reduction/rational management of OLDU.

Anahtar Kelimeler: Endikasyon dışı; ilaç kullanımı; pediatri; klinik araştırmalar; rasyonel farmakoterapi

Keywords: Off-label; drug use; pediatrics; clinical trials; rational pharmacotherapy

Yeni ilaç geliştirme; uzun zaman dilimi, yüksek miktarda maliyet ve çok sayıda yetişmiş insan gücü gerektiren bir süreçtir.^{1,2} İlaç adayı bu süreçte kalitesi, etkililiği ve güvenliliği açısından pek çok konuda araştırmaya tabi tutulur ancak ilacın kullanılabileceği

olası her türlü endikasyona ve yaş grubuna araştırma sürecinde tümüyle yer verilemez. İlaç firmaları maliyetin artması ve sürenin uzaması gibi riskleri asgariye indirmek için, ruhsatlandırılacak ilaç ile ilgili araştırmaları daha standart özellikteki kişiler/hastalar

Correspondence: Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: aakici@marmara.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 25 Dec 2019

Received in revised form: 10 Jan 2020

Accepted: 10 Jan 2020

Available online: 16 Jan 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

üzerinde yapmayı tercih eder. Bu tutum, ilaç kullanımını konusunda nispeten kırılğan sayılabilecek özel popülasyonlarda (çocuk, yaşlı, gebeler vb.) ilaç kullanımı verilerinin çok daha kısıtlı olmasını da beraberinde getirir.^{3,4}

İlaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları “endikasyon dışı ilaç kullanımı (EDİK)” olarak adlandırılır.⁵ Literatüre göre çocuklarda EDİK’in, erişkinlere göre daha yüksek olduğu, hatta pediatrik yoğun bakım ünitelerinde %100’ü bulabildiği belirtilmektedir.⁶ Çocuk hastalarda EDİK’in yanı sıra “ülkede ruhsatlandırma süreci henüz tam olarak tamamlanmamış ancak özel koşullarda izinle hastaların kullanımına sunulan ilaç adayı” olarak tanımlanan “lisanssız ilaç kullanımı”na da sıkça rastlandığı bilinmektedir.⁷⁻¹¹

Çocukluk çağı, erişkinliğe göre fizyolojik farklılıklar gösteren ve ilaç kullanımı esnasında ek hassasiyet gerektiren bir dönemdir. Bununla birlikte literatürde “terapötik yetimler” olarak değerlendirilmiş olan pediatrik popülasyona özgü klinik araştırma ve pediatrik popülasyonda kullanımı ve endikasyonu onaylı ilaç sayısının, erişkinlere göre az olduğu bilinmektedir.^{6,12} Standart tedavi seçeneklerinin tükendiği durumlarda tüm dünyada başvurulan bir uygulama olan EDİK, çocuklarda da kaçınılmazdır.¹² Bu çalışmada, çocuklarda EDİK’in muhataplarının uygulamayı daha rasyonel şekilde yönetebilmesine yardımcı olacak bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

■ ÇOCUKLARDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ FAZLA OLMA NEDENLERİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDAKİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN İLAÇ KULLANIMINA YANSIMALARI

Çocukluk çağı, dinamik ve evre evre fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Sadece çocukluktan erişkinliğe geçişte değil, çocukluk çağının içinde bile birçok farmakokinetik ve farmakodinamik farklılık vardır. Bunlar, çocuklarda ilaç kullanırken çeşitli etkililik, güvenilirlik ve kullanım sorunlarına neden olabilmektedir.^{6,13,14} Güvenli ilaç kullanımında kilit nokta, klinik araştırmalarla üretilecek kanıta dayalı

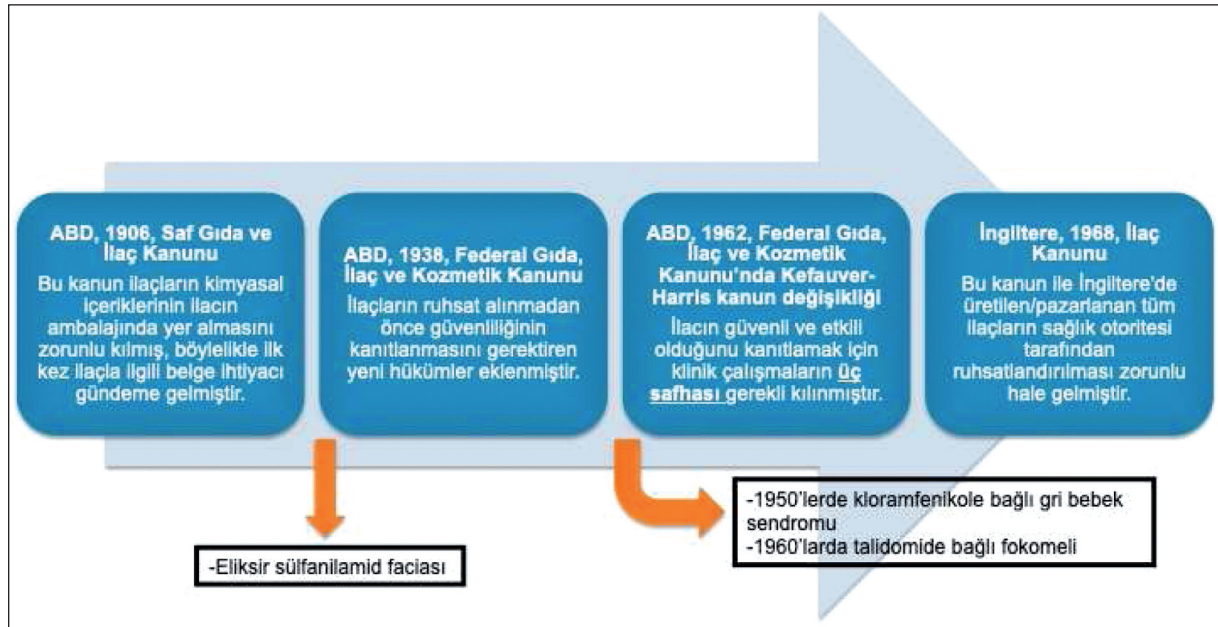
bilgi olsa da çocuklarda, yasal ve prosedürel nedenlerle yeterli klinik araştırma sayısına ulaşılamamaktadır. Bu gibi nedenler EDİK’in, çocuklarda sık görülmesine zemin hazırlar.^{6,15} Çocuklarda ilaç kullanımını açısından önem taşıyan farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerden öne çıkanlar aşağıda sıralanmıştır:

