


Özgün araştırma

Yatan Hastalarda Raporlanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Yasemin Aslan¹ 

Gönderim Tarihi: 22 Temmuz 2022

Kabul Tarihi: 6 Nisan 2023

Basım Tarihi: 31 Ağustos 2023

Öz

Amaç: Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde bildirim yapılan advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlayıcı tipte kesitsel bir araştırmadır. Veriler, 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında hastanenin Eczane Müdürlüğü kayıtlarında arşivlenen 95 adet “Türkiye Farmakovijilans Merkezi Advers Reaksiyon Bildirim Formu” kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir. Microsoft Excel programına aktarılan verilerin analizinde PivotTable raporlarından ve tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır. Advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilaçların sınıflandırılmasında “Dünya Sağlık Örgütü Anatomi Terapötik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi” kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, bildirim yapılan advers reaksiyonların %40,9’unun dermatolojik belirtiler ve %18,8’inin solunum sıkıntısı olduğu saptanmıştır. Advers reaksiyon gelişen hastaların %41,1’inin akut lenfoblastik lösemi, %10,5’inin üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı aldığı görülmüştür. Hastaların %82,1’inde ciddi olmayan advers etkilerin geliştiği ve advers reaksiyon gelişen hastaların %86,3’ünün iyileştiği tespit edilmiştir. Advers etkiye neden olduğu düşünülen ilaçların %51,6’sının sistemik antienfektifler ve %27,4’ünün antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar grubuna dahil olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışma sonucunda advers reaksiyona en fazla neden olan ilaç gruplarının sistemik antienfektifler ile antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar olduğu ve en sık görülen advers reaksiyonların dermatolojik belirtiler olduğu saptanmıştır. Advers ilaç reaksiyonu gelişmesi açısından yüksek riskli grupta yer alan hasta ve ilaçların tanınması, advers reaksiyonlar konusunda çalışanlara eğitim verilmesi ve advers reaksiyon nedenlerinin tespit edilmesi için ileri düzey çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Advers ilaç reaksiyonu, üniversite hastanesi, yatan hastalar

¹Yasemin Aslan (Sorumlu Yazar). Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Balıkesir, Türkiye, Tel No: 0 266 717 4540, e-posta: yaseminaslan@bandirma.edu.tr

Original Research

Evaluation of Adverse Drug Reactions Reported in Inpatients

Yasemin Aslan¹ 

Submission Date: July 22nd, 2022

Acceptance Date: April 6th, 2023

Pub.Date: August 31st, 2023

Abstract

Objectives: In this study, it was aimed to determine the adverse drug reactions reported in a university hospital.

Materials and Methods: The study is a descriptive cross-sectional study. Data were analyzed retrospectively using 95 “Turkish Pharmacovigilance Center Adverse Reaction Notification Forms” archived in the hospital's Pharmacy Department records between January 01,2018 and December 31,2021. Microsoft Excel PivotTable reports and descriptive statistics were used in the analysis of the data. “The World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical Classification System” was used to classify drugs suspected to cause adverse reactions.

Results: In the study, 40.9% of the reported adverse reactions were dermatological symptoms and 18.8% were respiratory distress. It was observed that 41.1% of the patients who developed adverse reactions were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and 10.5% were diagnosed with upper respiratory tract infection. It was determined that 82.1% of the patients developed non-serious adverse reactions and 86.3% of the patients who developed adverse reactions recovered. It was determined that 51.6% of the drugs thought to cause adverse reactions were included in the group of systemic anti-infectives and 27.4% in the group of antineoplastic and immunomodulatory agents.

Conclusion: As a result of the study, it was determined that the drug groups that caused the most adverse reactions were systemic anti-infectives, antineoplastics, and immunomodulatory agents, and the most common adverse reactions were dermatological symptoms. It is recommended to identify patients and drugs in the high-risk group for adverse drug reactions, training to employees about adverse reactions, and to carry out advanced studies on the causes of adverse reactions.

Keywords: *Adverse drug reaction, university hospital, inpatients*

¹ **Yasemin Aslan (Corresponding Author).** Bandırma Onyedü Eylül University, Faculty of Health Science, Healthcare Management Department, Balıkesir, Turkey, Tel No: 02667174540, e-mail: yaseminaslan@bandirma.edu.tr

Giriş

İlaçlar, dünya genelinde hastalıkların tedavi edilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Farmakoterapi olarak adlandırılan ilaç tedavisinin çok sayıda faydasına rağmen, istenmeyen etkilerinden birini advers reaksiyonlar oluşturmaktadır. İlaçlar, piyasada kullanıma sunulmadan önce laboratuvar ortamında hayvanlar ve gönüllü bireyler üzerinde etkililikleri ve güvenlikleri açısından test edilmektedir (Sultana, Cutroneo & Trifirò, 2013). Genellikle yapay bir ortamda elde edilen bu veriler, klinik araştırmalarda kullanılan hasta sayısının sınırlı olması, ilaçların kullanım koşullarının klinik pratiklerden farklı olması, nadir fakat ciddi advers reaksiyonlar, kronik toksisite, özel gruplarda kullanım (çocuklar, yaşlılar veya hamile kadınlar gibi) veya ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgilerin genellikle eksik olması nedeniyle istenmeyen etkilerin takibi açısından yeterli olamamaktadır (Aykan, Nazik & Ergün., 2019; Stricker & Psaty, 2004). İlaçların piyasaya sunulmasından sonraki sürveyans çalışmaları, daha az yaygın ancak bazen ciddi advers ilaç reaksiyonlarının saptanması açısından değerlidir (JFDA, 2014; Aykan ve diğ., 2019).

