

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**ADANA İLİNDEKİ SERBEST ECZACILARIN
FARMAKOVİJİLANS VE ADVERS İLAÇ
REAKSİYONLARININ RAPORLANMASI HAKKINDA
BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Tansu ERKİŞİ

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ**

ADANA-2023

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**ADANA İLİNDEKİ SERBEST ECZACILARIN
FARMAKOVİJİLAN S VE ADVERS İLAÇ
REAKSİYONLARININ RAPORLANMASI HAKKINDA
BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Tansu ERKİŞİ

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ**

ADANA-2023

KABUL ve ONAY

XXXXXX

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI**



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde bilgisi ve tecrübesiyle her aşamada yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans tezime istatistik değerlendirme katkılarından dolayı Aslı BOZ'a teşekkür ederim.

Anabilim Dalı başkanımız Prof.Ergin ŞİNGİRİK'e, Anabilim Dalımızın değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Araştırma çalışmam boyunca anketleri tamamlamak konusunda bana imkan sağlayan Adana Eczacı Odası Başkanı Mürsel YALBUZDAĞ, Adana Eczacı Odası yöneticilerine ve çalışmama gösterdikleri ehemmiyetten dolayı 4.Bölge AEO üyesi meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmamın başından sonuna kadar sabır ve özveri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Klinik Farmakoloji.....	3
2.2. Klinik Farmakolojinin Alt Dalları.....	4
2.2.1. Akılcı ilaç kullanımı.....	4
2.2.2. Farmakoekonomi.....	5
2.2.3. Farmakovijilans.....	5
2.2.3.1. Dünyada Farmakovijilans.....	6
2.2.3.2. Türkiye’de Farmakovijilans.....	8
2.2.4. Farmakogenetik.....	10
2.2.5. Farmakoepidemioloji.....	11
2.2.6. Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerlilik.....	11
2.2.7. Terapötik ilaç izlemi.....	12
2.3. Advers İlaç Reaksiyonu ile İlgili Tanımlar.....	12
2.3.1. Advers İlaç Reaksiyonu (AİR).....	12
2.3.2. Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR).....	13
2.3.3. Ciddi advers reaksiyon.....	13
2.3.4. İlaç suistimali.....	13
2.3.5. Ek izleme tabi ilaçlar.....	13
2.4. Advers İlaç Reaksiyonlarının (AİR’ler) Sınıflandırılması.....	14
2.5. Bildirilmesi gereken advers reaksiyonlar.....	17

2.6. Türkiye’de Mevcut Sistemin İşleyişi	17
2.6.1. TÜFAM’a Bildirilen AİR’lerin Değerlendirilmesi.....	17
2.6.2. Türkiye Farmakovijilans Merkezi’nin Raporlamayı Takiben Çalışma Sistemi.....	19
2.7. Farmakovijilans Sisteminde Sağlık Çalışanlarının Önemi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırmanın Tipi	22
3.2. Çalışmanın evreni.....	22
3.3. Veri Toplama Yöntemi.....	22
3.4. Farmakovijilans konusunda Değerlendirme Anketinin Tasarlanması	22
3.5. Farmakovijilans konusunda Değerlendirme Anketinin İçeriği	23
3.6. Örneklem Büyüklüğünün ve Özelliklerinin Belirlenmesi	23
3.7. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Araştırma Kapsamında Anketin Değerlendirilmesi	25
4.1.1. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Yaşlara Göre Dağılımı.....	25
4.1.2. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	26
4.1.3. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Mesleki Deneyim Süresi Dağılımı	26
4.1.4. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Hizmet Verdikleri Bölgelere Göre Dağılımı.....	27
4.1.5. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Görme Sıklığı	27
4.1.6. Adana İlindeki Serbest Eczacıların En Fazla Karşılaştıkları Advers İlaç Reaksiyonları	28
4.1.7. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Raporlama Tutumu.....	29
4.1.8. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Raporlamasını Kısıtlayıcı ve Teşvik edici Faktörler	29
4.1.9. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Farmakovijilansa Yaklaşımı.....	30
4.1.10. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR ile Karşılaştıklarındaki Davranışları.....	31
4.1.11. AİR Raporlanmasının Artışının Sağlanması.....	32
4.1.12. Pandemi de Talebi Artan Gıda Takviyeleri ve İlaç Grupları.....	33

4.1.13. Pandemide Artış Gösteren Gıda Takviyesi Kullanımında Görülen AİR	34
4.1.14. Favipavir Kullanımına Bağlı Görülen AİR ve Raporlanması	34
4.1.15. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Sosyo-demografik Özelliklerine Göre AİR Raporlamayla İlgili Tutumları	35
4.1.16. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Farmakovijilans ile İlgili Bilgileri	36
4.1.17. Adana İlindeki Serbest Eczacılar Arasında Ek İzlemeye Tabii İlaçların Simgesinin Tanınırlığı	37
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
KAYNAKÇA	49
EKLER	56
Ek-1: Farmakovijilans Konusunda Değerlendirme Anketi	56
Ek-2: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı	60
Ek-3: Advers İlaç Reaksiyon Bildirim Formu	61
Ek-4: Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim Formu	63
Ek-5: Bitkisel Ürünler İçin Hepatotoksisite Bildirim Formu	65
Ek-6: Bitkisel Ürünler İçin Nefrotoksisite Bildirim Formu	68
ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1.	Talidomid Faciası Sonrası Bebek	7
Şekil 4.1.	Ankete Katılanların Yaş Dağılım ve sıklığı.....	25
Şekil 4.2.	Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı	26
Şekil 4.3.	Katılımcıların Mesleki Deneyim Süresine Göre Dağılımı	27
Şekil 4.4.	Katılımcıların Hizmet Verdikleri Bölgelere Göre Dağılımı	27
Şekil 4.5.	Katılımcıların AİR Görme Sıklığı	28
Şekil 4.6.	En Sık Karşılaşılan AİR.....	28
Şekil 4.7.	Bildirilmesi Gereken Advers Reaksiyonlar	31
Şekil 4.8.	Pandemide Talebi Artan Gıda Takviyeleri	33
Şekil 4.9.	Covid-19 salgını süresince Gıda Takviyelerine Bağlı Görülen Yan etkilerin Oranı.....	34
Şekil 4.10.	Covid-19 Tedavisinde Kullanılan Favipavir Etken Maddeli İlaça Bağlı Gözlenen Advers Reaksiyonlar.....	35

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 4.1. Katılımcıların AİR Raporlama Tutumu	29
Tablo 4.2. AİR Raporlanmasına Etki Eden Faktörler	30
Tablo 4.3. Serbest Eczacıların AİR ile Karşılaştıklarındaki Davranışları	32
Tablo 4.4. AİR Raporlamasında Artışın Sağlanması İçin Yapılan Öneriler	33
Tablo 4.5. Sosyo-demografik Özelliklere göre Raporlama Oranları	36
Tablo 4.6. TÜFAM'ın Açılımının Bilinmesinin Cinsiyete Göre Dağılımı	36
Tablo 4.7. TÜFAM'ın Açılımının Bilinmesinin Mesleki Deneyim Süresine Göre Dağılımı	37



KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
AEO	: Adana Eczacı Odası
AİDA	: Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı
AİR	: Advers İlaç Reaksiyonu
BOGR	: Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FV	: Farmakovijilans
İV	: İntravenöz/Damar içi
IME	: Important Medical Events/ önemli tıbbi olay
MedDRA	: Medical Dictionary for Regulatory Activities,/Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük
PYRDR	: Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının
RYP	: Risk Yönetim Planı
TEB	: Türk Eczacıları Birliği
TITCK	: Türkiye Tıbbi Cihaz Kurumu
TÜFAM	: Türkiye Farmakovijilans Merkezi
UİM	: Uppsala İzleme Merkezi

ÖZET

Adana İlindeki Serbest Eczacıların Farmakovijilans ve Advers İlaç Reaksiyonlarının Raporlanması Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Tedavi sürecinde ilaç kullanımına bağlı oluşan advers ilaç reaksiyonları (AİR) tedaviye uyumu zorlaştıran, hastaneye başvuruları artıran ve hayati tehlikeyle neden olabilecek durumları doğuran sonuçlarıyla karşımıza çıkabilmektedir. Farmakovijilans (FV) ilacın yarar-risk dengesinin tespit edilmesinde, kayıt altına alınmasında ve konuyla ilgili araştırma ve bilimsel çalışmaları ifade etmektedir. Serbest eczacılar kolay ve sık iletişim kurulabilen birinci basamak sağlık hizmeti vermektedir. Bu çalışmanın amacı Adana ilindeki serbest eczacıların AİR'lerin tespitinde ve raporlanarak kayıt altına alınmasıyla ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesidir. Çalışmada ek olarak görülebilecek yan etki reaksiyonları ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için farmakovijilans da aldıkları rol hakkında değerlendirme yapılması amaçlanmıştır.

Araştırma 268 kişi ile gerçekleştirilen 29 soruluk bir anket çalışmasıdır. Katılımcıların %95.1'i raporlamayı önemli bulmalarına rağmen sadece %11.7'si raporlama yaptığını ifade etmektedir. Katılımcıların %47'si yılda en az bir kez, %28'i ayda en az bir kez, %6.3'ü haftada en az bir kez AİR ile karşılaştıklarını belirtmektedir. Katılımcıların %28'i ise hastalardan hiç AİR ile ilgili geri dönüş almadıklarını belirtmişlerdir. Hastalarla iletişim süresinin arttırılması için iş yükünün azaltılması serbest eczacılardan gelen öneriler arasında yer almaktadır. Katılımcıların %44.02'si AİR raporlamak için zamanının olmadığını belirtmektedir. Raporlamayı arttırmaya yönelik olarak katılımcıların %85.4'ü AİR raporlama formuna ulaşımın eczane otomasyon programlarına bütünleşmiş bir buton ile kolaylaştırılması gerektiğini ifade etmektedir. Katılımcıların %54.3'ü AİR raporlama formunu karışık bulduklarını belirtmişlerdir. Diğer bir kısıtlayıcı durum olarak yapılan AİR bildirimlerinin sonuçlarına dair geri dönüş alınmaması gösterilmektedir. Katılımcıların %83.3'ü yaptıkları AİR raporlamasına ilişkin geri bildirim almadıklarını belirtmişlerdir. Düzenli eğitim almanın raporlamaya dair tutumlarını olumlu etkileyeceğini söyleyenlerin oranı da %85.1 olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'de FV ile ilgili konuların tamamıyla ilgilenen Türkiye Farmakovijilans Merkezinin (TÜFAM) kısaltmasının anlamı sorulduğunda doğru bilinme oranı %52.9'dur. Bu da merkezin tanınırlık oranını karşımıza çıkarmaktadır.

Çalışmada Adana İlindeki Serbest eczacıların bilgi, tutum ve davranışlarında daha etkili olabilmelerine dair uygulamalara ve teşviklere açık oldukları görülmektedir. Araştırma çalışmasının sonucunda raporlama konusunda farkındalık yaratılmasının ve eğitimlerle sürecin desteklenmesinin önemi göz önüne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans, advers ilaç reaksiyonu, serbest eczacılar, farkındalık, eğitim, kesitsel çalışma, anket

ABSTRACT

Evaluation of Knowledge, Attitudes and Behaviors of Community Pharmacists in Adana Province, regarding Pharmacovigilance and Reporting of Adverse Drug Reactions

Adverse drug reactions (ADRs) that occur due to drug use, during the treatment process may cause difficulties in compliance with the treatment, increase hospital admissions, and lead to life-threatening situations. Pharmacovigilance (PV) refers to the determination and recording of the benefit-risk balance of the drug and the research and scientific studies on the subject. Community pharmacists provide primary healthcare services that can be contacted easily and frequently. The aim of this study is to evaluate the knowledge, attitudes and behaviors of community pharmacists in Adana, regarding the detection and reporting and recording of ADRs. In addition, this study aimed to evaluate the common side effect reactions and their role in pharmacovigilance to improve the quality of life of patients.

The research is a 29-question survey, conducted with 268 people. Although 95.1% of the participants find reporting important but only 11.7% of them stated that they report it. 47% of the participants stated that they encounter ADR at least once a year, 28% at least once a month, and 6.3% at least once a week.

Of the participants, 28% stated that they did not receive any feedback from patients regarding ADR. Reducing workload in order to increase communication time with patients is among the recommendations from community pharmacists. 44.02% of the participants stated that they do not have time to report ADR. in order to increase reporting. 85.4% of the participants stated that access to the ADR reporting form should be facilitated with a button integrated into pharmacy automation programs. 54.3% of the participants stated that they found the ADR reporting form confusing. Another restrictive situation is the lack of feedback regarding the results of the ADR notification. 83.3% of the participants stated that they did not receive any feedback regarding their ADR reporting. The rate of those who said that receiving regular training will positively affect their attitudes towards reporting is 85.1%. When asked the meaning of the abbreviation of Turkish Pharmacovigilance Center (TÜFAM), which deals with all PV related issues in Turkey, This reveals the recognition rate of the center.

In this study, it is seen that community pharmacists in Adana are open to practices and incentives to be more effective in their knowledge, attitudes and behaviors. Results of this research study, revealed the importance of creating awareness about reporting and supporting the process with training.

Keyworlds: Pharmacovigilance, adverse drug reaction, community pharmacists, awareness, education, cross-sectional study, survey

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hastalıkların önlenmesi ve kontrol altına alınmasında ilaç kullanımı ve yeni ilaç geliştirme önemli yer tutmaktadır. Bununla birlikte ilaca bağlı oluşabilecek advers ilaç reaksiyonları (AİR) sonucu hastalık, sakatlık ya da ölüm azımsanmayacak oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Farmakovijilansı (FV), ilaç kullanımına bağlı oluşabilen advers ilaç reaksiyonlarının takibi, belirlenmesi, değerlendirilmesi, önlenmesi ve advers etkilerin gerçekten ilacın alınmasına bağlı olup olmadığının neden sonuç ilişkisini araştıran bir bilim dalı olarak tanımlamıştır. FV kapsamı sadece ilaca bağlı oluşabilecek advers reaksiyonlar değildir. Tamamlayıcı tıpta kullanılan bitkisel ürünler, gıda takviyeleri, aşı ve tıbbi cihazlara bağlı da oluşabilecek advers reaksiyonlar incelenmektedir. Halk sağlığının olumsuz olarak etkilenmesinin önüne geçilebilmesi için her türlü sağlık ürünü kontrol altında olmalıdır. DSÖ verileri incelendiğinde bazı ülkelerde advers ilaç reaksiyonlarına bağlı ölüm gerçekleşmesi ilk 10 ölüm nedeni arasındadır (1).

İlaca bağlı olarak oluşabilecek AİR'ler, ilacın kendi kimyasal yapısından, kişinin bireysel özelliklerinden (hastalıklar, genetik) ya da çoklu ilaç kullanımına bağlı olabilmektedir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan bu AİR'lerin önlenmesi akılcı reçete yazılması, izleme ve hastanın tedaviye uyumu ile olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle ilaçların güvenliğinin değerlendirilmesi ve ölçülmesi için AİR raporlama sistemlerinin kullanımı elzemdir.