■ **Emilim**, 2 yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre belirgin şekilde farklıdır. Mide asit salgısının yetersizliği ve gastrointestinal motilitenin yavaşlığı, bu farklılığın nedenleri arasında sayılabilir. Ayrıca küçük yaş gruplarında deri incedir ve geçirgenliği fazladır. Bu durum, bazı topikal uygulamaların beklenmeyen sistemik etkilerine ve toksisitelerine kapı aralayabilmektedir.^{6,16,17}

■ Erken çocukluk çağında farklılık gösteren vücut sıvısı, kas ve yağ oranı bileşimi çocuklarda kullanılacak ilaçların **dağılımını** etkilemektedir. Yenidoğanlarda daha sık görülen bu farklılıklar, ilaçların dağılımını değiştirebilir. Ayrıca total plazma proteininin küçük yaş grubundaki çocuklarda, erişkinlere göre daha az olduğu bilinmektedir. Serbest ilaç konsantrasyonunda yükselmeye yol açabilen bu durum, plazma proteinlere bağlanma oranı yüksek olan ilaçların toksisite riskinin artmasına sebep olmaktadır. Preterm grupta, kan-beyin bariyerinin yeterince fonksiyon gösterememesi ve sekestrasyon konuları da çocuklarda ilaç kullanımı esnasında dağılım ile ilgili dikkat edilmesi gereken özel durumlardır.^{6,16,17}

■ İlaç **metabolizma** ve **itrahında**, asli rollere sahip karaciğer ve böbreğin gelişiminde kritik dönemin 2 yaşa kadar sürdüğü bilinmektedir. Küçük yaş gruplarında daha belirgin olmak üzere, çocuklarda biyotransformasyon enzimlerinin yavaş çalışmasına bağlı olarak ilaç metabolizmasının da yavaş gerçekleşmesi, terapötik indeksi dar olan ilaçlar için özellikle önemlidir. Buna benzer bir şekilde yenidoğan ve bebeklerde glomerüler filtrasyon %30-50, tübüler sekresyon ise %20-30 oranında daha yavaştır, bu durum ilaçların itrahını değiştirmektedir.^{6,16,17}

■ Çocukluk çağında, farmakokinetik değişikliklerin yanı sıra **farmakodinamik değişiklikler** de gerçekleşir. Çocuklardaki reseptör, kanal ve taşıyıcı



ŞEKİL 1: Dünyada, klinik araştırmaların geliştirilmesi ile ilgili atılan ve çocukları yakından ilgilendiren kritik bazı adımların kısa tarihçesi.

lar ile ilgili farklılıklar bu farmakodinamik değişikliklerden sayılabilir. Örneğin, pons ve medulladaki reseptörlerle ilgili farklılıklara bağlı olarak yenidoğanlarda, opioid kaynaklı solunum depresyonu ve bradikardi riski daha yüksektir.^{6,17}