İlaçlarla ilgili istenmeyen yan etkiler dünya genelinde farmakovijilans merkezleri tarafından takip edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre farmakovijilans, advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmaların bütünüdür. Advers ilaç reaksiyonu ise insanlarda hastalığın profilaksisi, teşhisi, tedavisi veya fizyolojik fonksiyonun modifikasyonu için normal olarak kullanılan ilaç dozlarında meydana gelen, zararlı ve istenmeyen tepkidir (WHO, 2002). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) farmakovijilans sözlüğüne göre farmakovijilans, “Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” şeklinde tanımlanırken, advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon ise, “Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevap” şeklinde tanımlanmıştır (TİTCK, 2022).

Yatan hastalarda advers ilaç reaksiyonu görülme sıklığının %0,32 ile %27,4 arasında değiştiği ve önlenabilir bir hastalık, sakatlık ve ölüm nedeni olduğu belirtilmiştir (Sendekie, Netere, Tesfaye, Dagnew & Belachew, 2023; Ersulo, Yizengaw & Tesfaye, 2022; Giardina ve diğ., 2018; Lazarou, Pomeranz & Corey, 1998; Campbell, Gossell-Williams & Lee, 2014; Berga Culleré ve diğ., 2009). Araştırmalar yatan hastalarda önlenabilir advers ilaç reaksiyonlarının hastanede artan kalış süresi, potansiyel yaşam kaybı ve yüksek bakım

maliyetleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Wolfe ve diğ., 2018; Berga Culleré ve diğ., 2009). DSÖ Farmakovijilans Veri Tabanına bildirim yapılan advers ilaç reaksiyonlarının %1'inin fatal düzeyde olduğu görülmüştür (Montastruc ve diğ., 2021). Bu nedenle bildirimler tıp dünyası açısından değerlidir (JFDA, 2014; Desai, Lyar, Panchal, Shah & Dikshit, 2011). Advers etki bildirimlerinin beklenen düzeyin altında olmasının farmakovijilansın önündeki en büyük engel olduğu belirtilmiştir (Campbell ve diğ., 2014; Herdeiro, Figueiras, Pol & Gestalotero, 2005). Çalışmalar yüksek gelirli ülkelerin daha yüksek advers ilaç reaksiyonu raporlama oranlarına sahip olduğunu ve dünya genelinde ülkeler arasında büyük farklılıklar olduğuna işaret etmektedir (Aagaard, Strandell, Melskens, Petersen & Holme Hansen, 2012). Türkiye'de yapılan araştırmalar, sağlık profesyonellerinin farmakovijilansa dair farkındalık düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir (Kubat, 2018; Alan, Ozturk, Gokyildiz, Avcibay & Karataş, 2013; Vural, 2015; Fisun, Seval & Birol, 2014; Uzuntarla & Cihangiroğlu, 2017). Bildirimlerin artırılması sayesinde advers etkilerin kayıt altına alınması, ilaç güvenliğinin sağlanması, tedavi maliyetlerinin düşürülmesi ve ilaç etkileşimlerinin önlenmesi mümkün olabilir (Kubat, 2018; Ozcan, Aykac, Kasap & Nemutlu, 2016).

Türkiye'de farmakovijilans sistemi 2005 yılında Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bağlı TÜFAM olarak başlatılmıştır (Alan ve diğ., 2013). 2011 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun kurulmasıyla TÜFAM bu kurum bünyesinde faaliyetlerini sürdürmeye devam etmiştir. TÜFAM, raporlanan bildirimleri değerlendirirken, advers reaksiyonlar ile ilaç arasındaki ilişkinin nedensellik derecesini tespit etmeye çalışır (TİTCK, 2022). Değerlendirme sürecinin sonunda advers etkiden şüphe edilen ilaçla ilgili yeni bir etki saptanırsa, TÜFAM bu ilacın güvenli bir şekilde kullanılabilmesi amacıyla, riski en aza indirmek amacıyla bazı önlemler alır (TİTCK, 2014).

Advers ilaç reaksiyonları, ayaktan ya da yatarak tedavi gören bütün hastalarda yaşanabilir. Yatarak tedavi gören hastalarda raporlanan advers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık yarısının önlenebilir olduğu belirtilmiştir (Hakkarainen, Hedna, Petzold & Ha, 2012). Çalışmalar önlenebilir advers ilaç reaksiyonlarının sağlık hizmetlerine önemli bir ekonomik yükü olduğunu da göstermektedir (Hakkarainen ve diğ., 2012; Wolfe ve diğ., 2018; Formica ve diğ., 2018; Sultana ve diğ., 2013). Advers ilaç reaksiyonlarının takibi ve bildirimi sayesinde, farmakovijilansın geliştirilmesine katkı sağlayabilecek anlamlı veriler elde edilebilir. Bu çalışmada, bir üniversite hastanesinde yatan hastalarda raporlanan advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve önerilerde bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü

Çalışma tanımlayıcı tipte retrospektif ve kesitsel bir araştırmadır.

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini İstanbul'da yer alan bir üniversite hastanesinde 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında yatan hasta kliniklerinde yaşanan ve kurumun Farmakovijilans Sorumlusu olan Eczane Müdürüne "Sağlık Bakanlığı TÜFAM Advers Reaksiyon Bildirim Formu" kullanılarak raporlanan 95 adet advers ilaç etki bildirimini oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçimine gidilmeyerek, evrenin tamamı değerlendirmeye alınmıştır.