İlaç piyasaya çıkmadan önce 4 farklı klinik faz çalışmalarından geçmektedir. Bu fazların her aşamasında güvenlik çalışmaları yapılmaktadır. İlaç faz 3'te ruhsat alarak piyasaya çıkar. Piyasaya çıktıktan sonra tüm dünyada ve ülkemizde ilaç güvenliği konusu dikkate alınarak gerektiğinde AİR raporlama da yapılmaktadır (2). Bununla birlikte pek çok advers etkinin klinik faz çalışmaları sırasında gözlenemediği, ancak ilaç piyasaya çıktıktan sonra daha nadir görünen ve prospektüste yazılı olmayan advers etkiler tespit edilebilme imkânının olduğu kısımdır (3).

Günümüzde AİR raporlanması ülkelerin farmakovijilans merkezlerinde online olarak, sağlık çalışanları tarafından spontan olarak yada gönüllü bireysel raporlama yapılabilmektedir. "Talidomid faciası" adı verilen olayda gebeler antiemetik olarak kullandıkları talidomid sonucu fokomeli adı verilen özellikle el ve ayaklarda

deformiteler oluşmuştur bunun üzerine ülkenin kendi ulusal farmakovijilans merkezinin kurulmasını amacıyla tüm dünyada örgütlenmeye başlamıştır. Tüm dünyada örgütlenme ile ülkeler arası reçetelendirme ve hastalıklar arasındaki farklılıklar, genetik farklılıklar, diyet ve kültürel farklılıklar, farmasötik kalite ve kompozisyonu etkileyen ilaç üretim yöntemindeki farklılıklar ve bitkisel ilaçların kullanımının ülkeler arasında farklılıkların ortaya çıkarılması sağlanmıştır (4). Türkiye’de ilk olarak 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur. 2005 yılında yayınlanan yönetmeliğe göre kurumun adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir ve ülkemizde advers ilaç reaksiyon bildirimlerinin incelenmesi ve kayıt altına alınmasını sağlamıştır. Raporlama da yeterliliğe ulaşmada sağlık çalışanlarına yönelik eğitici toplantıların yapılmasının etkili olduğu gözlenmektedir (5).

Sağlık çalışanlarının arasında ilaç yan etki raporlamasında özellikle serbest eczacının oynadığı rol, meslek içi eğitimlerin katkısı, raporlamanın pratikte daha kullanılabilir olması için yapılabilecek çalışmalar ve AİR raporlamasının artırılmasına dair yapılması gerekenler önemli görülmektedir. Bu amaçla bu çalışma Adana ilindeki serbest eczacıların farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının raporlanması hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç aşamadan oluşmaktadır;

1. Temel veri toplama aşamasıdır bu kısımda sosyo-demografik değişkenler, AİR raporlanmasına yönelik bilgi, davranış ve tutumlara ilişkin ifadeler yer almaktadır.
2. Verilerin değerlendirilmesi aşamasıdır.
3. Elde edilen verilerle diğer ülkelerle olan benzerlik ve farklılıkların belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Farmakoloji

İlaç bilimi olarak tanımlanan farmakoloji ilaçların biyolojik sistemler üzerindeki etkisini inceleyen bir bilim dalıdır. Klinik farmakoloji farmakolojinin en önemli alt dallarından biridir (6). DSÖ, 1988’de, klinik farmakolojiyi “farmakolojik ve klinik deneyimi klinik ilaç kullanımında etkililik ve güvenliliği arttırmak için kombine etmeye çalışan bir medikal disiplin” olarak tanımlamıştır (7). Alternatif olarak klinik farmakoloji kısaca “insan ile ilaçlar arasındaki ilişkiyi tüm yönleriyle inceleyen bir bilimsel disiplin” olarak tanımlanabilir. (8)

Klinik farmakolojinin kapsamı iki kısım da incelenebilir: i) in vivo ve in vitro koşullarda incelenmiş kimyasal maddelerin, önce sağlıklı daha sonra hasta bireylerde belli kurallar çerçevesinde denenmesi ardından uygun bulunanların ruhsat alarak dünyada kullanılmaya başlanması ve pazara açılmasından sonra takibinin yapılması, ii) ilaçların tedavi prensiplerinin incelenmesi. Bunlarla bağlantılı olarak klinik farmakolojinin rol aldığı alanlar dört başlık halinde sınıflandırılabilir: i) Araştırma, ii) eğitim, iii) hasta bakımı, iv) ilaç endüstrisi. (9)

Klinik farmakolojinin tarihsel gelişimine baktığımız da teriminin ilk defa kim tarafından kullanıldığı tartışmalı olsa da Anglosakson literatürüne göre bu, 1940larda, Cornell Üniversitesinde farmakoloji profesörü olan Harry Gold olmuştur. Halbuki, 1914’te Hans Horst Meyer ve Rudolf Gottlieb “Farmakoloji, Klinik ve Deneysel” adlı Almanca bir kaynak kitap yazmışlardır. Yine Bonn Üniversitesi profesörlerinden Paul Martini 1932’de “Terapötik Araştırmaların Metodolojisi” başlıklı monografını yayınlamıştır. (10) Her ne kadar klinik araştırmalar insanlık tarihi kadar eski olsa da, kontrollü klinik araştırmaların ilk örneğini 1747’de skorbüt üzerine yaptığı mini kontrollü klinik araştırma ile Lind sergilemiştir. Yine de en büyük pay Austin Bradford Hill’e verilmelidir kendisi klinik farmakolojinin kurucularındandır. Kanıta-dayalı tıp ile yeni ilaç geliştirmen temeli olan klinik çalışmalar gün geçtikçe hız kazanmaktadır. İlaç sektörünün birbirini tamamlayan yanları olan yeni ilaç geliştirme ve klinik farmakolojinin gelişiminin paralelliği önemlidir. (11)

2.2. Klinik Farmakolojinin Alt Dalları

İlaç geliştirmeden, ruhsat alma ve sonrasında klinik kullanımlarını kapsayan süreci İnceleyen bilim dalı klinik farmakolojidir. Klinik farmakolojinin alt dalları arasında, akılcı ilaç kullanımı, farmakoekonomi, farmakovijilans, farmakogenetik, farmakoepidemioloji, biyoyararlanım ve biyoedeğerlilik, klinik ilaç araştırmaları, özel hasta gruplarında ilaç kullanımı ve terapötik ilaç izlemi şeklinde sıralanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta akılcı ilaç kullanımının klinik farmakolojinin alt dallarından biri, hatta en önemlisi olmasıdır. (12)

2.2.1. Akılcı ilaç kullanımı

İlaç tüketimindeki artış, klinik çalışmalarla daha güvenli ve etkili yeni ilaçların geliştirilmesi, tedavisi olmayan pek çok hastalığın tedavi edilebilir hale gelmesiyle açıklanabilir Akılcı ilaç kullanımı kavramının getirdiği doğru ilaç seçimi belirli adımlarla incelenmeye başlanmıştır. Akılcı ilaç kullanımı; tedavi yöntemine karar verilmesinin ardından kullanılan ilacın, hastanın bireysel ihtiyacına uygun dozda, yeterli süre içinde ve en düşük maliyetle verilmesidir. Bu tanım DSÖ'nün 1985 yılında Nairobi'de yaptığı toplantıda "kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri" olarak tanımlanmıştır. (13) Tedavinin başarısında teşhis kadar doğru tedavi ve uygun dozda ilaç seçiminin gerektiği görölmektedir. Bir başka deyişle, akılcı ilaç kullanımı süreci, ilk olarak hastanın probleminin dikkatlice tanımlanmasını, etkinliği kanıtlanmış ve güvenilir bir tedavinin seçilmesini, bu seçime uygun ilaçların kullanımının ardından sonuçların izlenmesi ve değerlendirilmesini kapsamaktadır. Tüm bu süreç boyunca, ilaç dışı tedavi seçeneklerinin dikkate alınması, ilaçların etkinliği, uygunluğu, güvenilirliği ve hem hasta hem toplum için düşük maliyetli olmasının yanı sıra, hastanın doğru bilgilendirilmesi ve katılımının sağlanması esastır.

İlaç akılcı olmayan şekilde kullanıldığında çeşitli yan etkiler, tedaviye cevap alınamama ve ilaç giderlerinin boşa kullanımı söz konusu olabilmektedir. 21. Yüzyılda sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez parçalarından biri ilaç kullanımınıdır. Tıbbi tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ve ilaç devrimi sayesinde geniş halk kitlelerinin sağlık hizmetlerinden yararlanması, ilaçlara olan talebi ve dolayısıyla ilaç tüketimini hızla arttırmıştır. Ayrıca çevre kirliliği, sigara, alkol, sağlığa zararlı gıda maddesi tüketiminin

artması ve stres gibi birçok olumsuz faktör, yeni hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırmış, bu durum da tüketim artışını tetiklemektedir.

Yanlış, gereksiz ve etkisiz ilaç tüketimi hem tüm dünyada hem de ülkemizde giderek artmaktadır, yaşanan sorunlarla birlikte yeni ve ciddi yaklaşım mecburiyeti ortaya çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verileri, dünyada ilaçların yaklaşık %50'sinin yanlış ya da gereksiz kullanıldığını veya kutusu dahi açılmadan çöpe atıldığını gösteriyor. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, bu oranların Türkiye için de geçerli olduğunu belirtiyor. Bununla birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı, Tıp Kurumu Derneği ve Türkiye Eczacılar Birliği'nin (TEB) verilerine göre eczanelerdeki ilaçların ortalama %7'si kullanma süresi dolduğu için israf ediliyor. (14) Burada akılcı ilaç kullanımının tedavinin etkinliğinde ve ülke ekonomisine etkileri net bir şekilde görülmektedir.

2.2.2. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi terimi tıp ve eczacılık literatürlerine ilk olarak 1970'lı yıllarda ABD'de Minnesota üniversitesinde kazandırılmıştır. (15) Ekonomi terimi ile açıklanmak istenen dünyamızdaki sınırlı kaynaklar ile sınırsız insan ihtiyaçlarının karşılanması bunu yaparken de verimin yüksek olmasının sağlanmasıdır. Farmakoekonomi de sağlık hizmetleri özelinde değerlendirilen, teknolojinin, girişimin veya ilaç tedavilerinin sonuçlarını değerlendirmeyi ve karşılaştırmayı, bu karşılaştırmadan kamu yararına adil ve akılcı sonuçlar çıkarmayı hedeflemektedir.

İlaç sektörüne ayrılan pay dünyanın en önde ekonomisine sahip ülkelerinde dahi ekonomik büyümenin çok üzerindedir. Gerekli yatırımlarda bütçe sıkıntısı oluşturmamak adına en pahalı ya da en etkili cihaz yerine çeşitli analizleri göz önüne alarak karar iyi değerlendirme yapılmalıdır. Bunun için kullanılan dört temel analiz yöntemi vardır. Bunlar maliyet-yarar analizi, maliyet-etkinlik analizi, maliyet-memnuniyet analizi ve maliyet-minimizasyon analizidir. (16)

2.2.3. Farmakovijilans

Farmakovijilans (FV), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre, advers etkilerin ve ilaç nedeniyle oluşan diğer olası sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve engellenmesi ile ilgili bilimsel olguları ifade

etmektedir. Yunanca ilaç anlamına gelen “pharmakon” kelimesi ile Latince tetikte olmak, uyanık olmak, gözlemlenmenin devam etmesi anlamına gelen “vigilans” kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir. (17) Farmakovijilansın amaçları arasında ilaçların güvenlilik verilerinin toplanması ve yönetimi, advers reaksiyonlara ait sinyallerin tespiti, proaktif risk yönetimi ve başta sağlık çalışanları olmak üzere ilgili tüm taraflar arasında uygun diyalogun kurulması gelmektedir. Bu toplanan verilerin sonucunda ilaçların fayda / risk oranları belirlenir. Hastanın yaşam kalitesi ve güvenliği iyileştirilerek halk sağlığına katkı sağlamak farmakovijilansın (FV) temel hedefidir. (18)

Farmakovijilans ilaç yan etki raporlamasından beslenmekte olduğundan ilaç yan etkilerinin incelenmesi önem arz eder bu nedenle muhakkak hemen bildirilmesi gerekir. Bu amaçla yürütülen faaliyetler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Advers reaksiyonların izlenmesi, raporlanması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzleme Merkezine bildirilmesi
- Dünya sağlık otoritelerinin resmi olarak yaptığı uyarıların incelenmesi ve takip edilmesi
- Ek izlemeye tabi ilaçlar listesinin oluşturulması
- Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması
- Sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimini teşvik edici adımlar atarak, farmakovijilans sisteminin aktif şekilde işlemlerini sağlamak
- Çeşitli eğitim programları ile farmakovijilans konusunda farkındalığı artırmak
- Alınan tedbirler doğrultusunda ruhsat sahiplerinin ve ilgili uluslararası kuruluşların bilgilendirilmesinin sağlanması
- Gerekli görüldüğü durumlarda Bilimsel Danışma Kurulları ile iletişim sağlanarak diğer dairelerle iş birliği ve koordinasyonun sağlanması. (19)

2.2.3.1. Dünyada Farmakovijilans

İlaçların yan etkileriyle alakalı çalışmalar çok eski yıllardan beri devam etmektedir. İlk olarak 1937 yılında geniş kitlelerde görülen çocuklarda boğaz ağrısı tedavisinde kullanılan bir eliksir ile farmakovijilansın geliştirilmesine yönelik gereklilikler görülmüştür. Sülfanildamid içeren tabletlerin kullanılabilmesi amacıyla

dietilen glikol kullanılarak eliksir hazırlanmıştır. Bu eliksirin verildiği çocuklarda dietilen glikol toksisitesi sonucu akut böbrek yetmezliği ve ölümler ortaya çıkmıştır. Bu olay sonucunda ilaçlar ile ilgili yasal düzenlemeler konusunda iyileştirmeler yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. (20)

Dünyada bilinene en önemli ilaç yan etki trajedisi talidomid vakalarıdır. 1957 yılında contergan ticari adıyla Avrupada piyasaya sürülmüştür. Ardından Avrupa, Asya, Afrika, Avusturalya 37 farklı ticari isimle hamilelerde reçetelenmeye başlamıştır.



Şekil 2.1. Talidomid Faciası Sonrası Bebek

O dönem de çok da sıkı olmayan yasal düzenlemeler nedeniyle deney hayvanlarıyla yapılan kapsamlı bir toksikolojik çalışma olmadan sadece sedatif-hipnotik etkisinin görüldüğü ve verilerin sorgulanabilir nitelikte olduğu bir çalışma ile piyasaya sürüldü. Batı Almanya’da talidomid üretimi 1957’de 33 kg iken, üretiminin durdurulduğu yıl olan 1961 yılında 11.060 kg’a ulaşmıştı. Bu rakamların ne kadar fazla olduğu 1000 kilogram talidomidin 20 milyon teratojenik dozla aynı olduğu göz önüne alınırsa daha net görülebilir.

Piyasaya sürülmesiyle birlikte pek çok doğumda doğum hataları görülmeye başlamıştır. Bunlar eksik ya da anormal uzuvlar, omurilik kusurları, yarık dudak veya damak, kulak, kalp, böbrek ve genital anormallikler görülmektedir. 1960 talidomid faciasından sonra spontane raporlama sistemleri düzenlenmiştir.