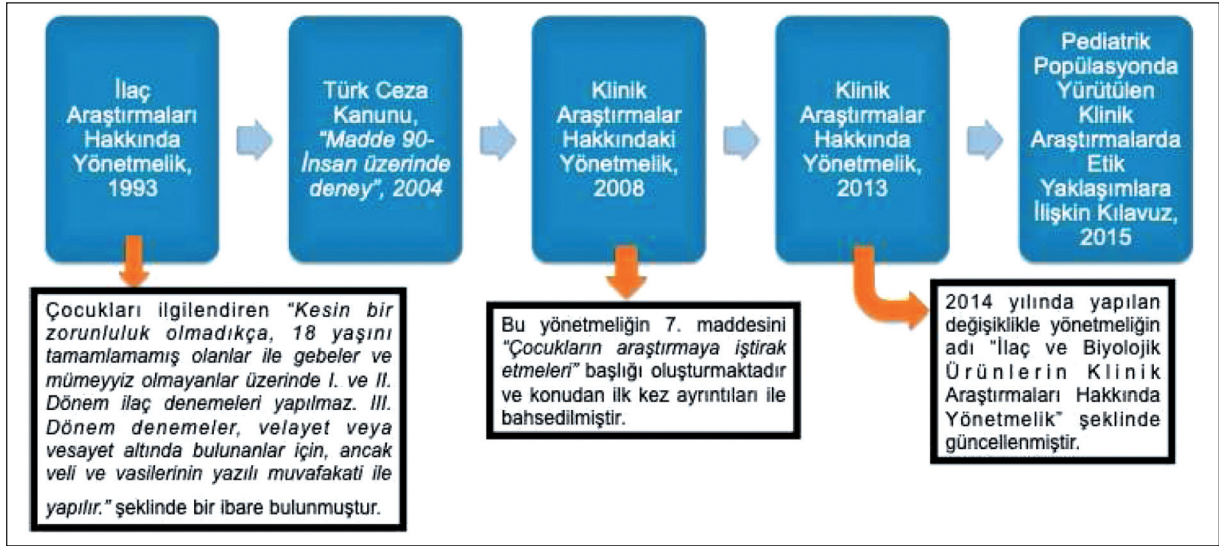
ÇOCUKLARDA KLİNİK ARAŞTIRMA EKSİKLİĞİ

İlaç ruhsatlandırması, temelleri 20. yüzyılın başlarına dayanan, uzun, maliyetli ve özen isteyen bir süreçtir. Ruhsatlandırma ile ilgili atılan ilk adım, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin 1906 yılında Saf Gıda ve İlaç Yasası (Pure Food and Drug Act)'ni yayımlaması ile olmuştur.¹⁸ Takip eden yıllarda ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli trajediler yaşanmış olup, bunların etkisiyle hem ABD'de hem de diğer Avrupa ülkelerinde ilaç ruhsatlandırma süreci ile ilgili çeşitli yasalar çıkarılmıştır (Şekil 1).

Çocuklarda yapılan klinik araştırmaların tarihçesi, erişkinlere göre çok daha yenidir. Uzun bir süre çocukların “gönüllü rıza” verebilecek mental olgunlukta olmaması ve geçmişte yaşanan kötü deneyimler sebebiyle etik dışı görülen konu, ilk kez 1970'li yıllarda Amerikan Pediatri Akademisinin yayımladığı iki bildiri ile gündeme gelmiştir.^{19,20} Bu bildirilerde; ilaçların sadece %25'inin çocuklarda etkililiğine ve güvenliliğine dair bilgi bulunduğu, bu popülasyonda farmako-

terapinin daha rasyonel olması için konu ile ilgili bilgi dağarcığının artırılmasının gerekliliğinden bahsedilmiştir.^{19,20} Çocuklarda yapılacak klinik araştırmaların, somut olarak yasal bir boyut kazanması ilk kez ABD'de 1997 yılında çıkarılan ve çocuklarda yapılan klinik araştırmaların desteklendiğinin belirtildiği Gıda ve İlaç İdaresi Modernizasyon Yasası (Food and Drug Administration Modernization Act) ile gerçekleşmiştir.²¹ Konu ile ilgili yasal düzlemdeki çalışmalar, 2000'li yıllarda hız kazanmış, ABD'de Çocuklar İçin En İyi İlaçlar Yasası [Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)] ve Pediatrik Araştırma Eşitliği Yasası [Pediatric Research Equity Act (PREA)] yürürlüğe girmiştir. Bu gelişmelerden birkaç yıl sonra 2006 yılında hem Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)] hem de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) konu ile ilgili yayınlar çıkarmıştır.^{19,22}

Türkiye'de klinik araştırmaların denetimi, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı tarafından yapılmaktadır. Türkiye'de klinik araştırmalar ile ilgili ilk yönetmelik 1993 yılında “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” adı ile yayımlanmıştır.^{23,24} Çocuklarda klinik araştırma yapılabileceğini ifade eden ve konunun ayrıntılarına yer veren ilk yö-



ŞEKİL 2: Türkiye'de klinik araştırmalar ile ilgili atılan ve çocukları yakından ilgilendiren adımların kısa tarihçesi.

netmelik ise 2008 yılında yayımlanan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik”tir. Çocuklarda klinik araştırma yapılması konusu ile ilgili ülkemizde şu an yürürlükte “Pediatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz” başlıklı ayrıntılı bir kılavuz bulunmaktadır (Şekil 2).^{25,26}

Çocuklarda yapılacak klinik araştırmalarla ilgili son 20 yıldır yapılan teşvik edici düzenlemelere rağmen özellikle çocuklara özgü nadir hastalıklarda kanıta dayalı bilgi eksikliği olduğu bilinmektedir. Bu durum, çocukların doğası gereği, erişkinlere göre çocuklarda klinik araştırma yapmanın zorlukları ile ilişkilendirilmektedir.