Verilerin Toplanması

Veriler Eczane Müdürlüğü kayıtlarında arşivlenen 95 adet "TÜFAM Advers Reaksiyon Bildirim Formu" kullanılarak toplanmıştır. Formun birinci bölümünde hastaya ait bilgiler, ikinci bölümünde şüphelenilen advers reaksiyona ait bilgiler, üçüncü bölümünde advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilaca dair bilgiler ile eş zamanlı kullanılan ilaçlar ve advers reaksiyonun tedavi durumu yer almaktadır. Formda ayrıca hastada yaşanan advers reaksiyonun ciddiyet kriteri; ciddi ve ciddi olmayan şekilde iki kategoride, advers reaksiyonun sonucu; iyileşti/düzeldi, iyileşiyor/düzeliyor, sekel bırakarak iyileşti/düzeldi, devam ediyor, ölümle sonuçlandı, bilinmiyor ve diğer şeklinde yedi kategoride değerlendirilmiştir. Ciddi advers reaksiyonlar ölüme, hayati tehlikeye, hastanede yatmaya ya da yatış süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin bir sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan reaksiyonu ifade ederken, bunların dışında yaşanan reaksiyonlar ciddi olmayan reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (TİTCK, 2014).

Veri toplanmasının birinci aşamasında advers reaksiyon bildirim formları kurumun TÜFAM sorumlusu eczane müdürü ile birlikte ihtiyaç duyulan bilgilerin tamlığı açısından gözden geçirilmiştir. Birimlerden raporlanan advers ilaç reaksiyonları, TÜFAM sorumlusu tarafından ilk 24 saat içerisinde Sağlık Bakanlığı'nın sistemine kayıt edildiği için bu aşamada eksik bir veri ile karşılaşılmamıştır. İkinci aşamada advers reaksiyon bildirim formları numaralandırılmış ve Microsoft Excel Programında sıra numarası, hastanın yaşı, tanısı, cinsiyeti, advers reaksiyon, ilacın adı, ilacın ATC kodu, ciddiyet kriteri, sonuç, ilacın kesilme durumu, ilacın kesilmesi sonrasında advers reaksiyonun azalma durum bilgilerini kapsayan bir veri giriş şablonu oluşturulmuştur. Üçüncü aşamada hazırlanan şablona veri girişi yapılmıştır.

Verilerin Analizi

Veriler TÜFAM bildirim formları kullanılarak analiz edilmiştir. Advers reaksiyon bildirim formlarından Microsoft Excel programına aktarılan verilerin analizinde PivotTable raporlarından ve frekans, yüzde gibi tanımlayıcı istatistiklerden yararlanılmıştır. PivotTable, Microsoft Excel programı alt yapısında yer alan ve verilerden raporlar oluşturmak, verileri karşılaştırmak amacıyla kullanılan pratik bir istatistik tablosu aracıdır. Bu raporlar fazla miktarda verinin birden çok sorgulamasının hızlı bir şekilde yapılmasına olanak sağlayan veri analizi ve çizimde verimliliği önemli ölçüde artıran güçlü araçlardır (Miller, 2014).

Advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilaçların sınıflandırılmasında ise DSÖ Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) Sınıflandırma Sistemi kullanılmıştır. ATC Sınıflandırma Sistemi, ilaç olarak ruhsatlandırılıp kullanılabilen tüm moleküllerin uluslararası seviyede kodlanması ve sınıflandırılmasını sağlayan bir sistem olup DSÖ tarafından geliştirilmiş ve desteklenmiştir. Bu sistemde ilaçlar etkili oldukları sistem veya organlara ve farmakolojik, kimyasal ve terapötik özelliklerine göre beş farklı seviyeli bir hiyerarşide gruplandırılmaktadır. Birinci seviye anatomik ana grubu, ikinci seviye terapötik alt grubu, üçüncü seviye farmakolojik alt grubu, dördüncü seviye kimyasal alt grubu ve beşinci seviye kimyasal maddeyi temsil etmektedir. Çalışmada advers reaksiyon formlarında kayıtlı ilaçlar, kurumun farmakovijilans sorumlusuyla birlikte anatomik ana gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Bu sistemde anatomik ana gruplarına göre ilaçlar; A-sindirim sistemi ve metabolizma, B-kan ve kan yapıcı organlar, C-kardiyovasküler sistem, D-dermatoloji, G-genitoüriner sistem, H-seks hormonları ve insülinler (sistemik hormonal preparatlar hariç), J-sistemik antienfektifler, L-antineoplastik ve immunomodülatör ajanlar, M-kas-iskelet sistemi, N-sinir sistemi, P-antiparazitik ürünler-insektisitler, R-solunum sistemi, S-duyu organları ve V-çeşitli olacak şekilde 14 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır (WHO, 2021). Çalışmada advers reaksiyona neden olduğundan şüphelenilen ilaçların ATC koduna göre sınıflandırılmasında, kurumun TÜFAM sorumlusu eczane müdürünün uzman görüşlerinden faydalanılmıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve araştırmanın yapılacağı kurumdan izin alınmıştır (Tarih:13.06.2022 Sayı No: 2022-6/69). Çalışmanın bütün aşamalarında araştırma ve yayın etiği ile Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