Farmakovijilans düzeneğinin en üst basamağında İsveç Uppsala'daki DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi bulunmaktadır. Uppsala izleme merkezi (UİM) bünyesindeki farmakovijilans merkezleri yılda bir kez bilgi akışı sağlamak ve sistemin geliştirilmesi için toplanmaktadır. Ulusal farmakovijilans merkezlerinin oluşturulması ve işletilmesine katkı sağlamak merkezin belli başlı görevleri arasında yer almaktadır. Bununla beraber her yıl asil (T.C. 1987'den beri asil üyedir) ve asosiye ülkeler için "Ulusal Merkezler Toplantısı" organize etmek, ulusal merkezlerden kendisine gelen formların saklanması, değerlendirilmesi ve ilgili makamlara bildirilmesi, ilaç güvenliliği konusunda bir ülkenin belirlediği kararları diğerlerine duyurarak iletişimi sağlamak, DSÖ ilaç sözlüğünü hazırlamak ve güncellemektir. Oluşturulan sinyalleri "SIGNAL" adlı dergide yayınlamak ve ulusal merkezlere ulaştırmak, İlaçların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili olarak ulusal makamların aldığı kararları ve ulusal merkezler tarafından yayımlanan dergilerde yer alan ilaçlarla ilgili sorunları duyuran DSÖ "Pharmaceuticals Newsletter" adlı derginin yayınlanması için işbirliği yapmak, "Uppsala Reports" adlı haber bülteni yayınlamaktır. Bir alt basamakta, ülkemiz için de önemli olan , AB'de Avrupa İlaçları Değerlendirme Ajansı (AIDA) çatısı altında Avrupa Birliği Farmakovijilans Sisteminin parçasını oluşturmaktır. (21)

2.2.3.2. Türkiye'de Farmakovijilans

Farmakovijilansa dair atılan adımlara bakıldığında Türkiye'de ilk defa 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkileri İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur. Ardından, 2005 senesinde yayınlanan yönetmelikle eş zamanlı olarak bu merkezin adı TÜFAM olarak değiştirilmiştir. TÜFAM, T.C.'de farmakovijilansla alakalı yapılan etkinliklerden sorumlu kurum olan TİTCK bünyesinde bulunmakta olan ulusal farmakovijilans merkezidir. 2014 yılında yenilenen yönetmeliğe göre TİTCK tarafından yerine getirilmesi gereken işlerin büyük kısmı TÜFAM aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. (22)

TÜFAM, 1987 yılında DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İş birliği Merkezine 27. üye olarak katılmıştır. Ardından da Türkiye’de hizmet veren hastane gruplarının tamamında ‘‘Farmakovijilans İrtibat Noktaları’’ kurulmuştur. Bu noktalardan biri olan TÜFAM’a advers etki bildirimleri rapor edilmektedir. (23) 2004 yılına kadar olan süre zarfında TADMER, Türkiye genelinde advers etki bildirimlerini toplayarak DSÖ Uppsala uluslararası İlaç İzleme Merkezi'ne (UİM) göndermeye devam etmiştir. Alınan kararların daha işlevsel hale getirilebilmesi için 24 Kasım 2004 tarih ve 3982 sayılı Bakan Oluru ile "İlaç Güvenliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü" kurulmuştur. Bunun temel nedeni Türkiye içinde verilerin daha aktif incelenebilmesi için spontan advers etki bildirimlerinin sayısının artırılması, ruhsat sahipleri için advers etki bildirimlerinin zorunlu hale getirilmesi ve bu bağlamda aktif halde piyasada bulunan ilaçların güvenliliğinin düzenli bir şekilde takip edilme gereksiniminden kaynaklanmaktadır. Bu amaçla "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" hazırlanmış ve 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak, 30 Haziran 2005 tarihinde "Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu" ile birlikte yürürlüğe girmiştir. Yönetmelikte TADMER'in görev ve yetki alanı genişletilerek daha kapsamlı hale getirilmiş ve adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak yeniden belirlenmiştir. (24)

TUFAM’ın görevleri; İlaçlarla ilgili probleme neden olabilecek sorunlara dair bilgileri toplayarak farmakovijilans sistemine aktarmak ve gerektiğinde ilaçtan doğabilecek riskleri azaltabilmek amacıyla sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları ile birlikte çalışmalar yürütmek, tüketicileri ve sağlık mesleği mensuplarının gördükleri şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a rapor etmeleri yönünde teşvik edici faaliyetlerde bulunmak, bu sorumluluğun yerine getirilmesi için hastaları ve sağlık mesleği mensuplarını temsil eden organizasyonları görevlendirmek, Türkiye’de ortaya çıkan ve sağlık mesleği mensupları ve tüketiciler tarafından rapor edilen şüpheli advers reaksiyonları kayıt altına almak ve DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezine iletilmesini sağlamak, şüpheli ciddi advers reaksiyonlara ilişkin raporu, bildirimini izleyen on beş gün içinde ruhsat sahibini bilgilendirmek, ilacın güvenli tüketimini sağlamak için sağlık mesleği mensuplarından belli bazı yükümlülükler talep etmek, ruhsat sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları, bu konuyla alakalı yapılan çalışmalar neticesinde aldığı

tedbirlerden haberdar etmek, farmakovijilans konusunda temel eğitim programları organize ederek izlemeye tabi ilaçların listesini uluslararası uygulamaları da göz önüne alarak düzenlemek ve ihtiyaç halinde güncellemek ve Türkiye’de ruhsat almasından beş yıl sonra bu ilacı listeden çıkarmak veya bu süreyi uzatmak ayrıca kurum risk yönetim sistemi ile kullanılması gereken ilaçları da bu listeye eklemek, ruhsatlı veya ruhsat başvurusu olan bir ilacın yarar/risk dengesini değiştiren bir hususun ortaya çıkması halinde, ruhsat veya başvuru sahibine risk yönetim sistemini sunma zorunluluğu getirmek, risk yönetim planında yapılan güncellemeleri değerlendirerek riski en aza indirmeye yönelik tedbirlerin alındığını takip etmek, ruhsat sahibinden farmakovijilans sistem ana dosyasını sunmasını isteyerek bu durumda dosyanın bir örneği yedi gün içinde Kuruma teslimini sağlamaktır. (25)

TÜFAM internet sitesinde yürütülen çalışmaları şu şekilde sıralanmaktadır: Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliliği ile ilgili duyuruların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler ışığında yarar/risk dengesinin sağlanması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlarla alakalı önlemlerin alınarak oluşabilecek riski en aza indirmesine dair işlemlerin yapılması; risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması; Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması. İlaç yan etki bildirim için dört farklı form bulunmaktadır.

Sağlık çalışanları bildirim için “adevrs reaksiyon bildirim formu”

Hastaların bildirim için “ilaç yan etki bildirim formu”

Bitkisel ürünler için “hepatotoksisite bildirim formu” bitkisel ürünlerin kullanımı sırasında oluşacak hepatotoksik olgular için kullanılır.

Bitkisel ürünler için “nefrotoksisite bildirim formu” bitkisel ürünler sırasında oluşabilecek nefrolojik etkiler için kullanılan formdur. Formlar ekte görülmektedir.

2.2.4. Farmakogenetik

Farmakogenetik genetik farklılık nedeniyle bireyler arası ilaç etki değişikliklerini inceleyen araştırma alanıdır. Genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık ilişki bireyin ilaç yanıtını etkiler. İlaç yanıtı değişkenliğinin cinsiyet, vücut yağ kütlesi, yaş gibi bireysel; hava kirliliği, sigara dumanı ve alkol gibi çevresel;

karaciğer, böbrek, akciğer ve kardiyovasküler sistem fonksiyonu gibi fizyolojik; çoklu ilaç kullanımı, aynı anda birden fazla hastalığa sahip olma ve genetik faktörler gibi birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir. İlaç yanıtı değişkenliğine neden olan genetik faktörler metabolizma enzimlerinin, ilaç taşıyıcılarının, iyon kanallarının ve sinyal transdüksiyon yolağının polimorfizmlerinden kaynaklanır. (26) Genetik faktörlerin ilaç yanıtı üzerindeki sonuçlarının tanımlanması farmakogenetiğin en önemli amacıdır.

Farmakogenetiğin gelişmesi ciddi advers etkilerin önüne geçilmesi, tedavi başarılı ivme yakalanmasını, gereksiz ilaç kullanımının önüne geçerek tedavi maliyetinin düşürülmesi yönünden oldukça önemlidir. Temel olarak farmakogenetik hastalardaki ilaç taşıyıcı moleküllerin, ilacı metabolize eden enzimlerin ve ilacın etkili olduğu reseptörlerin genetik bilgisini göz önüne alarak en doğru ve en uygun dozda ilaç seçimi yapılmasını sağlar. Böylece uygulanan tedavinin kişiye özgü olması sağlanarak modern ilaç tedavisine örnek teşkil etmesi amaçlanmaktadır. (27)

2.2.5. Farmakoepidemioloji

Farmakoepidemioloji bireyselden ziyade toplumsal düzeyde ilaç kullanımını, ortaya çıkan etkileri araştıran klinik farmakoloji alt dalıdır. Temel amacı halk sağlığını iyileştirmektir. İlaç sayısı ve çeşitliliğindeki artışa paralel olarak pazarlama sonrası geniş topluluklarda ilaç araştırmalarına olan ihtiyaç artmaktadır. Bu araştırmalar, ilaç kullanım oranlarından, yeni ilaç geliştirilmesine katkı sağlamakta ve piyasadaki ilaçlardan halk sağlığını tehdit edenlerin belirlenerek piyasadan geri çekilmesini sağlamaktadır. İlaçların yol açabileceği zararlı etkilerin toplumsal düzeyde araştırılmasına olan ihtiyaç farmakoepidemiolojinin gelişmesine katkı sağlamaktadır. (28)

2.2.6. Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerlilik

Biyoyararlanım, vücudun genelinde etki elde etmek için intravenöz (iv.) yol dışında diğer yöntemlerle verilen bir ilaçtan vücudun hangi ölçüde fayda sağladığını gösteren bir ölçüdür. Geniş anlamıyla biyoyararlanım, etkin maddenin farmasötik şeklinden (iv hariç) absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum ve plazma) var olma hızı ve derecesidir. (29) (32). Burada karşımıza çıkan başka bir terimde farmasötik

eşdeğer tanımıdır. Farmasötik Eşdeğer; İki ilacın aynı farmasötik şekle sahip olmaları ve aynı miktarda hammadde içermeleridir. Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın eğer biyoyararlılımları da aynıysa biyoeşdeğer olarak kabul edilir.

Sağlık harcamalarına ilaca ayrılan payın giderek büyüyor olması maaliyeti daha az olan ilaçlara olan gereksinimi artırmaktadır. Bu durumun gelişmiş ülkelerde bile ekonomi üzerinde büyük bir külfet getirmektedir. Bunun sonucunda sağlık otoriteleri yaptıkları çeşitli düzenlemeleri ve teşvikleri uygulamalarını gündeme getirmektedir. 20 yıl patent hakkını dolduran orijinal ilaca biyoeşdeğer olarak üretilen maliyeti daha ucuz jenerik ilaçların üretilmesinin önemi göz ardı edilmemelidir. (30)

2.2.7. Terapötik ilaç izlemi

Terapötik ilaç düzeyi izlemi; kan ve diğer vücut sıvılarında bulunan ilaç konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla yapılan bir klinik farmakoloji işlemidir. Terapötik ilaç düzeyi izlemi hastanın yaş, kilo, genetik özellikler, çevresel faktörler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim gibi durumları kapsar. Tedavide kullanılan ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanı, örnek toplama zamanı, toplanacak örnek sayısı, laboratuvar ölçümleri, analiz sonuçların değerlendirilmesi gibi bir dizi işlemden oluşmaktadır. İlaçların toksisitesini en aza indirmeyi amaçlar. (31)

2.3. Advers İlaç Reaksiyonu ile İlgili Tanımlar

2.3.1. Advers İlaç Reaksiyonu (AİR)

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanıma göre hastalığın profilaksisinde, teşhisinde ya da tanısında fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesin de kullanılan dozlarda ortaya çıkan istenmeyen ya da zararlı etki olarak tanımlanmaktadır. Advers ilaç reaksiyonları, hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve sağlık sistemi açısından bir mali külfet oluşturmaktadır.

AİR'ler hastanın yaşam kalitesini düşürmekle birlikte, sağlık sistemine olan güvenini ve hastanede kalış süresini de etkilemekle kalmaz, aynı zamanda air'lerin tanımlanamaması gereksiz araştırmalara yol açabilir, potansiyel olarak hastaya zarar verebilir ve mali yüke katkıda bulunabilir. Sağlık çalışanları olarak olarak air'lerin

olasılığına karşı tetikte olunması ve bunların tanınması, acil tedavisi ve takibine dair bilgi sahibi olunması hasta güvenliği açısından bir zorunluluktur. (32)

2.3.2. Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR)

Advers ilaç reaksiyon raporudur. Kimliği tespit edilmiş tek bir hastanın yine kimliği belirli en az bir raporatör tarafından bildirilen şüpheli air'larını ve en az bir şüpheli ilacı kapsamaktadır. Bu rapor tek bir hastada belirli bir zamanda bir ilaç ile ilgili olarak meydana gelen bir ya da birden fazla şüpheli advers reaksiyonun bildirimini içermektedir. (33)

2.3.3. Ciddi advers reaksiyon

Ciddi advers reaksiyon, ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlardır.

Günlük farmakovijilans olaylarında şüpheli advers reaksiyonların belirlenmesinde, toplu verilerin analizini ve BOGR'lerin değerlendirilmesinin pratikleştiremesi amacıyla EudraVigilance Uzman Çalışma Grubu tarafından Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük'e (Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA) referans olarak oluşturulan önemli tıbbi olay (Important Medical Events; IME) terimleri listesi ülkemizdeki farmakovijilans çalışmalarında da kullanılmak üzere Kurum web sitesinde yayımlanmaktadır. (33)

2.3.4. İlaç suistimali

Zararlı fiziksel veya psikolojik durumların eşlik ettiği, sürekli veya aralıklı olarak istenerek aşırı ilaç kullanımını anlatmak için kullanılır. (33)

2.3.5. Ek izleme tabi ilaçlar

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumun da (TİTCK), ilaçlar ruhsatlandırılırken, geliştirilme sürecinde yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler değerlendirilmektedir. Nadir görülen yan etkiler, ilaç daha büyük topluluklar tarafından tüketilmesiyle ortaya çıkabileceğinden ilacın pazara girmesiyle birlikte daha geniş bir kesim üzerindeki kullanımının sürekli izlenmesi gerekmektedir. İlaç şirketleri

ve TİTCK bu kontrolleri gerçekleştirmenin yanı sıra bazı ilaçlarda ortaya çıkan yeni güvenlik sorunlarının en kısa zamanda belirlemiş olması ve gerekli tedbirlerin çok hızlı alınabilmesi için ruhsat sonrası veri toplama sürecine ihtiyaç duyulmaktadır. Bundan kaynaklı, özellikle ek izleme, güvenilirliği henüz tam tanımlanmamış yeni ruhsatlandırılmış ilaçların veya bu tanımlamaya ihtiyaç duyulan, yeni güvenlik sorunları olan ilaçların advers etki bildirim oranlarını artırmak önem arz etmektedir.