Bu zorluklardan bazıları; çocuklardan gönüllü rıza almanın güçlüğü, yapılacak çalışmada daha az invaziv olma ve kısıtlı hacimdeki biyolojik örneklerle çalışma zorunluluğu, çocukluk çağının kendi içinde bir bütün olmaması (hızla değişen fizyolojik parametreler), konu ile ilgili eğitilmiş pediatrik azlığı ve ilaç firmalarının bu çalışmaları, zorlayıcı yasal yükümlülükleri ve hasta sayısı azlığından dolayı cazip bulmaması olarak sıralanabilir.⁶ Oysa pratikte klinik araştırma eksikliğine işaret edecek biçimde, çocuklarda “uygun doz, farmasötik form, uygulama yolu ve uzun dönem advers etkiler vb.” konularda çalışmalara ihtiyaç olduğu sağlık otoriteleri tarafından bildirilmektedir.⁶

ÇOCUKLARDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ DÜNYADAKİ GÜNCEL DURUMU

Güncel kılavuz tanımıyla EDİK; “ilaçların ruhsat aldıkları alan dışındaki farklı endikasyon, doz, uygulama şekli, yaş grubu, özel popülasyon vb. kullanımları” olarak ifade edilir.⁵ EDİK rutin dışı bir uygulama olmakla birlikte, Hindistan gibi bazı ülkeler haricinde, çoğu ülkenin sağlık otoriteleri tarafından tanınan ve hekim inisiyatifinde ilerleyen bir uygulamadır.^{27,28} Öte yandan tüm dünyada yaygın bir şekilde uygulanmasına rağmen endikasyon dışı kullanımların %61-84’ünde bilimsel dayanağın yok veya çok az olması çarpıcı bir veri olarak değerlendirilebilir.²⁹

EDİK üzerine yapılan bir araştırmada, ABD’de ilaçların %21’inin endikasyon dışı kullanıldığı ve bu oranın pek çok faktöre bağlı değişebildiği bildirilmiştir.²⁹ Uzmanlık alanı, hastanın bulunduğu sağlık kurumu ve/veya ünitenin türü EDİK oranını etkileyen faktörler arasında yer alır. Örneğin; onkoloji alanında kullanılan ilaçların tahmini olarak %50-75’inin endikasyon dışı olduğu, psikiyatri branşında ise endikasyon dışı reçetelenen ilaçların oranı %39,5 iken, hastaların %79,2’sine en az bir endikasyon dışı ilaç reçete edildiği bildirilmiştir.^{30,31} Öte yandan pediatriğin, EDİK’in yüksek görüldüğü alanların başında olduğu bilinmektedir.^{6,32}

Çocuklarda farmakoterapi kaçınılmaz bir durum olup çalışmalar, çocuk başına yılda 0,8-3,2 adet ilaç reçete edildiğini göstermektedir.³³ Bu popülasyonda ilaç kullanımı, yukarıda değinilen bilgilerdeki eksikliklere rağmen taraflarca ilave çeşitli riskler üstlenilerek hassasiyetle sürdürülür.^{4,16} Söz konusu bilgi açığı, hekimlerin çocuklara ilaç reçete ederken erişkinlerin araştırma verilerine dayanarak ekstrapolasyon yapmalarını zorunlu kılar. Ancak çocuklar, ilaçlara erişkinlere göre daha değişken yanıtlar verebildiği için bu ekstrapolasyon da belirli güçlükler taşır.^{4,8,33} Örneğin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesine [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] pediatrik ayrıcalık için başvuru yapan onkoloji ilaçlarının %42'sinin bu popülasyonda etkili olmadığı saptanmıştır.³⁴ Bununla birlikte, DSÖ'nün konu ile ilgili bir yayınında pediatrik popülasyonda yapılan hastane tabanlı çalışmalarda, EDİK'in %90'a varan oranlarda olduğu belirtilmiştir.⁶ Uluslararası çalışmalar, çocuklara sık reçete edilen ilaç gruplarından olan solunum sistemi, antienfektifler, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ilaç gruplarında çocuklarda EDİK'e sık rastlandığını göstermiştir.^{33,35-37} Bu tespitler, çocuklarda EDİK'in yapılacak hedef popülasyona özgü çalışmalarla azaltılması ve/veya daha rasyonel hâle getirilmesi gereken bir halk sağlığı konusu olduğunu ortaya koymaktadır.^{11,32,38-41}

Çocuklarda EDİK'i etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi, uygulamanın rasyonel yönetilmesine katkı sağlayabilir. Yaş, çocuklarda EDİK oranını değiştiren kriterlerden biridir. Yukarıda ilgili başlık altında da belirtildiği üzere sadece çocukluktan erişkinliğe geçişte değil, çocukluk çağının içinde de pek çok farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlik yaşanmaktadır.^{16,17} Bu doğrultuda küçük yaş gruplarında (özellikle yenidoğanlarda), EDİK'e daha sık rastlanmaktadır.^{33,42-44} Özellikle 2 yaş altı çocuklarda EDİK'in daha sık görülmesinin ana nedeninin, bu popülasyonda klinik araştırma yapmanın yasal ve prosedürel zorlukları olduğu düşünülmektedir.^{4,8,33,45} Bu zorlukların yanı sıra ilaç firmalarının bu popülasyonda yapılacak yeni klinik araştırmalarla onaylı ürün geliştirmeyi cazip bulmamaları, EDİK oranının yüksek seyretmesinin bir diğer nedeni olarak söylenebilir. Örneğin; ibuprofenin, patent duktus arteriosusun noninvaziv tedavisinde sıkça kullanıldığı

bilinmesine rağmen tıbbi müstahzarlarının güncel kısa ürün bilgilerinde "7 kg'dan az olan çocuklarda önerilmemektedir" ifadesi bulunmaya devam etmektedir.^{46,47}