Bulgular

Araştırma kapsamında elde edilen bulgular aşağıda yer almaktadır. Tablo 1’de advers reaksiyon görülen hastaların sosyo-demografik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 1: Advers reaksiyon görülen hastaların sosyo-demografik özellikleri

Değişken	Gruplar	n	%	Ortalama	Standart Sapma	Min - Maks
Yaş	0-10	42	44,2	19,36	18,64	1,00 - 72,00
	11-20	23	24,2			
	21-30	6	6,3			
	31-40	11	11,6			
	41-50	3	3,2			
	51 ve üzeri	10	10,5			
Cinsiyet	Kadın	51	53,7			
	Erkek	44	46,3			
Toplam		95	100,0			

min: minimum değer, maks: maksimum değer

Hastaların %53,7’sinin kadın olduğu, %44,2’sinin 0-10 yaş grubunda, %24,2’sinin 11-20 yaş grubunda ve %11,6’sının ise 31-40 yaş grubunda yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 2. Advers reaksiyon türleri

Advers reaksiyon türü	n	%
Dermatolojik belirtiler (kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, makülopapüler erüpsiyon)	74	40,9
Solunum sıkıntısı	34	18,8
Karaciğer enzimlerinde yükselme	14	7,7
Öksürük	12	6,6
Bulantı-kusma	12	6,6
Taşikardi	6	3,3
Hipertansiyon	4	2,2
Dilde/dudakta şişlik-uyuşma	4	2,2
Hipotansiyon	3	1,7
Huzursuzluk-baygınlık hissi	2	1,1
Anaflaktik şok	2	1,1
Gözlerde ödem	2	1,1
Karın ağrısı	2	1,1
Yüksek ateş	2	1,1
Terleme-sıcaklık hissi	2	1,1
Titreme	2	1,1
Diğer	4	2,2
Toplam	181	100,0

Bildirimi yapılan advers reaksiyonların %40,9'unun dermatolojik belirtiler, %18,8'inin solunum sıkıntısı, %7,7'sinin karaciğer enzimlerinde yükselme, %6,6'sının öksürük ve benzer oranda bulantı-kusma olduğu tespit edilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla reaksiyon geliştiği gözlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 3. Advers reaksiyon görülen hastaların tanı grupları

Tanı	n	%
Akut lenfoblastik lösemide (ALL)	39	41,1
Üst solunum yolu enfeksiyonu	10	10,5
Akut miyeloid lösemi (AML)	4	4,21
İmmün yetmezlik	4	4,21
Akciğer kanseri	3	3,16
Hodgkin lenfoma	3	3,16
Aplastik anemi	2	2,11
Meme kanseri	2	2,11
Non-hodgkin lenfoma	2	2,11
Rectum kanseri	2	2,11
Servikal disk hernisi	2	2,11
Diğer	22	23,16
Toplam	95	100,00

Tablo 3'e göre, hastaların %41,1'inde akut lenfoblastik lösemi (ALL), %10,5'inin üst solunum yolu enfeksiyonu, %4,21'inde akut miyeloid lösemi (AML), %4,21'inde immün yetmezlik olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. Advers reaksiyonların ciddiyet durumu

Değişkenler	n	%
Ciddiyet boyutu	Ciddi	17,9
	Ciddi olmayan	82,1
Sonuç	Devam ediyor	13,7
	İyileşti/düzeldi	86,3
İlacın kesilme durumu	Evet	100
	Hayır	0

Tablo 4'e göre, hastaların %82,1'inde ciddi olmayan, %17,9'unda ciddi advers reaksiyonların görüldüğü, hastaların %86,3'ünün iyileşip düzeldiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak advers ilaç reaksiyonu görülen hastaların %100'ünde ilaçların etki görüldüğü anda kesildiği saptanmıştır.

Tablo 5'te advers reaksiyona neden olduğu düşünülen ilaçların DSÖ Anatomik, Terapötik ve Kimyasal (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)) Sınıflandırma Sistemi'ne göre sınıflandırılması yer almaktadır.

Tablo 5. Advers reaksiyona neden olduğu düşünülen ilaçların ATC sınıfı

ATC Kodu ve Sınıfı	n	%
J - Antienfektifler (sistemik)	49	51,6
L - Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar	28	29,5
N - Sinir sistemi	6	6,3
A - Sindirim sistemi ve metabolizma	5	5,3
B - Kan ve kan yapıcı organlar	4	4,2
M - Kas-İskelet Sistemi	1	1,1
S - Duyu Organları	1	1,1
V - Çeşitli	1	1,1
Toplam	95	100,0

Kaynak: WHO, 2021

Çalışmada advers reaksiyona neden olduğu düşünülen ilaçların %51,6'sının sistemik antienfektifler ve %27,4'ünün antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar grubuna dahil olduğu saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması, ilaçların güvenli ve uygun şekilde kullanılması açısından önemlidir. Çalışmada advers reaksiyonların kadınlarda görülme oranının erkeklerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1). Bu bulgu önceki araştırmalardan elde edilen bulgularla tutarlılık göstermektedir (Ozcan ve diğ., 2016; Zopf ve diğ., 2008; Aagaard ve diğ., 2012; Marques, Ribeiro-Vaz, Pereira & Polônia, 2014). Erkek hastalarla karşılaştırıldığında, kadın hastalarda advers ilaç reaksiyonu gelişme riskinin 1,5 ile 1,7 kat daha yüksek olduğu ve bu durumun farmakokinetik, immünojenik ve hormonal faktörlerdeki cinsiyete bağlı farklılıklarla birlikte, kadınların ilaç kullanımındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Kadınlar genellikle daha düşük yağsız vücut kütlelerine, azalmış hepatik klirens, enzim aktivitelerinde farklılıklara sahiptir ve ilaçları farklı hızlarda metabolize ederler. Diğer önemli faktörler arasında konjugasyon, absorpsiyon, protein bağlanması ve renal eliminasyon yer alır ve bunların tümü cinsiyete dayalı farklılıklar gösterebilir ancak bu farklılıkların advers ilaç reaksiyonu gelişme riskinde artışa nasıl yol açtığı