Belirli bazı ilaçların daha sıkı kontrolü, özellikle advers etkilerin raporlanmasını teşvik etmek için "ek izleme" sistemi kurulmuştur. Bu ilaçların kısa ürün bilgisinde ve kullanma talimatında siyah eşkenar üçgenli uyarı işareti ve "Bu ilaç ek izlemeye tabidir" ibaresi yer almaktadır. (34)

2.4. Advers İlaç Reaksiyonlarının (AİR'ler) Sınıflandırılması

Hastane başvurularının yaklaşık %5'ini AİR'ler oluşturmakta ve yatan hastaların da ortalama %10-20'si hastanede buldukları süre zarfında en azından bir AİR'ye maruz kalmaktadır. (35) Bu nedenle AİR'lerin sınıflandırılıp ona göre yaklaşım gerçekleştirilmesi tedavi sürecini direk olarak etkilemektedir.

AİR, kısaca "bir ilaçtan dolayı gelişen zararlı ve beklenmeyen cevap" olarak tanımlanmaktadır. Nitekim farmakovijilans sistemine göre bir ilaç uyusukluk, bulantı, kusma, kaşıntı ve döküntü gibi reaksiyonlardan herhangi birine neden oluyorsa hafif bir AİR geçiriyor demektir. Eğer ciddi bir AİR söz konusu ise: ölüm, hayati tehlike, hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinde artış, kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş göremezlik, doğumsal anomali gözlenmektedir. (36)

Herhangi bir AİR ile karşılaşan klinisyen hekim çeşitli şekillerde bu duruma müdahale edebilir: (i) Hiçbir değişiklik yapmayabilir, (ii) ilaç doz rejimini yeniden düzenleyebilir, (iii) ilaç tedavisini kesebilir, (iv) ilaç tedavisini farklılaştırmak, (v) destek tedavisi başlayabilir, (vi) spesifik tedavi verebilir. (37) Ayrıca bunlara ek olarak, eğer müdahale yapılması gereken bir durum oluşmuşsa, uygulamanın yapılma hızı da önem arz etmektedir. Bu nedenle olayın bir an önce doğru olarak tanımlanmasının müdahale şeklini belirlemedeki aldığı önemi rol göz ardı edilmemelidir.

AİR'ler şiddetine göre de sınıflandırılmaktadırlar ve bu AİR' nin tedavisinin sağlanmasına direk olarak etki etmektedir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz; İlk olarak minör AİR'lerden bahsetmek gerekirse hastane yatışının uzatmadıkları

söyleylenmektedir. Tedavi uygulanmakta olan ilacın verilmesinin durdurulmasını, dozun azaltılarak uygulanmasını ya da palyatif tedavinin başlanmasını gerektirebilmektedir. Sonra orta AİR'ler gelir hastanın araştırılması için çeşitli testler veya prosedürler veya en az bir günlük artmış hastane yatışı veya hastane başvurusu gerekebilmektedir. Daha sonra ciddi AİR'ler gelir yaşamı tehdit eder, kalıcı hasara neden olabilir ya da yoğun tedavi gerektirir. Ölümcül AİR'ler: Doğrudan veya dolaylı olarak hastanın ölümüne neden olmaktadır. Ciddi-hayatı tehdit eden AİR'ler örnek vermek gerekirse, hipotansiyona yol açan hemoraji, hipoglisemik ensefalopati, ağır hiponatremi ve akut böbrek yetmezliği hastaneye yatışı gerektirmektedir.

AİR'ler 1970'lerde doz-zaman ilişkisi içinde reaksiyon tipine göre A ve B olarak sınıflandırılmaktadır. Daha sonra yetersiz bulunup sınıflandırılma artırılmıştır. Bunlardan;

Tip A (augmented) AİR, ilaçların önceden bilinen farmakolojik etkilerinden kaynaklı tahmin edilebilen ve yüksek morbidite düşük mortalite ile kendini gösteren reaksiyonlardır. Bu tip reaksiyonlara örnek olarak yüksek dozda verilen antihipertansif ilaçların ortostatik hipotansiyona ve insülinin hipoglisemiye neden olması gibi ilaçların çoğunlukla görülen birincil ya da ikincil farmakolojik etkilerinin şiddetlenmesi ile ortaya çıkan ve kalıcı olmayan reaksiyonlardır. Doza bağlı oluşan bir cevap durumu gelişmektedir; hastanın genetik faktörlerinin önemi de göz ardı edilmemelidir. Geri dönüşümlü olmakla birlikte hafif şiddetlidir. Tüm AİR'nin yaklaşık %80'ini oluştururlar; ilk kez faz I ve faz III arasında karşılaşırlar; hayvan modellerinde rahatça tespit edilebilirler.

Tip B (bizarre) AİR idiyosenkratik veya immünolojik, tuhaf ve yeni cevaplar olup ilacın bilinen etkilerinden yola çıkarak öngörülemeyen reaksiyonlardır, yüksek morbidite ve mortalite ile kendini gösterir ve genellikle bir antidotları olmaz. Ayrıca bu reaksiyonların diğerlerinden ayıran yanları şöyle özetlenebilir: doza bağlı oluşan bir etki yarattıklarını net olarak söyleyemeyiz, çoğunlukla bilinmiyor olsa da hastanın genetik faktörleriyle ilişkilidirler ve sadece duyarlı hastalarda görülürler, farklı oranlarda olsa da şiddetleri fazladır, tüm AİR'nin yaklaşık %20'sini oluştururlar, genellikle ilk olarak faz IV sırasında nadir de olsa faz III sırasında görülür, hayvan modellerinde karşılıkları bulunmaz. İdiyosenkratik reaksiyonlar gibi altında immünolojik bir etki yatan alerjik AİR'ler de bu kategoride incelenmektedir. Bu

nedenle alerjik AİR'yi tip A AİR'den farklı yapan bazı özellikleri bulunmaktadır. Örneğin ilaca yeni başlanıldığında oluşabilecek tip A AİR'lerinde ilaç ilk olarak kullanılır kullanılmaz advers etki görülürken, ilaç alerjisi ilaçla ilk temasta ortaya çıkmaz; ilaç alerjisinde önce vücudun ilaçla tanışması, ona antikor veya lenfosit düzeyinde duyarlı hale gelmiş olması ve ilerleyen zamanda aynı ilacı yeniden almış olması gerekmektedir. Burada önemli olan hastanın ilacı daha önce alıp almadığının bilincinde olmasıdır. Fark etmeden kullanılmış olma durumunu göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Alerjik ilaç reaksiyonlarının belli bir insidansı vardır; hâlbuki tip A AİRler yeterli dozda verildiklerinde tüm bireylerde görülebilmektedir.

Tip C (chronic/continuing) ilacın kronik kullanımı sonucu kümülatif doza bağlı olarak karşımıza çıkar. Sık rastlanmaz. Antimalaryallar ile görülen oküler toksisite, NSAID ile indüklenen nefropati bu tip reaksiyonlar arasında incelenebilmektedir. Tedavide uygulanan doz düşürülür veya tamamen bırakılır.

Tip D (delayed) yüksek ihtimalle doza bağlı olup, ilacı bir süre uyguladıktan sonra ortaya çıkan, sık rastlanmayan reaksiyonlardır. Dietilstilbesterol ile görülen vajinal adenokarsinoma gibi teratojenik etkiler, SSRI'lara bağlı tardif diskinezi gecikmiş tip reaksiyonlara örneklerdir. Gecikmiş tip ilaç reaksiyonlarının tedavi süreçleri genelde zordur.

Tip E (end of use) sık rastlanmayan, ilacı kullanımı bittikten kısa süre sonra kendini gösteren reaksiyonlardır. Opiat kesilmesine bağlı yoksunluk sendromu, β -bloker kesilmesine bağlı miyokardial iskemi, benzodiazepinlerin kesilmesine bağlı rebound uykusuzluk bu tip AİR'ler arasında incelenebilir. Tedavide ilaca yeniden başlanır ve ilaç kademeli şekilde bırakılmaktadır.

Tip F (failure of therapy) sık rastlanan, genellikle doza bağlı gelişen ve çoklu ilaç kullanımında alınan ilaçların birbirini etkilemesine bağlı olarak tedavinin başarısını etkileyen durumlardır. Özellikle spesifik enzim indükleyiciler ile alındığında oral kontraseptif dozunun yeterli olmaması etkisizliğe örnek olarak verilebilir. Etkisizlik reaksiyonlarının önüne geçmek adına uygulanan doz yükseltilir veya birlikte kullanılan ilacın etkisi düşünülür. Örneğin CYP2D6 geninde varyantı olan yavaş metabolizör bireylerde kodein morfine yeterince dönüştürülemeyeceğinden normal dozlarda analjezik etki elde edilemeyecekken çok hızlı metabolizörlerde ise solunum depresyonu gibi tip A AİR ile karşılaşılma ihtimali artmaktadır. (38)

2.5. Bildirilmesi gereken advers reaksiyonlar

1. Ek izleme tâbi ilaçlarla görülen şüpheli advers reaksiyonların tamamı
 - a. Ek izleme tâbi ilaçların listesi <https://www.titck.gov.tr> ana sayfada “Önemli Belgeler” bölümünde “Ek İzlemeye Tâbi İlaçlar” adı altında iki ayda bir güncellenmektedir.
2. İlacın piyasada bulunma uzunluğundan bağımsız olarak, ortaya çıkmış ciddi advers reaksiyonlar
3. Farmakolojik olarak daha önceden belirtilmemiş, beklenmeyen advers reaksiyonlar
4. Görülme oranlarında yükseliş olan advers reaksiyonlar
5. Biyolojik aşılar ve ilaçlar
6. Bitkisel ürünlerle görülen tüm advers reaksiyonlar
7. Beklenen etkinin geciktiği durumlar
8. Gebelik ve emzirme gibi özel süreçlerde ilaç kullanımına bağlı oluşan reaksiyonlar
9. Pediyatrik ya da yaşlı hasta gruplarında ilaç kullanımına bağlı oluşan reaksiyonlar
10. Doz aşımı, suistimal, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, ilaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet ile ilgili şüpheli advers reaksiyonlar
11. Beklenen etkinin görülmediği durumlar
12. Kalite kusurları veya sahte ilaçlarla ilgili şüpheli advers reaksiyonlar
13. İlaç yoluyla bulaş riskinden şüphelenildiği durumlar. (39)

2.6. Türkiye’de Mevcut Sistemin İşleyişi

2.6.1. TÜFAM’a Bildirilen AİR’lerin Değerlendirilmesi

TÜFAM’a yapılan raporlamalar bir bütün halinde ele alınmaktadır. Raporlamalarda görülen eksiklikler veya incelemede gerekli olan ekstra bilgiler belirlenerek bildirim yapan kişi ile iletişim kurulmaktadır sonrasında da belirlenen eksikliklerin giderilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Advers reaksiyon ile ilaç arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir. Nedensellik nedir sorusuna farmakovijilanstaki iki farklı soruyla karşılık bulunmaktadır:

(i) bu ilacın bu advers reaksiyona yol açma ihtimali var mıdır? (ii) bu ilaç uygulandığı hastada gerçekten bu olaya neden olmuş mudur? Yapılan bu incelemede dikkat edilen hususlar şu başlıklarda incelenmektedir:

1. Zamansal İlişki: Oluşan advers reaksiyon ile ilaca başlanma zamanı arasındaki sürenin anlamlı olması nedensellik ilişkisini arttırmaktadır.

2. Advers Reaksiyonun Tipi ve Doğası: Bazı advers reaksiyonlar ilacın farmakolojik özelliklerinden dolayı gerçekleşir beklenebilir ve doza bağlı iken, bazı ilaçlarda beklenmeyen advers etkiler görülebilir ve doza bağlı değildir.

3. Bireyin Genetik Özellikleri ve Hasta Öyküsü: Hastanın tıbbi öyküsü, hastalıkları ve genetik özelliklerindeki farklılıklar advers reaksiyonun görülmesinde etkili olabilmektedir.

4. Çoklu İlaç Kullanımı: Hastanın aynı anda birden çok ilaç kullanması ve daha önceden kullandığı yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar önemli olabilmektedir.

5. Laboratuvar Bulguları: Vaka ile bağlantısı bulunabilecek laboratuvar bulgularına dikkat edilmelidir.

6. Sataşmayı kaldırma (dechallenge): Kullanılan terim advers reaksiyonuna neden olduğu tahin edilen ilacın kullanımının bırakılmasını anlatmak için kullanılmaktadır. İlaç kullanımı bırakıldığında advers reaksiyonunda kesilmesi sonucunda nedenselliği kuvvetlendirmektedir.

7. Tekrar sataşma (rechallenge): Terimin kullanılma nedeni daha önce yan etki görülüp kesilen şüpheli ilacın yeniden verilmesi halinde advers etkinin de yeniden ortaya çıkması ile ilaç advers reaksiyon arasındaki durumun netliğini göstermektedir. Bununla birlikte şüpheli ilaç ve aynı anda verilen başka ilaçlar arasında da olası ilaç etkileşimleri incelenmelidir. TÜFAM yaptığı nedensellik incelemesinde önem verdiği başka bir konuda benzer advers reaksiyonun daha önce raporlanıp raporlanmadığıdır. İlk olarak ilacın kısa ürün bilgisinde advers reaksiyonun yer alıp almadığına bakılır. Kısa ürün bilgisinde yer almayan advers reaksiyonlar için TÜFAM veri tabanı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veri tabanı ve çeşitli bilgi kaynaklarında daha önce raporlanmış benzer vakalar olup olmadığı incelenir. Yapılan değerlendirmenin ardından DSÖ tarafından oluşturulan nedensellik ölçeğine göre ilaç ve advers reaksiyon arasındaki nedensellik şu şekilde derecelendirilmektedir:

- Kesin (certain)
- Olası/olabilir (Probable/likely)
- Mümkin (olanaklı) (Possible)
- Olasılık dışı (Unlikely)
- Koşullu sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)
- Değerlendirilemez/sınıflandırılmaz (Unassessable/Unclassifiable)

Nedensellik değerlendirmesinden sonra advers reaksiyon TÜFAM veri tabanında arşivlenir bu da Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme Merkezi veri tabanına iletilmektedir. Vakanın kaydı sırasında standart bir terminoloji kullanılır. Standart olarak dünya genelinde kullanılmakta olan bir sözlük (MedDRA) ile advers reaksiyonlar, ilaç endikasyonları ve laboratuvar bulguları düzenlenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün arşivinde yer alan tüm vakalar belli aralıklarla değerlendirilerek sinyal tespitleri yapılmaktadır. Bir advers reaksiyonun sinyal olarak tanımlayabilmek için üç adım izlenmektedir. Bunların ilki hipotez üretme/oluşturma, hipotezi güçlendirme ve elde edilen verilerin ilk değerlendirilmesidir. Ortaya çıkan sinyaller için bazı durumlara dikkat etmek ve önlem almak gerekmektedir. Bu önlemler alınırken yarar/risk analizi sonuçları, aynı endikasyon için kullanılan alternatif tedaviler, ilacın kesilmesinin hastaların prognozu üzerinde yarattığı etki göz ardı edilmemelidir. Yapılan incelemenin ardından sinyalin riski yüksek oranda çıkar ise, doz yeniden ayarlanması, veriliş yolunun değiştirilmesi, ilaç kutusuna veya kullanma talimatı/kısa ürün bilgisine uyarı konulması gibi önlemlerin getirilmesi gerekebilir. Riskin artış göstermesi durumunda ilaç ruhsatının askıya alınması, iptal edilmesi ve piyasadan çekilmesi gerekebilir. (40)

2.6.2. Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nin Raporlamayı Takiben Çalışma Sistemi

TÜFAM'a sağlık mesleği mensuplarının ya da tüketicilerin doğrudan gönderdiği raporlar değerlendirildikten sonra varsa eksik bilgilerin giderilmesi için adımlar atılır. Gerekli kriterleri sağlayan raporlar kayda geçer ardından bildirim yapan kişiye teşekkür e-postası gönderilerek bildirim gerekliği yere ulaştığına dair bilgilendirme yapılır. Ciddi AİR'lerin bildirildiği raporlar 15 gün içerisinde, hasta ve rapor eden kişiye dair

bilgiler saklı tutularak, ilgili Ruhsat Sahibine resmi kanaldan bildirilir. Arşive alınmış asgari raporlanabilirlik kriterlerine sahip olan bildirimler, DSÖ-UİM veri tabanına girişi yapılarak aktarımı gerçekleştirilir, “Farmakovijilans Bilimsel Komisyonu” üyelerinin de değerlendirmesiyle nedensellik bağlamında incelemesi yapılır, olası hataların engellenebilmesi adına veri tabanına girilen raporların kalite kontrolü yapıldıktan sonra DSÖ veri tabanına aktarılma işlemi gerçekleştirilir.