Hizmet alınan kurumun/ünitenin türü, çocuklarda EDİK oranını değiştiren bir diğer faktör olarak sayılabilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, çocukların neredeyse tamamında EDİK'e rastlandığı bilinmektedir, bu oran pediatrik yoğun bakım ünitelerindeki EDİK oranlarına göre daha yüksektir.^{32,41,44,48} Hastanede yatma durumu, süresi ve polifarmasi de bu popülasyondaki EDİK oranını etkileyebilir.^{39,42} Hastanede yatan çocuklarda saptanan EDİK oranının, 1. basamakta veya ayakta tedavi olan çocuklara göre daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir.^{39,44} Pakistan'da yapılan bir çalışma ise hastanede kalış uzunluğunun ve polifarmasinin bu popülasyondaki EDİK'i anlamlı şekilde etkilediğini bildirmiştir.⁴²

Çocuklarda EDİK oranının demografik özelliklerle de değişebileceği bilinmektedir. Erkek çocuklarda EDİK'in daha yüksek seyrettiği, Almanya ve Pakistan'da yapılan iki ayrı çalışma ile gösterilmiştir.^{37,42} Ayrıca çocukta EDİK oranının, ailenin sosyoekonomik durumu, yaşadıkları şehrin büyüklüğü ve ailenin sağlık durumu gibi faktörlerle anlamlı şekilde değiştiği de Almanya'da yapılan çalışma ile saptanmıştır.³⁷

Çocuklarda klinik araştırma yapılması, dolayısıyla ilaç kullanımına dair kanıta dayalı bilgi üretilmesi ile ilgili çalışmalara tüm dünyada hız verilse de çocuklarda, EDİK oranlarının beklenen ölçüde düşüş göstermemesi dikkat çekicidir.^{32,35} Bununla birlikte çocuklarda EDİK uygulaması, paydaşları açısından ayrı riskler ve zorluklar barındırmaktadır. Etkili ve güvenli çocuk dozu olmadığı için ekstrapolasyon yapılmak durumunda kalınması, çocuklara uygun farmasötik form ve uygulama yolu seçeneklerinin sınırlı olması, EDİK'in ebeveyne anlatılma yükümlülüğünün bulunması, ilaç ile ilgili olası advers reaksiyonların isabetle kestirilememesi, ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimlerinin bilinmemesi, tarafların EDİK sürecinde ek sorumluluk almak zorunda kalması, bir kısmının gerektirdiği ilave bürokratik işlemlerin bulunması bu güçlüklerin önde gelen örnekleri olarak sıralanabilir.⁶

TÜRKİYE'DE ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ GÜNCEL DURUMU

Türkiye’de EDİK, özellikle son 10 yıldır daha çok gündeme gelmiş bir uygulamadır. Ülkemizde EDİK’in klinikte önemli bir kısmı, dünyadaki uygulamalardan farklı olarak “ilave işlem” gerektirir. Bu “ilave işlem”; hekimin gerekçesi ile birlikte TİTCK’ye başvurması ve aldığı onayı takiben hastanın ilaca erişebilmesini kapsar. Türkiye’de EDİK ile ilgili yayımlanmış verilerin çoğu “ilave işlem gerektiren EDİK uygulaması”na dayalı olarak TİTCK’nin konu ile ilgili veri tabanından oluşturulmuştur. İlgili çalışmalara aşağıda değinilmiştir.

Türkiye’de EDİK’e en sık ihtiyaç duyulan branş, farklı yıllarda yapılan çalışmalarda değişiklik sergilemektedir. Örneğin, 2012 yılı başvuru verilerinin incelendiği bir çalışmada, ülkemizde en sık (%38) hematoloji-onkoloji alanında EDİK başvurusu yapıldığı belirlenmiştir.⁴⁹ Öte yandan, 2011 yılı EDİK başvurularını temel alan bir başka çalışmada, başvuruların en sık (%21,5) romatoloji branşında olduğu vurgulanmıştır.^{49,50} Yine bu çalışmada, EDİK için en çok başvuru alan ilacın mikofenolik asit, tanının ise sistemik lupus eritematozus olduğu bildirilmiştir.⁵⁰ Ayrıca bu çalışmada, hastalar yaş gruplarına göre çocuk (<18 yıl), erişkin (18-64 yıl) ve geriatri (≥65 yıl) olarak 3’e ayrılmış ve ATC-1 düzeyinde her 3 yaş grubunda da başvurularda en sık yer alan ilaç grubunun “L-antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar” olduğu belirlenmiştir.⁵⁰ Türkiye’de EDİK başvurularını inceleyen bir başka çalışmada, 2009’da bir önceki yıla göre onkoloji branşındaki başvuruların %64 arttığı bildirilmiştir.⁵¹ Endokrinoloji branşındaki EDİK başvurularını inceleyen bir başka çalışmada ise başvurularda osteoporoz tanısı öne çıkmaktadır (%43).⁵² Ayrıca yapılan çeşitli çalışmalar, Türkiye’de EDİK başvurularının en sık üniversite hastanelerinden ve Ankara’nın da içinde bulunduğu Batı Anadolu Bölgesi’nden yapıldığını göstermiştir.^{50,52,53}