henüz açık değildir (Zucker & Prendergast, 2020; Rademaker, 2001). Erkek ve kadın hastalar arasında gözlemlenen farklılıkları açıklayan mekanizmaları aydınlatmak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları sayesinde genetik düzeyde bireylere özel tasarlanacak ilaçlarla bu duruma daha net bir açıklık getirebileceği umut edilmektedir.

Çalışmada advers ilaç reaksiyonlarının pediatrik yaş grubu hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Tablo 1). Yetişkin hastalarla kıyaslandığında pediatrik hastalarda advers reaksiyon görülme riskinin daha yüksek olduğu, bunun nedeninin pediatrik hastaların ilaçların vücuttan dışarı atılmasını sağlayacak gelişmiş metabolik enzimlere sahip olmamaları ve düşük vücut yağları nedeniyle, kan dolaşımında daha yüksek yağda çözünen ilaç seviyelerine sahip olmaları olduğu belirtilmiştir (Bushra, Baloch, Jabeen, Bano & Aslam, 2015; Rosli, Ming, Aziz & Manan, 2016). Buna karşın bazı araştırmalar advers ilaç reaksiyonu görülme durumunun yaşla birlikte arttığını ve 65 yaş üstü hastalarda yapılan bildirimlerin diğer yaş gruplarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir (Ozcan ve diğ., 2016; Dubrall, Just, Schmid, Stingl & Sachs, 2020; Poudel, 2017; Wolfe ve diğ., 2018; Aagaard ve diğ., 2012). Çalışmada pediatrik yaş grubu hastalarda advers ilaç reaksiyon sayılarının yüksek olmasının bir diğer nedeninin, araştırmanın yürütüldüğü üniversite hastanesinin ağırlıklı olarak yenidoğan yoğun bakım, pediatrik hematoloji ve pediatrik onkoloji hastalarına hizmet sunan bir hastane olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Pediatrik hasta bakım ünitelerinde görev yapan sağlık profesyonellerinin advers ilaç reaksiyonları konusunda bilgilendirmesi, reaksiyon gelişmesi durumunda ilk müdahalenin doğru bir şekilde yapılmasına katkı sağlayabilir. Ancak advers reaksiyona neden olan gerçek faktörlerin tespit edilmesi hastaların zarar görmemesi açısından önemlidir. Bu konuda ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada en fazla karşılaşılan advers ilaç reaksiyonlarının dermatolojik belirtiler (kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, makülopapüler erüpsiyon), solunum sıkıntısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, öksürük ve gastrointestinal sistem belirtileri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Dermatolojik bulgular ilaç kullanımına bağlı en sık görülen reaksiyonlar arasında yer almaktadır (Oğan & Dikmen, 2020). Türkiye’de advers ilaç reaksiyonları spontan bildirimlerinin incelendiği bir çalışmada, reaksiyonların %48,9’unun çalışmayla uyumlu bir şekilde makülopapüler erüpsiyon, %22,2’sinin ürtiker ve/veya anafilaksi, %15,6’sının kırmızı boyun sendromu ve %2,2’sinin kaşıntı olduğu saptanmıştır (Aykan ve diğ., 2019). TÜFAM’a 2005 ve 2014 yılları arasında bildiri yapılan advers ilaç reaksiyonlarının incelendiği diğer bir

çalışmada, en yaygın raporlanan advers ilaç reaksiyonlarının dermatolojik bulgular olduğu (%15,3) görülmüştür (Ozcan ve diğ., 2016). Malezya’da üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan bir hastanede dermatolojik kökenli advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, en sık görülen reaksiyonun makülopapüler erüpsiyon (%39,5) olduğu, Portekiz’de yürütülen diğer bir çalışmada en fazla görülen advers reaksiyonun cilt belirtileri (%21), genel bozukluklar (%20) ve gastrointestinal/hepatobiliyer bozukluklar (%15) olduğu tespit edilmiştir (Ding, Lee & Choon, 2010; Marques ve diğ., 2014). İran’da bir üniversite hastanesinde yapılan farklı bir çalışmada, advers ilaç reaksiyonlarının %32,5’inin dermatolojik belirtilerden oluştuğu saptanmıştır (Baniasadi, Fahimi & Shalviri, 2008). Dermatolojik advers ilaç reaksiyonlarına birkaç farklı patomekanizmanın neden olabileceği belirtilmiştir. Bazı ilaçların neden olduğu cilt belirtileri, alerjik reaksiyon gibi immün sistem kaynaklı olabileceği gibi kümülatif toksisite, ışığa duyarlılık, diğer ilaçlarla etkileşim veya farklı metabolik yollar gibi immünolojik olmayan nedenlerin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (McKenna & Leiferman, 2004). Advers ilaç kaynaklı cilt reaksiyonlarının en etkin tedavisi, reaksiyona neden olan ilacın kesilmesidir. Ancak yaygın döküntü ve hayati risk arz eden durumlarda kortikosteroid rejimleri ve destekleyici tedavi önerilmektedir (Marzano, Borghi & Cungo, 2016). Günümüzde farmakogenomik ve farmakogenetik alanları, bilinmezlikleri aydınlatmak üzere bir ilaca karşı metabolik veya immünolojik reaksiyonda genetik faktörlerin öneminin kabul edildiği ve üzerinde yoğun çalışmaların devam edildiği alanlar arasında yer almaktadır (Pirmohamed, Ostrov & Park, 2015).