Ruhsat Sahibinin kendisinin TÜFAM’a gönderdiği raporlar daha önce direk bildirim olarak gelen raporlar ile karışmaması için ayrı incelenir, daha sonra diğer bildirimler ile birleştirilir. Uygun şartları sağlayan bildirimler DSÖ veri tabanına aktarılır “Farmakovijilans Bilimsel Komisyonu” üyelerinin incelemesinin ardından nedensellik değerlendirilmesi yapılır. Olası hataların önüne geçebilmek için veri tabanına girilen raporların kalite kontrolü yapıldıktan sonra DSÖ veri tabanına gönderilme işlemi tamamlanır.

AİR’ye dair literatür raporları incelenip, değerlendirilir, literatürde bulunan geçerliliğe sahip ve bireysel güvenlik olgu raporu oluşturabilecek şartları karşılayan AİR içeren vakalar DSÖ veri tabanına işlenir. Daha sonra kalite kontrolü yapılır ve DSÖ veri tabanına ulaştırılması sağlanır. DSÖ veri tabanı, VigiFlow, DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'na üye ulusal merkezlerin kullanımına olanak sağlamak için özel olarak tasarlanmış web tabanlı bir BOGR yönetim sistemidir. Üye ülkeler, ülkelerinde bildirilen AİR raporlarını bu veri tabanına işleyerek, uluslararası verilerin birleştirilmesi ile sinyal analizine katkısı sağlamakla birlikte kendi verilerini değerlendirme, gerekli olduğu durumlarda analiz etme şansına da sahip olmaktadır. (41)

2.7. Farmakovijilans Sisteminde Sağlık Çalışanlarının Önemi

İlaç yan etkisine bağlı hastaneye başvurma, hastanede kalış süresindeki artış ve tedavinin maliyeti ciddi artışların olduğu çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. (42) Hastaneye yatış oranlarına bakıldığında bunun %3-5 ini oluşturdukları görülmektedir. (44)

28973 sayılı Resmi Gazete'de “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” 2014 yılında yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Yönetmelik sağlık mesleği mensuplarına bazı sorumluluklar getirmektedir. Bu da karşılaşılan advers etkilerin TÜFAM’a

bildirmesi yönünde gelen yasal bir zorunluluğu kapsamaktadır, böylece “mesleki sorumlukları kapsamına” alınmış olduğu net bir şekilde belirtilmiş olmaktadır. (45)

İlacın kullanım şekline yanı tedaviye karar veren hekim, ilacı uygun şartlarda temin eden eczacı ve ilacı uygulayan hemşire veya hasta, akılcı ilaç kullanımının aktif şekilde gerçekleşmesinde yeri olan elemanlardır. Groostheest ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada hastane ve serbest eczacıların yapmış olduğu AİR raporlama oranları Avustralya, Hollanda, Kanada, ve İspanya’da sırasıyla % 30, % 29,3, % 28,4 ve % 24,5 olarak gösterilmiştir. (46) Türkiye Farmakovijlans Merkezi verilerine göre ise bu oran % 9,1’dir. Toklu ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada çalışmaya katılan eczacıların % 89’unun eczacıların rolünün AİR raporlamada önemli olduğuna inandıkları, ancak çalışmaya dahil olanlardan sadece % 7’sinin karşılaşmış oldukları AİR’yi Ulusal Farmakovijilans Merkezine bildirdikleri gösterilmiştir. Çalışmanın başka bir sonucu da Türkiye’de serbest eczacıların farmakovijilans konusunda bilgi düzeyinin zayıf olduğu vurgulanmasıdır. Dünyada yapılan farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, eczacıların bu konuda olumlu tutuma sahip olmakla birlikte bilgi ve farkındalıklarının artırılması gerektiği vurgulanmıştır (47)

Her ne kadar farmakovijilans sistemi içerisinde yeni bir AİR’nin saptanması için spontan bildirim ve nedensellik analizi önemli olsada, sağlık profesyonelleri bilinen ya da bilinmeyen yeni bir AİR ile karşılaştıklarında duruma müdahale etmek durumundadırlar. Bu müdahalelerin sağlıklı bir şekilde ortaya konabilmesi için öncelikle hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının konu hakkında temel bilgilere sahip olması gerekir. Bu nedenle ilk olarak AİR tiplerinin kavranması, ilaç ile reaksiyon arasındaki nedensellik ilişkisi analizlerinde bilgi birikimine sahip olunması ve doğru tanı konularak adevrs etkilerin genel ve özel tedavisinde yaklaşıma dair yetkinlik kazanılması önem arz etmektedir. AİR raporlamanın önemi hakkında farkındalıkları artırılmalıdır. (48)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, Adana ilinde serbest eczacılara uygulanmıştır. Çalışma Temmuz 2022 ile Şubat 2023 arasında yapılmıştır. Serbest eczacıların farmakovijilans konusunda bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmeye yönelik farmakoepidemiolojik bir araştırmadır. Araştırma kesitsel tipte ve durum saptamaya yönelik tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2. Çalışmanın evreni

Türk Eczacılar Birliği (TEB) 4. Bölge Adana Eczacı Odasına (AEO) bağlı faaliyet gösteren serbest eczacılar çalışmanın evrenini oluşturmaktadır.

3.3. Veri Toplama Yöntemi

Araştırmada veri toplama yöntemi olarak, anket yöntemleri arasında kişilerden doğru yanıt alma yüzdesi yüksek olan yüz yüze görüşme ile anket tekniği kullanılmıştır. Katılımcı eczacılara araştırmacı tarafından, araştırma hakkında kısa bilgilendirme yapılmış. Araştırmaya katılan eczacılar gönüllü olarak katılmışlardır.

Bazı katılımcılara ankette yer alan sorular okunarak cevapları alınmıştır. Diğerleri kendi okuyarak soruları cevaplamıştır. Bazı katılımcılara anketteki sorulardan anlaşılmayan olanlara bilgi de verilmiştir.

Hedeflenen sayıda anket tamamlandıktan sonra anket verileri Excel programına kaydedilmiştir. Veriler programa girilirken açık uçlu sorular kodlanarak kaydedilmiştir. Tüm anketlerin cevapları kodlanarak verileri girildikten sonra verilerin istatistiksel analizi yapılmıştır.

3.4. Farmakovijilans konusunda Değerlendirme Anketinin Tasarlanması

Çalışmamızda ‘Adana İlindeki Serbest Eczacıların Farmakovijilans ve Advers İlaç Reaksiyonlarının Raporlaması Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi’ anketi kullanılmıştır (Ek 1). Anket hazırlanırken eczacılara ait tanımlayıcı bilgilere ve eczacıların farmakovijilans konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesine yönelik oluşturulmuştur.

3.5. Farmakovijilans konusunda Değerlendirme Anketinin İçeriği

Araştırma yapılabilmesi için gerekli olan Anket Onam Formunda; katılımcıya araştırmanın amacı, anketin gönüllük esasına dayandığı, kişisel bilgilerin gizli tutulacağı, anketin kim tarafından yapılacağına dair bilgiler verilmiştir.

Anket beş bölüme ayrılmıştır. Ankettin ilk bölüm ilk beş sorudan oluşan eczacıların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, görevi, görev süresi, görev yeri) incelenmektedir. Sonraki bölüm dokuz sorudan oluşmakta serbest eczacıların advers ilaç reaksiyonuyla ilgili tutumlarıyla alakalı, AİR raporlanmasını mesleki sorumluluk olarak görüyorlar mı, raporlamayı kısıtlayıcı neden olarak yasal sonuçları, finansal karşılığının olmayışı, formun anlaşılır bulup bulmadıkları ve raporlamayı artırıcı çalışmalarla ilgili tutumları incelenmektedir. Üçüncü bölüm iki sorudan oluşmakta hangi tip yan etkilerin bildirilmesi gerektiği ve Türkiye’de bildirilen kurumun neresi olduğu ile alakalıdır. Dördüncü bölüm yedi sorudan oluşmaktadır serbest eczacıların pratikte uyguladıkları davranışlarıyla ilgilidir. AİR raporluyorlar mı, ne sıklıkla AİR ile karşılaşıyorlar, en çok hangi organ sistemi üzerinden AİR ile karşılaşıyorlar ve bu durumda nasıl davrandıkları incelenmektedir. Son bölüm de yakın zamanda başlayan ve etkileri halen devam eden Covid-19 salgınıyla ilgilidir dört sorudan oluşmaktadır. Pandemiye eczanelerden en fazla talep edilen ilaç ve gıda takviyelerinin neler olduğu aynı zamanda kullanılan ilaç ya da gıda takviyelerine bağlı görülen AİR hangi organ grubuyla ilişkili olduğu ve bunların raporlanmasıyla alakalıdır.

3.6. Örneklem Büyüklüğünün ve Özelliklerinin Belirlenmesi

TEB bağlı 4. Bölge Adana Eczacı Odasına bağlı faaliyet gösteren 824 serbest eczanede çalışan eczacılar katılmaktadır. Araştırma kapsamında değerlendirilecek örneklem büyüklüğü, sağlık araştırmalarında kullanılan ve aşağıda sunulan formül yardımıyla hesaplanmıştır. (49)

$$N = \frac{t^2 \times (p \times q)}{S^2}$$

N= Örnekleme alınacak birey sayısı

t = Belirli bir güven düzeyinde sonsuz serbestlik derecesinde t tablosunda bulunan teorik değer

p = İncelenecek olayın meydana gelme olasılığı

q = İncelenecek olayın meydana gelmeme olasılığı (1-p)

S = Araştırmada belirlenecek olan oranın standart hatası

Araştırmanın tamamlanması için gereken anket sayısı % 5 hata sınırı (S = 0,05) ve % 95 güvenlik aralığı ile belirlenmiştir. % 95 güven düzeyi için tabloda verilmiş olan t değeri 1,96'dır. Maksimum örneklem büyüklüğüne ulaşmak için olayın meydana gelme ve meydana gelmeme sıklığı % 50 olarak kabul edilmiştir. Yapılan hesaplama sonucunda örneklem büyüklüğü 267 olarak bulunmuştur.

3.7. İstatiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

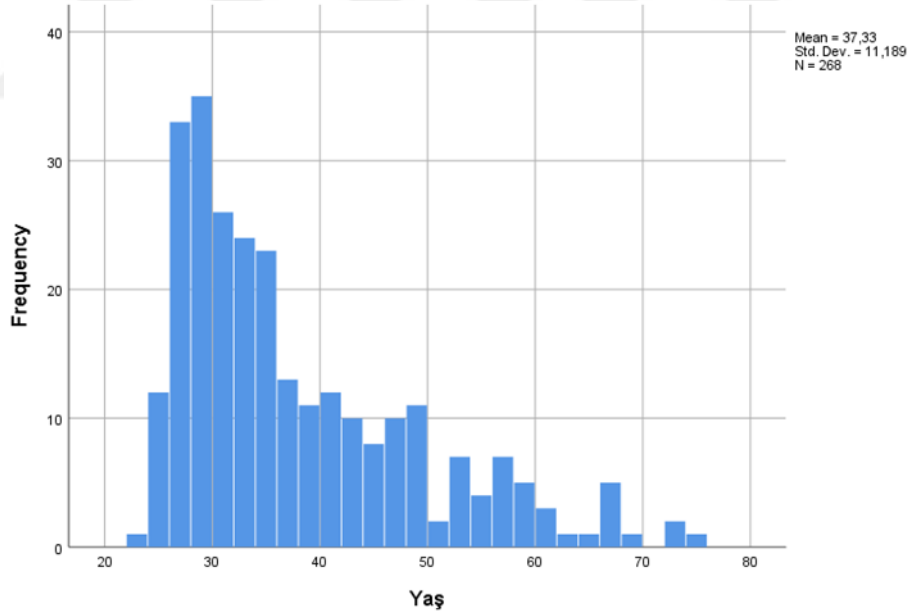
4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında Adana ilinde yer alan sekiz ilçe seçilmiş (Seyhan, Yüreğir, Çukurova, Sarıçam, İmamoğlu, Ceyhan, Yumurtalık, Kozan), bu ilçelerde faaliyet gösteren eczaneler ile tez çalışması yürütülmüştür. Katılımcılardan 96'sı Seyhan ilçesinden, 61'i Yüreğir'den, 36'sı Sarıçam'dan, 55'i Çukurova ilçemizden, 7'si Kozandan, 6'sı Ceyhan ilçemizden, 5'i İmamoğlu İlçemizden, 2 'si Yumurtalık ilçemizden olmak üzere toplam 268 anket değerlendirilmiştir.

4.1. Araştırma Kapsamında Anketin Değerlendirilmesi

4.1.1. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Yaşlara Göre Dağılımı

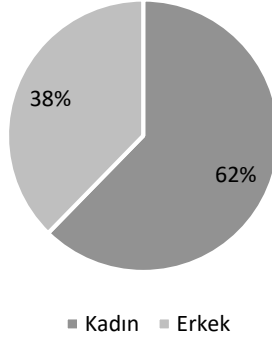
Çalışmamıza katılan serbest eczacıların yaş aralığının 23-75 olduğu tespit edilmiştir. Ankete katılanların yaş ortalaması 37.3 olduğu belirlenmiştir (Şekil 2).



Şekil 4.1. Ankete Katılanların Yaş Dağılım ve sıklığı

4.1.2. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Cinsiyete Göre Dağılımı

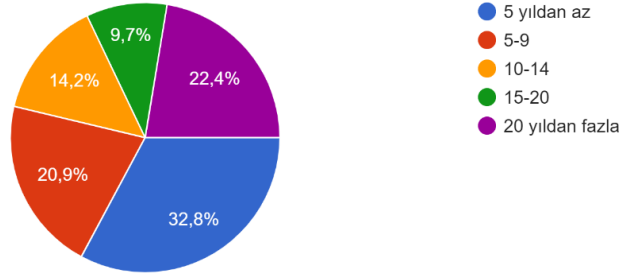
Ankete katılanların %62.3'ü kadın ve %37.7'si erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmamız kapsamındaki 268 katılımcının cinsiyete göre dağılımı 3 numaralı şekilde görülmektedir.