Türkiye’de çocuklara odaklı EDİK’i araştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, ülkemizde 2015 yılında çocuklar için yapılmış olan tüm EDİK başvuruları incelenmiştir. Erkek çocuklar için daha sık (%52,9) EDİK başvurusu ya-

pıldığı, en sık başvuru konusu olan ilaç grubunun “antineoplastik ve immünomodülatörler”, ilacın ise ekulizumab (%6,5) olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ On yedi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 24 saat içinde yazılan reçetelerin incelendiği kısıtlı bir pediatrik popülasyonda yürütülmüş olan diğer bir çalışmada ise ünite de 1 gün içinde yazılan ilaçların %62,3’ünün EDİK kategorisinde olduğu ve en sık karşılaşılan nedenin ise “ilacın yenidoğan kullanımıyla ilgili bilgi eksikliği” olduğu bildirilmiştir.⁴¹

TÜRKİYE’DEKİ ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIM KILAVUZU VE UYGULANMASI

Türkiye’de TİTCK’nin kontrolünde devam eden bir uygulama olan EDİK’te süreç hekimlerin hastalar özelinde yaptıkları başvurularla başlamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından EDİK başvurularının incelenmesi 2002 yılında başlamış ve konunun mevzuatta ilk geçmesi 14 Kasım 2006 tarihli ve 2006/115 sayılı genelge ile olmuştur. İzleyen yıllarda hem genel endikasyon dışı kullanımı ilgilendiren hem de spesifik alanlarda EDİK’i ilgilendiren genelgeler çıkarılmıştır. Bu genelgeden yaklaşık 8 yıl sonra 18 Temmuz 2014 tarihinde “Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu” yayımlanmış, bir sonraki yıl bu kılavuzda “Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzunda Değişiklik Yapılmasına Dair Kılavuz” başlıklı bir güncelleme yapılmıştır. EDİK ile ilgili idari düzlemdeki son kılavuz ise 9 Şubat 2019 yılında “Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu” başlığı ile yayımlanmıştır.^{5,49}

Güncel mevzuatta EDİK, “ilacın ülkemizde onaylanmış endikasyonu dışındaki her endikasyonda kullanımı” şeklinde tanımlanmıştır. Onaylı endikasyonun ise “ülkemizde ruhsatlı beşeri tıbbi ürünün (ilacın) ‘kısa ürün bilgisi’nde tanımlanmış olan bilgileri” olarak tanımlandığı görülmektedir. Kılavuzda genel esaslar başlığında konudan “Ülkemizde onaylı endikasyon dâhilinde ilaçla tedavisi mümkün olan hastalıklar için EDİK ancak bilimsel veriler doğrultusunda belirgin avantaj sağlayan tedavi seçenekleri olması durumunda, TİTCK tarafından değerlendirilir.” şeklinde bahsedilmiş ve EDİK başvuru sürecinin adımları anlatılmıştır. EDİK süreci ile ilgili Kılavuz’da geçen ve hekimce yönetilirken uyulması istenen direktifler özetle aşağıda sıralanmıştır:⁵

- i. “EDİK talep formu”,
- ii. Sağlık kurulu raporu veya ilaç kullanım raporu örneği,
- iii. Bilgilendirilmiş hasta olur formu ve gereksinim duyulan özel belgeler,
- iv. İlacın ilgili endikasyondaki etkililik ve güvenliliği ile ilgili kanıt düzeyi yüksek bilimsel literatür,
- v. Hastanın tedavileri, bunlara yanıtları ve tanıyla ilgili güncel laboratuvar değerlerini içeren epikriz,
- vi. Yukarıdakileri içeren başvuru işlemi TİTCK’ye yapılır.
- vii. Olumlu yanıt alınan hastalarda tedaviye devam edilmek istendiğinde; verilen iznin son bir ayı içinde başvuru yapılabilir. Bu durumda sadece “bilgilendirilmiş hasta olur formu” ve “etkililik ve yan etki geri bildirim formu” gerekir.
- viii. Talep edilen ilacın özelliğine göre ek form veya belgeler de istenebilir.
- ix. Hastalığın ilerlemesi, ölüm, ciddi advers etkiler gibi olumsuzluklara bağlı olarak tedavinin sonlandırılması hâlinde en geç 5 iş günü içinde gerekçesiyle birlikte TİTCK’ye yazılı bilgi verilir.
- x. Uygun bulunmayan başvurular için itiraz durumunda başvuru yeniden değerlendirilebilir.
- xi. EDİK izni ilgili hastaya özgüdür, dolayısıyla emsal veya genellemeler içermez.
- xii. Hastanın değişen klinik durumu ile ilişkili olarak TİTCK, söz konusu izinde iptal veya değişiklikler yapabilir.