Çalışmada advers ilaç reaksiyonlarının büyük bir kısmının ciddi olmadığı, reaksiyon gelişen hastaların tamamında ilacın kesildiği ve hastaların çoğunun iyileşip/düzeldiği tespit edilmiştir. Araştırmanın yürütüldüğü tarih aralıklarını kapsayan dönem içerisinde ölümle sonuçlanan herhangi bir advers reaksiyona rastlanmamıştır (Tablo 4). Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Bazı araştırmalar ciddi olmayan advers reaksiyon bildirim oranının daha yüksek olduğunu ve bildirimlerin çoğunluğunun iyileşmeyle sonuçlandığını gösterirken (Baniasad ve diğ., 2008; Aykan ve diğ., 2019; Aagaard ve diğ., 2012; Wolfe ve diğ., 2018; Culleré ve diğ., 2009), bazı araştırma sonuçları raporlanan advers ilaç reaksiyonların yarıdan fazlasının ciddi olduğunu ve hastaların zarar gördüğünü göstermektedir (Ozcan ve diğ., 2016; Marques ve diğ., 2014). Literatürde yaşanan bu farklılıkların sağlık kurumunun hizmet sunduğu hastaların bireysel özelliklerine, sunulan hizmetlerin çeşitliliğine, hastaların tanlarına, kullanılan ilaçların farmakolojik özelliklerine,

kurumda görev yapan sağlık profesyonellerinin farmakovijilans konusundaki farkındalık düzeylerine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Hastane çalışanlarının advers ilaç reaksiyonlarını tanınması, yaşanan reaksiyonların raporlanması, sağlık kurumlarında farmakovijilans sorumluları ile sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimin geliştirilmesi, advers ilaç reaksiyonuna neden olabilecek faktörler konusunda ileri düzey araştırmalar yapılması önemlidir.

Çalışmada advers etkiye neden olduğu düşünülen ilaçların DSÖ ATC Koduna göre büyük bir kısmının sistemik antienfektifler ile antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar grubuna dahil olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Bu bulgu daha önce yapılan araştırma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (Ding ve diğ., 2010; Aykan ve diğ., 2019; Culleré ve diğ., 2009; Marques ve diğ., 2014; Baniyadi ve diğ., 2008). Bu çalışmalara ek olarak Türkiye’de TÜFAM’a 2005 ve 2014 yılları arasında bildiri yapılan advers ilaç reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada, advers ilaç reaksiyonundan en fazla şüphelenilen ilaç grubunun benzer şekilde antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar (%26,5) ile sistemin antienfektifler (%24,5) olduğu saptanmıştır (Ozcan ve diğ., 2016). DSÖ Farmakovijilans veri tabanına bildiri yapılan reaksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada ise, fatal advers ilaç reaksiyonu görülen ilaç gruplarının başında antineoplastik ve immünomodülatör ajanların geldiği görülmüştür (Montastruc ve diğ., 2021). Aagaard ve diğerleri (2012), düşük gelirli ülkeler için sistemik antienfektifler kaynaklı advers ilaç reaksiyon bildirimlerinin, yüksek gelirli ülkelere nazaran daha yüksek olduğunu; antineoplastik ve immünomodülatör ajanların ise yüksek gelirli ülkelerdeki bildirimlerin, düşük gelirli ülkelere nazaran daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan farklı bir çalışmada ise en fazla advers ilaç reaksiyonuna neden olduğu düşünülen ilaç gruplarının steroidler (%14,49), antineoplastik ajanlar (%13,06) ve antikoagülanlar (%11,33) olduğu tespit edilmiştir (Poudel, 2017). Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlara bağlı advers ilaç reaksiyonlarının yükselme eğiliminin, dünya genelinde yeni kanser vakalarının sayısındaki artış ve ilaçlara erişim durumuyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada advers reaksiyon görülen hastaların büyük bir kısmının akut lenfoblastik lösemi (ALL), üst solunum yolu enfeksiyonu, akut miyeloid lösemi (AML) ve immün yetmezlik tanıları aldığı saptanmıştır (Tablo 3). Literatür incelendiğinde advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda hasta tanılarının ele alındığı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmada advers reaksiyona neden olduğu düşünülen ilaçların büyük bir