Şekil 4.2. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı

4.1.3. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Mesleki Deneyim Süresi Dağılımı

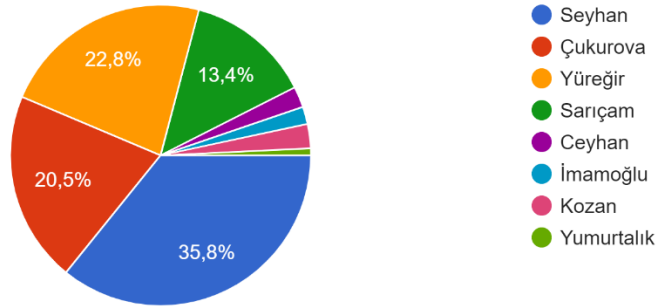
Araştırmaya katılan serbest eczacıların %98.8'i eczanenin sahibi ve mesül müdürüdür, %1.1'i mesül müdürdür. Katılımcıların mesleki deneyim süreli sırasıyla; beş yıldan az %32.8, 5-9 yıl arası %20.9, 10-14 yıl arası %14.2, 15-20 yıl arası %9.7 ve 20 yılın üzerinde deneyimi olanlar %22.4'ünü oluşturmaktadır. Katılımcıların en çok meslek hayatlarının ilk beş yılında olanlardan oluştuğu görülmektedir. Daha sonra sırasıyla 20 yıldan fazla olanlar, 5-9 yıl arası, 10-14 yıl arası-15-20 yıl arası gelmektedir.



Şekil 4.3. Katılımcıların Mesleki Deneyim Süresine Göre Dağılımı

4.1.4. Araştırmaya Katılan Serbest Eczacıların Hizmet Verdikleri Bölgelere Göre Dağılımı

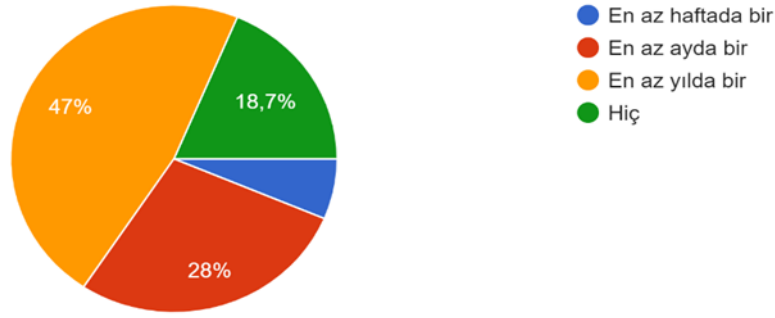
Araştırmaya katılan serbest eczacıların hizmet verdikleri bölgeler incelendiğinde en fazla katılımın Seyhan ilçesinden olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra sırasıyla Yüreğir, Çukurova, Sarıçam, Kozan, Ceyhan, İmamoğlu ve Yumurtalık gelmektedir.



Şekil 4.4. Katılımcıların Hizmet Verdikleri Bölgelere Göre Dağılımı

4.1.5. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Görme Sıklığı

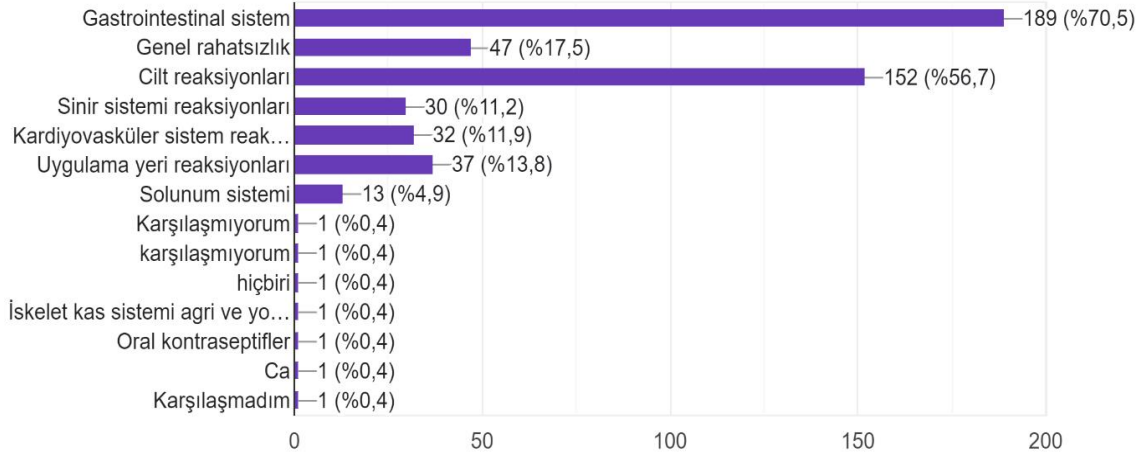
Katılımcıların %47'sinin en az yılda bir kez, %28 en az ayda bir kez, %6.3'ü en az haftada bir kez AİR ile karşılaştığı görülmektedir. Hiç karşılaşmadım diyenlerin oranı %18,7 olarak görülmektedir.



Şekil 4.5. Katılımcıların AİR Görme Sıklığı

4.1.6. Adana İlindeki Serbest Eczacıların En Fazla Karşılaştıkları Advers İlaç Reaksiyonları

Çalışmaya katılan serbest eczacıların %70.5'i gastrointestinal yan etkiler gördüğünü söylemektedir. İkinci en fazla görülen yan etkide %56.7 ile cilt reaksiyonlarıdır. Ardından da sırasıyla halsizlik, yorgunluk gibi genel rahatsızlıklar, uygulama yeri reaksiyonları, kardiyovasküler sistem reaksiyonları, sinir sistemi reaksiyonları, solunum sistemi reaksiyonları, ortopedik şikayetler gelmektedir.



Şekil 4.6. En Sık Karşılaşılan AİR

4.1.7. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Raporlama Tutumu

Çalışmaya katılan serbest eczacıların AİR raporlamaya dair tutumuyla ilgili bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan serbest eczacıların %95.1’i air raporlamanın hasta sağlığı açısından önemli bulmaktadır. Aynı zamanda katılımcıların %79.1’i air raporlamayı mesleki yükümlülük olarak görmektedir. Buna rağmen katılımcıların %87.3’ü air raporlamadıklarını belirtmektedirler (Tablo 1).

Katılımcıların % 67.91’i advers ilaç reaksiyonlarını raporlamayı serbest eczacılar için mesleki bir yükümlülük olarak görse de raporlama yapmadığı görülmektedir. Katılımcılardan sadece %10.4’u hem mesleki yükümlülük olarak gördüğünü hem de raporlama yaptığını belirtmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların AİR Raporlama Tutumu

	Evet	Hayır
AİR Raporlama Önemli Buluyor Musunuz?	95.1%	4.9%
AİR Mesleki Yükümlülük mü?	79,1%	20.9%
AİR Raporluyor Musunuz?	12.7%	87.3%
Mesleki Yükümlülük Görülmesine Rağmen Raporluyor Musunuz?	10.4%	67.91%

4.1.8. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR Raporlamasını Kısıtlayıcı ve Teşvik edici Faktörler

Çalışmaya katılan serbest eczacıların %56’sı iş yoğunluğundan dolayı vakit bulamadığını belirtmiştir. Bildirim yaptıklarında %83.3 geri bildirim almadıklarını belirtmektedir. Buda bir sonraki raporlama için caydırıcı bir faktör olarak görülmektedir. Diğer bildirilmeme nedeni AİR raporlama formunun karışık bulunmasıdır burada da oran %54.3 olarak görülmektedir. Tablo 2 de belirtildiği gibi yasal sonuçlardan çekinmedikleri anlaşılmaktadır. Katılımcıların sadece %17.2’si oluşabilecek yasal sorunlardan çekindiğini belirtmiştir. Meslek hakkı olarak finansal teşvik alınması durumunda katılımcıların %63.1’i AİR raporlamanın artacağı

belirtmiştir. Meslekte aktif olarak kullanılan bilgisayar programlarına eklenecek butonla bildirim sürecinin kolaylaştırılması halinde %85.4'ü AİR raporlamalarına katkı sağlayacağını belirtmektedirler. Teşvik edici faktörlerden en yüksek orana sahip olan konuyla ilgili düzenli eğitimlerin verilmesi olmuştur. 268 katılımcından 228'i düzenli eğitim verilmesi halinde AİR bildirim yapacaklarını belirtmişlerdir.

Tablo 4.2. AİR Raporlanmasına Etki Eden Faktörler

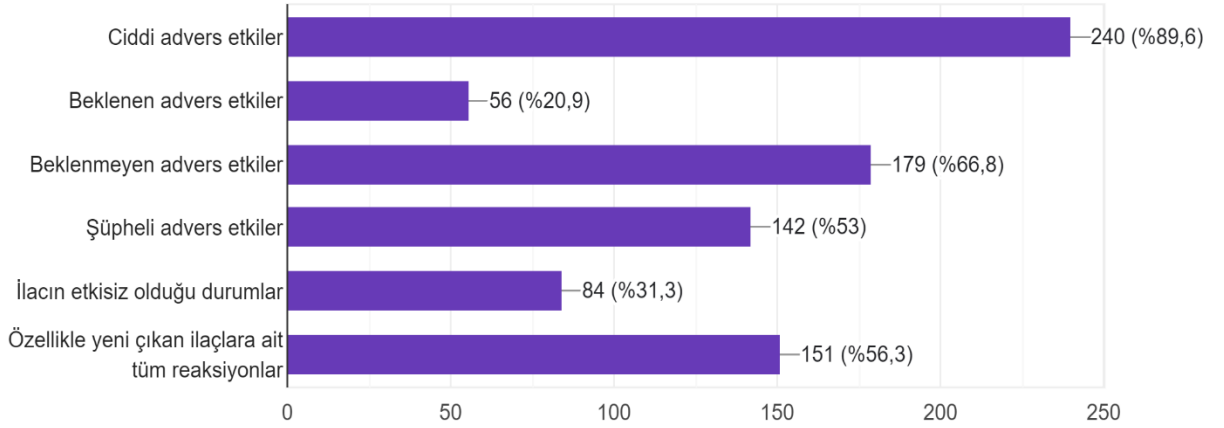
	Evet	Hayır
AİR Raporlama Formunu Karışık Buluyor Musunuz?	%54.3	%45.7
AİR Raporlamak İçin Vaktiniz Oluyor Mu?	%55.97	%44.02
Yaptığımız Raporlamayla Alakalı Geri-Bildirim Oldu Mu?	%16.7	%83.3
AİR Raporladığınızda Yasal Sonuçlarınsan Korkuyor Musunuz?	17.2%	82.8%
Eczane Programlarında ADR raporlama butonu Olması Bildirim Yapmanızı Artırır Mı?	85.4%	14.6%
Finansal Teşvik Almanız Raporlamayı Artırır Mı?	63.1%	36.9%
Düzenli Eğitimler Raporlamanızı Artırır Mı?	85.1%	14.9%

4.1.9. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Farmakovijilansa Yaklaşımı

Bildirim yapılması gereken yan etki durumları sorulduğunda tüm seçenekleri seçerek doğru cevap verilme oranı %8.6 olarak karşımıza çıkmaktadır. En düşük bildirim oranına %20.9 ile beklenen ilaç yan etkilerinin bildirimini oluşturmaktadır.

Ardında ise %31.3 ile ilacın etkisiz olduğu durumlar gelmektedir. Aşağıdaki şekilde de görüldüğü üzere en yüksek bildirimde sahip advers ilaç reaksiyonları; ciddi yan etkiler, beklenmeyen yan etkiler ve yeni çıkan ilaçlara ait yan etkiler olduğu görülmektedir.

AİR raporlamada hangi yol kullanılıyor sorusuna %7.2 e-mail, %14.3 online raporlama sistemi derken %70.6 sının raporlamıyorum cevabı verdiği görülmektedir.



Şekil 4.7. Bildirilmesi Gereken Advers Reaksiyonlar

4.1.10. Adana İlindeki Serbest Eczacıların AİR ile Karşılaştıklarındaki Davranışları

Çalışmaya katılan 268 serbest eczacıdan 92 kişisi AİR ile karşılaştıkları zaman direkt sadece hekime yönlendiririm dediği görülmektedir. Hekime yönlendiririm ve bildirim yaparım diyenlerin 61 kişi olduğu görülmektedir. Hekime yönlendirip raporlama yaparken, ilaç tedavisinin kesilmesini ve/veya değiştirilmesini önerenler 23 kişiden oluşmaktadır. Hiç raporlama yapmadan doktora yönlendirme yapıp, tedaviyi değiştirip ve/veya tedaviyi durduranların 85 kişi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Serbest Eczacıların AİR ile Karşılaştıklarındaki Davranışları

AİR ile Karşılaşıldığındaki Davranış	Kişi Sayısı
Hekime Yönlendiririm	92
Hekime Yönlendiririm ve Raporlama Yaparım	61
Hekime Yönlendiririm, Raporlama Yaparım ve İlacı Kesirim	18
Hekime Yönlendiririm, Raporlama Yaparım ve Tedaviyi Değiştiririm	5
Hekime Yönlendiririm, Tedaviyi Değiştiririm ve İlacı Kesirim	26
Hekime Yönlendiririm ve İlacı Kesirim	29
Hekime Yönlendiririm ve Tedaviyi Değiştiririm	25
Tedaviyi Değiştiririm ve İlacı Kesirim	1
Raporlama Yaparım ve İlacı Kesirim	2
Raporlama Yaparım	4
Hepsi	5

4.1.11. AİR Raporlanmasının Artışının Sağlaması

Çalışmaya katılan serbest eczacılardan 43 kişi raporlama yapılmasının artmasıyla ilgili öneride bulunmuşlardır. Yapılan önerilerin 21 tanesi raporlama sistemine daha kolay ulaşım sağlanmasına yönelik eczane programlarına entegre edilmesine ilişkindir. 15 tanesi eğitim programlarının oluşturulmasına yöneliktir. Yapılan önerilerden 5 tanesi finansal açıdan teşvik edilmesi yönündedir. Yapılan önerilerden 3 tanesi de hastalarla daha fazla diyalog kurabilecek zaman oluşturulması adına mesleki olarak diğer sorumlulukların azaltılması gerektiğini belirtmişlerdir.