ÇOCUKLARDA ENDİKASYON DIŞI İLAÇ KULLANIMININ AZALTILMASI İÇİN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Hekimlerin, çocuk olgularda genellikle ekstrapolasyon yaptığı ve ek mesleki sorumluluklar üstlendiği EDİK, bu popülasyonda her koşulda mutlak bir zorunluluk değildir ve konunun paydaşlarının çabalarıyla yıllar içinde oransal olarak azalması beklenmektedir. Çocuklarda EDİK’i azaltmak/daha rasyonel hâle getirmek için atılabilecek adımların bazıları aşağıda sıralanmıştır:

■ Çocuklarda EDİK’in diğer popülasyonlara göre yüksek seyretmesinin başlıca nedeni, klinik araştırma açığına bağlı veri eksikliğidir. Çocuklara özgü tasarlanmış klinik araştırma oranının artırılması, başta bürokratik yükünün azaltılması olmak üzere bu çalışmaların sağlık otoriteleri tarafından yasal, prosedürel ve maddi olarak desteklenmesi veya zorunlu kılınması konu ile ilgili atılabilecek ilk adımlardandır.

■ Türkiye’de ruhsatlı olmadığı için EDİK başvuru uygulaması yoluyla ülkeye getirilen ilaçların tespiti ve bu ilaçların ülkedeki ruhsat süreçlerinin hızlandırılması ülke düzeyinde EDİK oranının düşmesine katkı sağlayabilir.

■ Türkiye’de ilave işlem gerektiren EDİK ile ilgili yapılan çalışmalarda, kuruma yapılan başvuruların reddedilme nedenleri incelenmiş, başlıca nedenin “alternatif tedaviler denenmeden bu uygulamaya başvurulması” olduğu tespit edilmiştir.^{50,52} Onaylı/ruhsatlı ilaçlar ile tedavisi mümkün olan tanılarda hekimlerin EDİK’e başvurmadan bu alternatifleri denemeleri, uygulamanın rasyonel yürütülmesinde üstlenebileceği sorumluluklardan biridir.

■ İlave işlem gerektiren EDİK, ülkemizde çoğunlukla kritik hastalıkların tedavisinde başvuru bir uygulamadır. Hızlı ve sorunsuz yürütülen EDİK başvuru süreciyle, hastaların hak ettiği tedaviye en kısa sürede ulaşması sağlanıp hasta mağduriyeti önlenecektir. Bu sürecin hızlı ve sorunsuz yürütülmesi için başta EDİK başvurusunda bulunan hekimler olmak üzere, eczacıların ve diğer sağlık çalışanlarının başvuru prosedürüne hâkimiyeti ve süreç takibi önemlidir. Özellikle sık “ilave işlem gerektiren EDİK başvurusu” yapılan ilaçlar ve bunlara özgün gerekli bürokratik işlemler konusunda taraflara yönelik sağlık otoritesi tarafından eğitici faaliyetler düzenlenmesi ve taraflar arasında işlevsel iletişim yollarının etkin kullanılması yararlı olabilir.

SONUÇ

Son 20 yıldır çocuklarda yapılan klinik araştırmalar teşvik edilse de çocuklarda ilaç kullanımını tam olarak kanıt dayalı tıp çerçevesinde yürütmeye elverişli ortam sağlayacak klinik araştırma bilgileri henüz kıstıtlıdır. Üstelik bu popülasyonda ilaç kullanımı, özellikle paydaşlarına ek sorumluluklar yükleyen,

hassasiyet gerektiren bir konudur. Bu bağlamda çocuklarda, EDİK'e sıklıkla rastlanması kaçınılmaz olup özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda ilaç kullanımının neredeyse tamamı EDİK şeklindedir. Çocuklarda sık kullanılan bu uygulamanın başarılı yürütülmesi ve adımlarının anlaşılması için güncel literatür bilgisine ihtiyaç bulunmaktadır. EDİK'i gerekçeleri, koşulları ve diğer ayrıntıları ile ele alan bu gibi çalışmaların, muhataplarını aydınlatması ve özellikle çocuklar gibi hassas popülasyonlarda sürecin rasyonel yönetimine katkı sunması beklenmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme süre-

cinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: N. İpek Kırmızı, Narin Akıcı, Ahmet Akıcı; **Tasarım:** N. İpek Kırmızı, Ahmet Akıcı; **Denetleme/Danışmanlık:** N. İpek Kırmızı, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** N. İpek Kırmızı, Ahmet Akıcı; **Analiz ve/veya Yorum:** N. İpek Kırmızı, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Kaynak Taraması:** N. İpek Kırmızı, Volkan Aydın, Ahmet Akıcı; **Makalenin Yazımı:** N. İpek Kırmızı, Volkan Aydın, Narin Akıcı, Ahmet Akıcı; **Eleştirel İnceleme:** N. İpek Kırmızı, Volkan Aydın, Narin Akıcı, Ahmet Akıcı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** N. İpek Kırmızı, Ahmet Akıcı.