kısının sistemik antienfektifler ile antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar olduğu düşünüldüğünde, hasta tanıları ile advers etki görülen ilaç grupları arasında anlamlı bir bağlantı görülmektedir. Özellikle ALL, AML ve immün yetmezlik tanılarıyla tedavi gören hasta gruplarının yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla bu alanda yapılan sürekli ilaç geliştirme çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda, piyasaya sunulması planlanan yeni ilaçlarla ilgili daha detaylı advers reaksiyon izlemleri yapılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması, ilaçların piyasaya arz edilmeden önceki klinik araştırma süreçlerinde tespit edilememiş olan advers olaylar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Çalışma sonucunda, advers ilaç reaksiyonlarının en fazla 0-10 yaş grubunda ve kadınlarda görüldüğü, en fazla rastlanan reaksiyonun dermatolojik belirtiler olduğu, reaksiyona sebep olduğundan en fazla şüphe edilen ilaç gruplarının ise antienfektifler ile antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar olduğu tespit edilmiştir. Advers reaksiyon sonucunda hastaların çoğunda ciddi olmayan etkiler görüldüğü tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına dayanarak advers ilaç reaksiyonu gelişmesi açısından yüksek riskli grupta yer alan hasta ve ilaçların tanınması, yaşanan advers reaksiyonların bildirilmesi, advers reaksiyon gelişmesi durumunda yapılacak ilk müdahale ile ilgili sağlık profesyonellerinin bilgilendirilmesi ve advers ilaç reaksiyonlarının nedenlerinin belirlenmesine yönelik ileri düzey araştırmalar yapılması önerilmektedir. Özellikle önlenabilir advers ilaç reaksiyonlarının saptanmasına ve önlenmesine yardımcı olacak düzenlemeler yapılması faydalı olabilir. Günümüzde modern tıp dünyasında yaşanan gelişmelerle birlikte genetik ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları sayesinde farmakogenomik olarak adlandırılan; hastaların ilaçlara verdikleri cevabı etkileyen değişkenleri ve hastalıklara duyarlı genleri tanımlayarak potansiyel yeni ilaç hedeflerine yönelik çalışmalar vasıtasıyla hedefe yönelik tedavi olanakları sunularak, advers ilaç reaksiyonlarının azaltılması mümkün görünmektedir. Ayrıca sağlık kurumlarındaki farmakovijilans sorumluları ile sağlık profesyonelleri arasındaki iletişimin geliştirilmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma bir üniversite hastanesinde 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında yatan hasta kliniklerinden eczane müdürlüğüne raporlanan advers reaksiyon bildirim kayıtlarıyla sınırlıdır, bütün sağlık kurumlarına genellenemez.

Finansal Destek

Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynakça

- A Aagaard, L., Strandell, J., Melskens, L., Petersen, P. S. G., & Holme Hansen, E. (2012). Global patterns of adverse drug reactions over a decade. *Drug Safety*, 35(12), 1171-1182. <https://doi.org/10.2165/11631940-000000000-00000>
- Alan, S., Ozturk, M., Gokyildiz, S., Avcibay, B., & Karataş, Y. (2013). An evaluation of knowledge of pharmacovigilance among nurses and midwives in Turkey. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(6), 616-618. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.121375>
- Aykan, D. A., Nazik, H., & Ergün, Y. (2019). Advers ilaç reaksiyonları spontan bildirimlerinin değerlendirilmesi: Klinik farmakoloji deneyimimiz. *Kocaeli Medical Journal*, 8(2), 230-239.
- Baniasadi, S., Fahimi, F., & Shalviri, G. (2008). Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 102(4), 408-411. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00217.x>
- Berga Culleré, C., Gorgas Torner, M. Q., Altimiras Ruiz, J., Tuset Creus, M., Besalduch Martín, M., Capdevila Sunyer, M., Torres Gubert, M., Casajoana Cortinas, M. T., Baró Sabaté, E., Fernández Solà, J. R., Moron i Besolí, A., Odena Estradé, E., Serrais Benavente, J., Vitales Farrero, M. T., & Codina Jané, C. (2009). Detecting adverse drug events during the hospital stay. *Farmacia Hospitalaria*, 33(6), 312-323. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(09\)72974-5](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(09)72974-5)
- Bushra, R., Baloch, S. A., Jabeen, A., Bano, N., & Aslam, N. (2015). Adverse drug reactions: Factors and role of pharmacist in their prevention. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 27(3), 702-706.
- Campbell, J. E., Gossell-Williams, M., & Lee, M. G. (2014). A review of pharmacovigilance. *West Indian Medical Journal*, 63(7), 771-774. <https://doi.org/10.7727/wimj.2013.251>
- Desai, C.K., Lyar, G., Panchal, J., Shah, S., & Dikshit, R. K. (2011). An evaluation of knowledge, attitude, and practice of adverse drug reaction reporting among prescribers at a tertiary care hospital. *Perspectives in Clinical Research*, 2(4), 130-136. doi: 10.4103/2229-3485.86883.
- Ding, W. Y., Lee, C. K., & Choon, S. E. (2010). Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *International Journal of Dermatology*, 49(7), 834-841. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04481.x>
- Dubrall, D., Just, K. S., Schmid, M., Stingl, J. C., & Sachs, B. (2020). Adverse drug reactions in older adults: A retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-0392-9>
- Ersulo, T. A., Yizengaw, M. A., & Tesfaye, B. T. (2022). Incidence of adverse drug events in patients hospitalized in the medical wards of a teaching referral hospital in Ethiopia: a prospective observational study. *BMC Pharmacol Toxicol*, 23, 30. <https://doi.org/10.1186/s40360-022-00570-w>
- Fisun, V., Seval, Ç., & Birol, V. (2014). Sık karşılaşılan ilaç uygulama hataları ve ilaç güvenliği. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(4), 271-275.
- Formica, D., Sultana, J., Cutroneo, P. M., Lucchesi, S., Angelica, R., & Crisafulli, S. (2018). The economic burden of preventable adverse drug reactions : A systematic review of observational studies. In *Expert Opinion on Drug Safety*, 0(0). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1491547>
- Giardina, C., Cutroneo, P. M., Mocciano, E., Russo, G. T., Mandraffino, G., Basile, G., Rapisarda, F., Ferrara, R., Spina, E., & Arcoraci, V. (2018). Adverse drug reactions in hospitalized patients: results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) study. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 350. doi: 10.3389/fphar.2018.00350
- Hakkarainen, K. M., Hedna, K., Petzold, M., & Ha, S. (2012). Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions. *PLoS One*, 7(3), e33236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033236>
- Herdeiro, M. T., Figueiras, A., Pol, J., & Gestal-otero, J. J. (2005). Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting a case-control study in Portugal. *Drug Safety*, 28(9), 825-833. doi: 10.2165/00002018-200528090-00007.