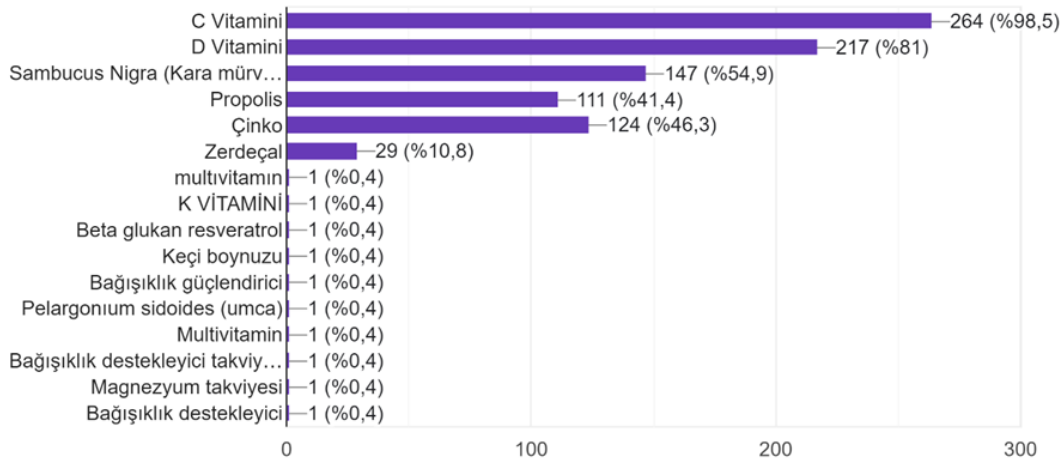
Tablo 4.4. AİR Raporlamasında Artışın Sağlanması İçin Yapılan Öneriler

Öneriler	Kişi sayısı
Eğitim Verilmesi	15
Finansal Teşvik Verilmesi	5
Eczane Programlarına Entegre Sistem Kurulması	21
Diğer Mesleki Yükümlülüklerin Azaltılması	3

4.1.12. Pandemi de Talebi Artan Gıda Takviyeleri ve İlaç Grupları

Pandemi döneminde ilaç ve gıda takviyesi kullanımında talebin artığı görülmektedir. Bu dönemde katılımcı eczacılarımızdan gelen bilgiler doğrultusunda talebi en fazla artan gıda takviyesi %98.5 oranında C vitamini olmuştur. Ardından %81 ile D vitamini gelmektedir. Devamında sırasıyla kara mürver ekstreleri %54.9, Çinko %46.3 ve propolis %41.4 ile izlemektedir. Bunların devamında zerdeçal, K vitamini, Beta glukan, keçi boynuzu, pelargonium sidoides ekstresi, multivitaminler, magnezyum ve bağışıklık destekleyici gıda takviyeleri gelmektedir

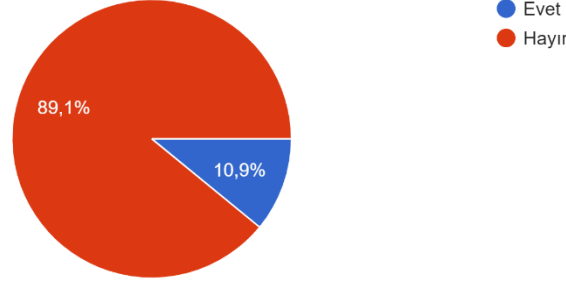
Artan ilaç tüketimi ve kullanım süresi de çeşitli antibiyotikler, antiviraller, mukolitik ilaçlar ve ağrı kesicilerle kendini göstermektedir. Ağrı kesici- ateş düşürücülerde %83,5 ardından %71.9 ile kan sulandırıcılara olan talebin artığı görülmektedir. Mukolitik ilaçlar, antibiyotik ve antivirallere de talep artmıştır.



Şekil 4.8. Pandemide Talebi Artan Gıda Takviyeleri

4.1.13. Pandemiye Artış Gösteren Gıda Takviyesi Kullanımında Görülen AİR

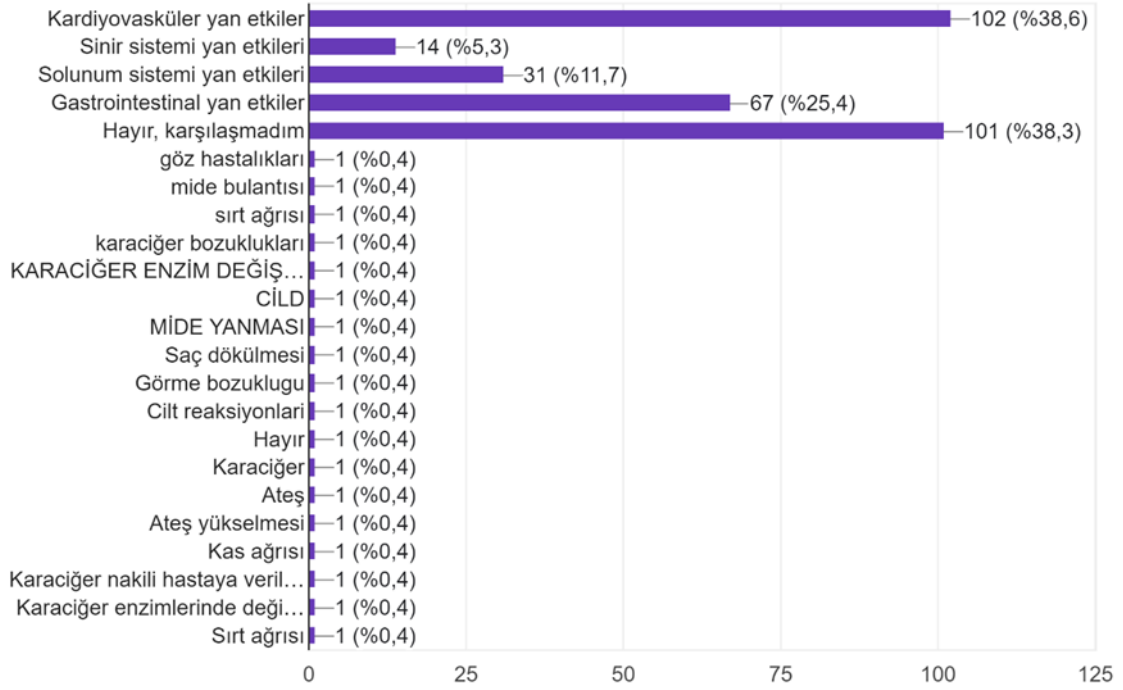
Covid-19 salgını süresince artan gıda takviyesi tüketimine bağlı oluşan advers reaksiyon ile karşılaşma oranlarının %10.9 olduğu görülmektedir.



Şekil 4.9. Covid-19 salgını süresince Gıda Takviyelerine Bağlı Görülen Yan etkilerin Oranı

4.1.14. Favipiravir Kullanımına Bağlı Görülen AİR ve Raporlanması

Çalışmaya katılan serbest eczacılar, covid-19 tedavisinde kullanılan, pandemi başlangıcında hastanelerden ücretsiz verilen Favipiravir etken maddeli ilaçları kullanan kişilerde çeşitli advers reaksiyonlar ile karşılaşmışlardır. Bular tablo 9 da görülmektedir. Bunların başında %38.6 ile kardiyovasküler etkiler gelmektedir. Bu dönem de belirtilen ilacın kullanımı sonrası çeşitli yan etkilerle ilgili geri dönüş alınmıştır bunlar gastrointestinal şikayetler, solunum depresyonu, sinir sistemi üzerine etkiler, kas-iskelet sistemi ağrıları, cilt reaksiyonları, karaciğer enzimlerinde değişim, görme bozuklukları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte hiçbir yan etki bildirimini hastalardan almadım diyenlerin oranı da %38.3 olarak görülmektedir.



Şekil 4.10. Covid-19 Tedavisinde Kullanılan Favipiravir Etken Maddeli İlaça Bağlı Gözlenen Advers Reaksiyonlar

4.1.15. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Sosyo-demografik Özelliklerine Göre AİR Raporlamayla İlgili Tutumları

Çalışmaya katılan serbest eczacıların %62.3'ü kadın, %37.7'si erkektir. Katılım oranına bakıldığında kadın katılımcıların daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan 167 kadından 26'si raporlama yaparım derken 141'i yapmam dediği görülmektedir. Çalışmaya katılan 101 erkek katılımcıdan 8'i raporlama yaparım derken 93'unun yapmam dediği görülmektedir. Kadınlar arasında raporlama yaparım diyen kadınların oranı %15.6'iken, erkeklerde oran %7.9'dur. Raporlama yaparım diyen 34 kişiden 17'si Seyhan İlçesinden, 6'sı Çukurova İlçesinden, 6'sı Yüreğir İlçesinden, 3'ü Sarıçam İlçesinden, 2'si Kozan İlçesindedir.

Tablo 4.5. Sosyo-demografik Özelliklere göre Raporlama Oranları

	Raporlama Yaparım	Raporlama Yapmam
Kadın	26	141
Erkek	8	93

4.1.16. Adana İlindeki Serbest Eczacıların Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Farmakovijilans ile İlgili Bilgileri

Çalışmaya katılan serbest eczacılardan Türkiye Farmakovijilans Merkezinin kısaltması olan TUFAM'ın açılımı sorulduğunda 268 kişiden sadece 142 tanesi doğru cevap vermiştir. Katılımcıların %2.6'sı soruya hiçbir cevap vermemişlerdir (n=7). Bu da merkezin tanınırlık oranının %52.9 olduğunu göstermektedir.

Doğru cevap veren katılımcıların 81 kişisi kadın 61 kişisi erkeklerden oluşmaktadır. Erkek katılımcıların kendi içinde doğru cevaplama oranı %60.4 iken kadın katılımcıların kendi içinde doğru cevaplama oranı %46.1 olarak görülmektedir. Erkek katılımcıların daha fazla doğru cevap verdikleri görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 4.6. TUFAM'ın Açılımının Bilinmesinin Cinsiyete Göre Dağılımı

	Doğru Yazılma Oranı	Yanlış Yazılma Oranı	Total
Kadın	%46.1 n:77	%53.9 n:90	n:167
Erkek	%60.4 n:61	%39.6 n:40	n:101
Total	%51.4 n:138	%48.6 n:130	n:268

Katılımcı sayısı bakımından her ne kadar da eşitlik olmasa da hem genel değerlendirmede hem de kendi yaş grupları içinde değerlendirildiğinde TUFAM'ın açılımını doğru bilenlerin en yüksek olduğu grup (n=42), mesleki deneyimde 20 yılın üzerinde olan serbest eczacılar olduğu görülmektedir. Bu da meslekte raporlamanın giderek düşeceğinin göstermektedir (Tablo 7).

Tablo 4.7. TÜFAM'ın Açılışının Bilinmesinin Mesleki Deneyim Süresine Göre Dağılımı

	Doğru Yazılma Oranı	Yanlış Yazılma Oranı	Total
<5	%44.3 n:39	%55.7 n:49	n:88
5-9	%42.9 n:24	%57.1 n:32	n:56
10-14	%47.4 n:18	%52.6 n:20	n:38
15-20	%42.3 n:15	%57.7 n:11	n:26
>20	%70 n:42	%30 n:18	n:60
Total	%51.4 n:138	%48.6 n:130	n:268

4.1.17. Adana İlindeki Serbest Eczacılar Arasında Ek İzlemeye Tabii İlaçların Simgesinin Tanınırlığı

Hasta üzerindeki advers etkileri özel olarak takip edilen, ek izlemeye tabii ilaçlar vardır. Bu ilaçlara farkındalık sağlamak nedeniyle Sağlık Bakanlığı tarafından “siyah ters eşkenar üçgen” işareti kullanılmaktadır. Bunun amacı ortaya çıkabilecek advers etkilere karşı daha hızlı bilgi sahibi olmak ve önlem almaktır. Çalışmaya katılan serbest eczacıların %55.3'ünün işareti doğru olarak bildikleri görülmektedir. Katılımcıların %25.1'i beyaz eşkenar üçgen cevabını vermiştir. Çapraz çizgili daire seçeneğini seçenlerin oranı %16.6 olarak karşımıza çıkmaktadır.

5. TARTIŞMA

Advers ilaç reaksiyonları, ilaca karşı gelişen zararlı ve istenmeyen etkilerdir ve tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce yapılan prelinik ve klinik çalışmalar ile güvenlilik bilgileri ortaya konmaya çalışılmakla birlikte yetersiz kalabilmektedir. Klinik çalışmalarda tespit edilemeyen AİR'ler ancak ilaçların piyasaya çıktıktan sonra izlenmesi ile tespit edilebilmektedir. (50) Advers ilaç reaksiyonlarının başka bir yönü de dünya çapında sağlık sistemlerine önemli bir mali yük (farmakoekonomi) getirmesidir. TÜİK'in 2012-2021 yılları arasındaki yayınladığı verilere göre, genel sağlık harcamaları ve özel sağlık harcamalarının giderek arttığı görülmektedir. (51)

Küresel bir ankete göre Türkiye, 2008'de DSÖ-UMC veri tabanına 1.710 AİR bildirmiştir, bu da yılda nüfus başına yalnızca iki bildirim demektir. Türkiye'nin benzer ekonomik düzeylere sahip ülkelere göre (Küba, Malezya, Uruguay) daha düşük AİR raporladığı görülmektedir. (52) TÜFAM tarafından DSÖ-UMC veri tabanına yapılan bildirimlerin bir milyon kişi için yıllık 2005'de %1.5dan 2013'de %31.1'e yükseldiği görülmektedir. (53) 2020 yılına kadar yapılan AİR raporlamaları da incelendiğinde bir milyonda yüz raporlamanın altında olduğu yazılmaktadır. DSÖ tavsiyesine göre bu oranın yılda milyonda iki yüz oranında olması gerektiği belirtilmektedir. (54)

Çalışmamız Adana ilinde serbest eczacıların AİR raporlamasına dair tutum ve davranışlarını inceleyen ilk anket çalışmasıdır. Her ilacın kısa ürün bilgisinin yazılı olduğu prospektüsünde yan etkileri yazılıdır. Bu etkiler bilinen "beklenen" yan etkiler olarak ifade edildiği gibi, bununla birlikte öngörülemeyen, önceden bilinmeyen "beklenmeyen" advers etkilerle de karşılaşılabilir. AİR ile ilgili farkındalık geliştirmek için, prospektüsün hasta tarafından dikkatlice incelenmesi ve sağlık çalışanları tarafından hastaya yan etkiler hakkında bilgi verilerek farkındalık yaratacağı söylenebilir. (55) Farkındalığı artmış bireylerin kendinde olan yan etki şüphesini bile fark edip doktoruna, eczacısına geri bildirim yapması ile raporlama sürecine katkıda bulunacağı aşikârdır.

Çalışmamızdaki Adana'daki serbest eczacıların %47'si en az yılda bir kez AİR ile karşılaştıklarını, %28'i en az ayda bir kez AİR ile karşılaştığını belirtmektedir. Hiç AİR ile karşılaşmıyorum diyenlerin oranı ise %18.7 tespit edilmiştir. Genel olarak

oranlar değerlendirildiğinde Adana ilindeki serbest eczacıların %81.3'ünün çeşitli sıklıklarla AİR ile karşılaştıkları çalışmamızın anketinde görülmektedir. Ankara'da eczanelere gelen hastalarla yapılan bir çalışmada 484 katılımcıdan 84'ünde AİR ile karşılaştıkları ifade edilmiştir. AİR ile karşılaşma oranı ise %19.6 olarak değerlendirilmiştir. AİR görülen anketlerin %50'sinde birden fazla AİR görülmektedir. Dolayısıyla çalışmanın yapıldığı bir yıl boyunca serbest eczanelerde pek çok AİR saptanmıştır. (56)

Çalışmamızdaki katılımcıların %95.1'i AİR raporlamasının önemli bulduğunu söylemiştir ve %79.1'i mesleki yükümlülük olarak görmektedir. Buna rağmen raporlama yapıyorum diyenlerin oranı %12.7'dir. %69.4'ü formun nerden temin edildiğini dahi bilmediğini söylemiştir. 2011 yılında İstanbul'da serbest eczacılarla yapılmış bir çalışmada %59'u formu nerden temin edileceğini bilmedikleri tespit edilmiştir. Mahmoud ve ark., 2014 yılında yaptıkları çalışmada da yine serbest eczacıların raporlama yönteminden habersiz oldukları belirtilmiştir (57) (58). Dünya çapında yapılmış bir çalışmada Hong Kong, Hollanda, Suudi Arabistan ve Amerika'daki eczacılarda ülkelerindeki AİR raporlama programlarından haberdar olmadıkları saptanmıştır (59). Çeşitli çalışmalarda görüldüğü üzere, eczacıların AİR raporlama oranı çeşitli ülkelerde %3 ile %14.7 arasında değiştiği bildirilmiştir (60) (61) (62). AİR raporlaması bakımından yapılmış diğer çalışmalar ile bizim çalışmamız paralellik göstermektedir.