KAYNAKLAR

- Morgan S, Grootendorst P, Lexchin J, Cunningham C, Greyson D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy*. 2011;100(1):4-17. [Crossref] [PubMed]
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33. [Crossref] [PubMed]
- Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA*. 2007;298(10):1209-12. [Crossref] [PubMed]
- Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA*. 2003;290(7):950-1. [Crossref] [PubMed]
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Kılavuzu, 09 Şubat 2019, Ankara Erişim Tarihi:[01.09.2020][Link]
- World Health Organization. Promoting Safety of Medicines for Children, 2007 Erişim Tarihi:[01.09.2020]. [Link]
- Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615-25.[Crossref] [PubMed] [PMC]
- Waller DG. Off-label and unlicensed prescribing for children: Have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(1):1-2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*. 2008;58(5-6):316-22. [Crossref] [PubMed]
- Sutherland A, Waldek S. It is time to review how unlicensed medicines are used. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1029-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cuzzolin L, Agostino R. Off-label and unlicensed drug treatments in Neonatal Intensive Care Units: an Italian multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(1):117-23.[Crossref] [PubMed]
- Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, Johnson TD, Neville KA, Paul IM, et al; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563-7. [Crossref] [PubMed]
- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94(9):724-8.[Crossref] [PubMed]
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437-53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU: 10 years of the EU Paediatric Regulation, COM(2017) 626. Erişim Tarihi:[01.09.2020][Link]
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67. [Crossref] [PubMed]
- Akıcı N, Başaran NF. [Rational use of medicine in children]. *Türkiye Klin J Pharmacol-Special Top*. 2015;3(1):50-6.
- Pure Food and Drug Act of Jun. 30, 1906, 34 Stat. 768, ch. 3915, Public Law 59-384. Erişim Tarihi:[01.09.2020][Link]
- IOM (Institute of Medicine). Safe and Effective Medicines for Children: Pediatric Studies Conducted Under the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act. 1st ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2012. p.432.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1977;60(1):91-101 [PubMed]
- Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub L No. 105-115, 111 Stat 2296. Erişim Tarihi:[01.09.2020][Link]
- Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use, OJ L 378, 27.12.2006. Erişim tarihi:[01.09.2020][Link]

23. T.C. Resmi Gazete. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 29 Ocak 1993. Sayı: 21480, Ankara.
24. İlbas H. Clinical trials in Turkey. *Turk J Hematol.* 2013;30:111-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Ayhan İH. [History of Clinical Trials in Turkey and Worldwide]. Akan H, İlbas H, Çetinkaya N, eds. *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2014. p.1-9. ISBN:978-605-4488-48-3
26. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Pediyatrik Popülasyonda Yürütülen Klinik Araştırmalarda Etik Yaklaşımlara İlişkin Kılavuz*, 24 Kasım 2015, Ankara.
27. Zheng Z, Yang M, Wu J. Ethical off-label drug-use: need for a rethink? *Indian Pediatr.* 2017;54(6):447-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(3):251-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Pfister DG. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):584-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in psychiatry outpatient department: a prospective study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015;6(2):45-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in pediatric and neonatal intensive care units: no change over a decade. *Adv Ther.* 2018;35(7):1122-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Kimland E, Odling V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):796-801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodriguez WJ, et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics.* 2014;134(2):e512-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(2):144-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason Jr C, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents : results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health.* 2013;13:631. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Mühlbauer B, Janhsen K, Pichler J, Schoettler P. Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(3):25-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odling V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care--a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1272-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Leong R, Vieira MLT, Zhao P, Mulugeta Y, Lee CS, Huang SM, et al. Regulatory experience with physiologically based pharmacokinetic modeling for pediatric drug trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):926-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. 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(1):136-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, Asim SM. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):860-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Ruiz-Antorán B, Piñero R, Avendaño C, Román E, Cilleruelo ML, Gutiérrez-Junquera C, et al. Drug utilization and off-label drug use in Spanish pediatric gastroenterology outpatients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):173-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Therapie.* 2018;73(2):135-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Kavaklı K. [Standards in clinical trials on children]. Akan H, İlbas H, Çetinkaya N, eds. *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2014. p.427-35. ISBN:978-605-4488-48-3
46. Pai VB, Sakadjian A, Puthoff TD. Ibuprofen lysine for the prevention and treatment of patent ductus arteriosus. *Pharmacotherapy.* 2008;28(9):1162-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. TİTCK. İbufen® Kısa Ürün Bilgisi. (Erişim tarihi: 26.11.2019)
48. de Souza Jr AS, Dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: a descriptive study. *BMC Pediatr.* 2016;16:13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Bayar B. [Off-label Drug Use]. Akan H, İlbas H, Çetinkaya N, eds. *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 2014. p.243-52. ISBN:978-605-4488-48-3
50. Özdamar EN, Akıcı A, Alkan A, Bayar B, Gürsöz H. A nationwide evaluation of off-label drug utilization in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2017;47:1229-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Koçkaya G, Polat M, Vural İM, Akbulat A, Dedeoğlu BD, Akar H, et al. Off-label and unlicensed oncology medicine use in Turkey: a retrospective analysis of computer records of the Turkish Ministry of Health. *J Pharm Health Serv Res.* 2011;2(1):53-7. [[Crossref](#)]
52. Kockaya G, Tanyeri P, Vural İM, Akbulat A, Akar H, Artıran G, et al. Off-label and unlicensed endocrinology medicine use in Turkey: a retrospective analysis of computer records in the Turkish Ministry of Health. *Yeditepe Med J.* 2012;6(21):491-8. [[Crossref](#)]
53. Bayram D, Kırmızı Nİ, Özdamar EN, Bayar B, Gürsöz H, Akıcı A. [Investigation of the off-label drug use at provincial and regional levels]. *GMJ.* 2018;29:312-8.
54. Akıcı N, Kırmızı Nİ, Aydın V, Bayar B, Akıcı A. Investigation of off-label drug use in pediatric patients. 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(Suppl 1):S55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]