- Kubat, H. (2018). Hekimlerin akılcı ilaç kullanımı ve farmakovijilansa yönelik bilgi ve tutumları. *Çukurova Medical Journal*, 43(2), 286-294. <https://doi.org/10.17826/cumj.341469>
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279(15), 1200-1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200
- Marques, J., Ribeiro-Vaz, I., Pereira, A. C., & Polônia, J. (2014). A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *International Journal of Pharmacy Practice*, 22(4), 275-282. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12078>
- Marzano, A. V., Borghi, A., & Cugno, M. (2016). Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *European Journal of Internal Medicine*, 28, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.11.017>
- McKenna, J. K., & Leiferman, K. M. (2004). Dermatologic drug reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 24(3), 399-423. <https://doi.org/10.1080/10.1016/j.iac.2004.03.007>
- Miller, A. (2014). Application of Excel©RPivot tables and PivotCharts for efficient library data analysis and illustration. *Journal of Library Administration*, 54, 169-186. <https://doi.org/10.1080/01930826.2014.915162>
- Montastruc, J. L., Lafaurie, M., de Canecaude, C., Durrieu, G., Sommet, A., Montastruc, F., & Bagheri, H. (2021). Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(11), 4334-4340. <https://doi.org/10.1111/bcp.14851>
- Oğan, D., & Dikmen, M. (2020). İlaç kullanımı ile oluşan cilt reaksiyonları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2): 186-194.
- Ozcan, G., Aykac, E., Kasap, Y., & Nemutlu, N. T. (2016). Adverse drug reaction reporting pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the context of the first pharmacovigilance legislation. *Drugs - Real World Outcomes*, 3(1), 33-43. <https://doi.org/10.1007/s40801-015-0054-1>
- Pirmohamed, M., Ostrov, D. A., & Park, B. K. (2015). New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(2), 236-344. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.022>
- Poudel, D. R. (2017). Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: A retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 26(6), 635-641. <https://doi.org/10.1002/pds.4184>
- Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions? *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(6), 349-35. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>
- Rational Drug Use and Pharmacovigilance Department (JFDA). (2014). Guidelines for detecting & reporting adverse drug reactions. Individual Case Safety Reports For Healthcare Professionals. Version 01.
- Rosli, R., Ming, L. C., Abd Aziz, N., & Manan, M. M. (2016) A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS ONE*, 11(6), e0155385. doi:10.1371/journal.pone.0155385.
- Sendekie, A. K., Netere, A. K., Tesfaye, S, Dagne, E. M., & Belachew, E. A. (2023). Incidence and patterns of adverse drug reactions among adult patients hospitalized in the University of Gondar comprehensive specialized hospital: A prospective observational follow-up study. *PLoS One*, 18(2), e0282096. doi: 10.1371/journal.pone.0282096
- Stricker, B. C., & Psaty, B. M. (2004). Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *British Medical Journal*, 329(7456), 44-47. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.44>
- Sultana, J., Cutroneo, P., & Trifirò, G. (2013). Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 4(1), 73-77. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120957>
- T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2022). Farmakovijilans. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18> adresinden 19.07.2022 tarihinde erişildi.
- T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2014). İyi farmakovijilans uygulamaları kılavuzu. <https://titck.gov.tr/storage/announcement/887fa82316364.pdf> adresinden 19.07.2022 tarihinde erişildi.

- Uzuntarla, Y., Cihangiroğlu, N. (2017). Hemşirelerin akılcı ilaç kullanımı ile kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin analizi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(1), 1-8. <https://doi.org/10.5455/pmb.1-1428420168>
- Vural, F. (2015). The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a state hospital. *Northern Clinics of Istanbul*, 1(3), 147-152. <https://doi.org/10.14744/nci.2014.41636>
- WHO. (2002). Safety of medicines : A guide to detecting and reporting adverse drug reactions: Why health professionals need to take action. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67378>.
- WHO. (2021). Collaborating centre for drug statistics methodology, guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. Oslo, Norway: WHO Drug Information.
- Wolfe, D., Yazdi, F., Kanji, S., Burry, L., Id, A. B., Butler, C., Esmailisariji, L., Hamel, C., Hersi, M., Skidmore, B., Id, D. M., & Id, B. H. (2018). Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients : A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*, 13(10), e0205426. doi: 10.1371/journal.pone.0205426
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Gaßmann, K. G., Rascher, W., Hahn, E. G., Brune, K., & Dormann, H. (2008). Women encounter ADRs more often than do men. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(10), 999-1004. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0494-6>
- Zucker, I., & Prendergast, B.J. (2020). Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biology of Sex Differences*, 11, 32. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00308-5>