Çalışmamıza katılan Adana ilindeki serbest eczacıların %34.7'si AİR ile karşılaştıkları zaman raporlama yapacaklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların doldurduğu anketlerin tamamı incelendiğinde büyük bir oran ile yani %65.29'u raporlama yapmaksızın hekimine yönlendireceğini veya tedavi ile ilgili değişiklikler önerebileceklerini belirtmişlerdir. Raporlama yapmadan hekime yönlendirme yapılması AİR raporlanmasının hastanelerde çalışan doktorların görevi olarak görülmesinden kaynaklıdır. Yapılmış başka bir çalışmada da % 92.59 oranında doktorlar tarafından yapılmasının daha uygun görüldüğü bulunmuştur. Ardından hemşireler ve arkasından da eczacılar gelmektedir (63). Raporlama konusunda serbest eczacıların raporlama yapmaktan alıkoyan engeller de incelenmiştir. Yapılmış çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen engelin şüphe edilen ilaçlarla ilaç-AİR arasındaki neden-sonuç ilişkisinin kurulmasıyla ilgili bilgi eksiklikleri olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda katılımcılar

formun nerden temin edildiği konusunu %69.4 oranında bilmemekle birlikte %45.7'si de formu karışık olarak bulduğunu belirtmişlerdir. Katılımcıların %85.1'i "Meslek içi eğitimlerin AİR raporlamanızı artırır mı?" sorusuna evet cevabını vermişlerdir. Bununla birlikte AİR raporlamanın serbest eczacılar arasında öncelikli işlerden olamamasının başka bir nedeni de eczanelerdeki iş yükü nedeniyle yeterince vakit bulamama olarak kaydedilmiştir. Yeterli zamanı olmadığını belirten katılımcıların oranı % 44.02 olarak bulunmuştur. Kahramanmaraş'ta 2016 yılında eczacılarla yapılmış bir çalışmada da yeterli zamanın olmaması kısıtlayıcı neden olarak belirlenmiştir (64). Bizim çalışma ve diğer çalışmalar AİR raporlaması konusunda benzer olarak zaman yetersizliği sorunu ortaya çıkmaktadır. Eczacıları AİR'leri bildirmeye teşvik etmenin üzerinde durulmalıdır. AİR raporlamasını geliştirmeye yönelik stratejiler hem sağlık sistemi düzeyinde hem de bireysel eczacı düzeyinde hedeflenmelidir.

Çalışmamızda finansal teşvik almanın %63.1 oranında AİR raporlama artışına katkı sağlayacağı, aktif olarak kullanılan eczane programlarına eklenecek entegre AİR rapor formunun hem daha kolay ulaşım sağlayacağı hem de formu daha görünür kılacağı %85.4 oranında ifade edilmiştir. Çalışmamızın diğer bir bulgusu raporlama yapan eczacıların %83.3 oranında TÜFAM'dan geri bildirim almadıklarını, oluşabilecek yasal süreçle ilgili de çekinilmediği belirtmişlerdir. Yapılan araştırmalar, sürekli eğitimin, raporlama dair geri bildirim sağlamanın ve teşviklerin (maddi veya sürekli eczacılık eğitimi) sağlanmasının, serbest eczacıların FV faaliyetlerine daha aktif katılımını sağlamaya ikna etmede etkili yöntemler olabileceği gösterilmiştir (36)(65)(66)(67). Bu çalışmalar çalışmamızla paralellik göstermekle birlikte, düzenli eğitimler, teşvikler ve AİR formuna daha kolay ulaşım sağlanmasıyla sağlıklı, verimli ve uyumlu raporlama süreci sağlayacaktır.

Ülkemizin FV'nın tüm faaliyetlerinden sorumlu olan, advers ilaç reaksiyonlarının takibini yapan ve veri tabanında toplayarak dünya ile entegre çalışan kurum olan TÜFAM'ın açılımı sorulduğunda katılımcıların %51.4'ünün doğru cevap verdiği tespit edilmiştir. Hindistan'da 347 serbest eczacının katıldığı başka bir çalışmada ülkelerindeki farmakovijilans programından haberi olanların oranı %34.3 olarak bulunmuştur. AİR raporlama oranlarına bakıldığında ülkedeki farmakovijilans kurumunun tanınırlığının raporlama oranlarını artırdığını söyleyebiliriz (68). Mesleki deneyim süresine bakıldığında çalışmamızdaki 20 yıl ve üzeri mesleki deneyime sahip

eczacıların %70 oranında ulusal farmakovijilans kurumunu tanıdığı görülüyor ardından 10-20 yıl arası deneyimi olanlar geliyor oran % 53.2 bulunuyor. 5 yıldan az ve 5-10 yıl arası deneyime sahip olanlarda oranlar sırasıyla %44.3 ve %42.9 ile birbirine yakın çıkmıştır. Sudi Arabistan'da 1.172 serbest eczacı ile yapılan çalışmada 20 yıl üzeri mesleki deneyime sahip eczacıların ülkelerindeki farmakovijilans merkezini tanıma oranı %100, 10-20 yıl deneyimi olanların tanıma oranı %90.8, 5-10 yıl arası 88.4 ve 5 yıldan az deneyimi olanların %20.2 oranında bulunmuştur. Açıkça görülmektedir ki mesleki eğitim sürecinde ulusal farmakovijilans kurumlarının tanıtılmasında yetersizlik olmaktadır (69).

Hangi tip yan etkiler bildirilmeli sorusuna da doğru cevap verilme oranının %8.6 olduğu kaydedilmiştir. Birleşik Krallık 'ta, hastane eczacılarının AİR raporlamasına yönelik bilgi ve tutumlarını değerlendiren bir araştırmada, katılımcıların neredeyse yarısının hangi tip AİR'lerin raporlanması gerektiği konusunda net olmadığını belirtmiştir (70). Benzer şekilde, Çin Halk Cumhuriyeti'nde yürütülen başka bir çalışmada, hastane eczacılarının AİR'leri eksik bildirme nedenlerini belirlemeyi amaçlamış ve hastane eczacılarının bir AİR'nin ciddiyetini belirleyememelerinin AİR raporlamasının önündeki engellerden biri olduğu sonucuna varılmıştır (71).

Advers ilaç reaksiyonun bildirim yapılması için ilacın o reaksiyona neden olduğunun kesin olarak bilinmesine gerek yoktur. Şüphe duyulan her advers ilaç reaksiyonu bildirilmesi gerektiği söylenmiştir (72). Uluslararası ilaç örgütleri de şüpheli ve ciddi AİR raporlamasına daha fazla önem vermekle birlikte, tüm raporların önemli olduğunu belirterek AİR raporlamaya teşvik etmektedir (73) (74) (75).

Çalışmamıza katılan serbest eczacıların %89.6'si ciddi advers reaksiyonların bildirilmesi gerektiğini söylemişlerdir. İngiltere'de serbest eczacılar arasında yapılan bir çalışmada ciddi AİR raporlanmalı diyenlerin oranı %95 olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada beklenmeyen AİR raporlanmalı diyenlerin oranı %58 olarak görülmüştür (76). Bizim çalışmamızda ise % 66.8 oranında beklenmeyen AİR etkilerin bildirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamız diğer çalışma ile karşılaştırıldığında ciddi AİR raporlanmalı diyenlerin oranı birbirine yakın çıkmaktadır. Beklenmeyen AİR raporlanmalı diyenlerin oranlarına bakıldığında ise bizim çalışmamızda raporlama yapılmasını önemli bulanların oranı daha yüksek çıkmaktadır. Amerika'da 500 doktor arasında yapılan bir çalışmada yeni çıkan ilaçların AİR raporlanma oranı %97 olarak

bulunmuştur. Yine aynı çalışmada doktorların %95'i tüm ilaçlarda ortaya çıkan şüpheli AİR'lerin bildirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise şüpheli AİR bildirilmeli diyenlerin oranı %56.3'tür. Şüpheli AİR bildirimini doktorların katıldığı çalışmada nerdeyse katılımcıların tamamı tarafından raporlanması gerek olarak düşünülmekte iken bizim çalışmamızda ise yarı yarıya kalmaktadır (77). Bu durumda gelişmiş ülkelerde FV sisteminin ülkemizden yıllarca önce kurulma ve örgütlenmenin olmasının önemli rol oynadığı belirtilebilir. 2012-2016 yılları arasında FDA'ye rapor edilen ilaç yan etkilerinin %6.4'ünü ilacın etkisiz olduğu durumlardır. Araştırmacılara göre şüpheli bir AİR'nin düşük oranda rapor edilmemesinin 3 olası nedeni vardır; reaksiyonun o ilaçtan mı kaynaklandığına dair belirsizlik, AİR'nin önemsiz olması yada çok iyi bilinmesi olarak belirtilmiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda ilacın etkisiz olduğu durumun ve beklenen AİR raporlanması en az tercih edilen durum olmuştur ve FDA ile uyumlu çıkmıştır (78).

Çalışmamızda sık rastlanan advers ilaç reaksiyonları incelendiğinde serbest eczacıların en fazla rastladığı yan etkinin GIS semptomları olduğu söylenmiştir. Katılımcıların %70.5'i GIS'e bağlı yan etkiler gördüğünü belirtmiştir. GIS'e bağlı olarak belirtilen yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, mide kanaması gibi semptomlardır. 2012 yılında İzmir de yapılan bir çalışmada GIS en sık rastlanan yan etkilerden biri olduğu görülmektedir. İlaçların çoğu midede çözüldüğü için en sık yan etki burada görüldüğü belirtilmiştir (79). Başka bir çalışmada özellikle yaşlı nüfusta yüksek doza NSAİİ ilaç kullanımı sonucu GIS'e bağlı AİR ile karşılaşıldığı görülmektedir (80). GIS semptomlarından sonra ikinci sırada cilt reaksiyonları görülür özellikle haricen kullanılan ilaçlarda karşımıza çıkmaktadırlar (81). Yapılan başka bir çalışmada tüm AİR'lerin yaklaşık %45'inin deride ortaya çıktığı belirtilmiştir (82). Üçüncü sırada uygulama yeri reaksiyonları görülmüştür. Hindistan'da 2017-2021 yılları arasında yapılan bir çalışmada ilaç uygulama yeri reaksiyonlarına bağlı oluşan yan etkinin oranı %12.4 olarak görülmektedir (83). Dördüncü sırada ise KVS ilgili yan etkiler görülmektedir. Normal olmayan kalp ritmi, göğüs ağrısı olarak görülmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada dünya sağlık örgütüne yapılan advers ilaç reaksiyonları incelendiğinde KVS üzerinde ilaç yan etkilerinin görülme sıklığı %8.4 ile en sık rastlanan altıncı yan etki olarak belirlenmiştir (84). Ankara'da 2017 yılında 428 serbest eczacı ile yapılan bir çalışmada en sık görülen AİR %27.3 ile cilt reaksiyonları olarak

bulunmuştur. Ardından %13.5 ile GIS hastalıkları gelmektedir. Aynı oranda (%13.5) genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar ikinci sırayı paylaşmıştır. Kardiyovasküler advers etkiler %7.7 çıkmıştır. Sinir sisteminde görülen AİR oranı da %11.5 olarak bulunmuştur (85). En yüksek ilk beş sırada oluşan AİR Ankara çalışmasıyla bizim çalışmamızda yakın sıklıkta çıkmıştır. Muhtemelen toplumun benzer genetik yapı, yaşam şartları ve ilaç çeşitliliği ile ilgili olduğu düşünülebilir. 2020 yılında İngiltere’de 6 farklı online veri tabanından 2009 ve 2018 yılları arasında yapılan AİR raporları incelenmiştir. En sık görülen AİR şu şekilde görülmüştür;

- Çalışmaların çoğunluğu ilaca bağlı advers reaksiyonları ve ardından alerjik reaksiyonları ele almıştır.
- En sık görülen AİR yorgunluk (%55) olup bunu baş dönmesi (%18,4) ve titreme (%15,8) takip etmektedir
- Bildirilen AİR'lerin çoğuyla ilişkili olan vücut **sistemi merkezi sinir sistemidir** ve bunu **gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler** takip etmektedir.

AİR raporlarının çoğunluğu, ileri yaş, hastaların eğitim eksikliği ve hastaların eşlik eden hastalıkları gibi hasta faktörlerini AİR'lerin nedeni olarak göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda reçete yazanların hataları, tutarsız konsültasyon notları, eksik fizik muayene, uygunsuz takip ve izleme hataları gibi ilaçla ilgili nedenler AİR'lerin nedenleri olarak belirtilmektedir (86).

Adana ilindeki serbest eczacıların AİR ile karşılaştıklarındaki davranışları incelendiğinde hekime yönlendiririm diyenlerin oranı %95.5 idi. İlacın kullanımını keserim diyenlerin oranı %20.5 ve tedaviyi değiştirtirim diyenlerin oranı da %19.02 olarak belirtilmiştir. Serbest eczacılar arasında yapılan başka bir çalışmada hekime yönlendirme oranı %79.6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ilacın kullanımını keserim diyenlerin oranı %37.5, tedaviyi değiştirtirim diyenlerin oranı %36.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamız ve diğer çalışma ile karşılaştırıldığında oranlar farklı olsa da her iki çalışmada da hastada tespit edilen AİR'nin hekime yönlendirme oranının yüksekliğini göstermektedir (87). AİR görülmesine bağlı mevcut tedavinin kesilmesi ya

da değiştirilmesinin tercih edilme oranları incelendiğinde yüksek çıkmaması tedaviye müdahale etmek yerine hekime yönlendirmenin tercih edildiğini göstermektedir.

Covid-19 pandemisi sağlık sektörüne yönelik talep yelpazesinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Salgınin yayılmasını önlemek amaçlı alınan kısıtlama önlemleri veya kişilerin bireysel önlemleri nedeniyle acil olmayan sağlık talepleri ertelenmek durumunda kalınmıştır (88). Bu durum da özelikle düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Kolombiya'da pandemi döneminde yapılan bir çalışmada zorunlu izolasyon süresinde katılımcıların %34.3 kendi kendine tedavi yöntemini seçtiğini belirtmektedir. Bunun için de sosyal medya, internet ve whats upp'ı kullandıklarını belirtmektedirler. Pandemi dönemindeki belirsizliğin neden olduğu kafa karışıklığı ve panikten dolayı Kendi kendine ilaç tedavisi ölümle sonuçlanmaya varabilen AİR neden olarak çeşitli komplikasyonlara neden olabilir (89). Bu dönemde hekime başvurmadan kullanılan ya da kullanım dozu artırılan antibiyotikler, kan sulandırıcı ilaçlar, aspirin, çeşitli ağrı kesici ve ateş düşürücüler gelişi güzel ve hatalı Şekilde kullanılmıştır (90). Çalışmamızda da eczanelerden en fazla talep edilen ilaç grubu %83.5 ile ağrı kesici-ateş dşc ilaçlar olmuştur ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçları takiben %71.9 ile kan sulandırıcılar ve %42.3 ile mukolitik ilaçların geldiği görülmüştür. Fransa'da 2020'deki COVID-19 döneminde Fransa farmakovijilans merkezine (FPVD) bildirilen 3.114 AiR'den 114' (%3,7) kendi kendine ilaç tedavisiyle bağlantılıydı. 2020'de bildirilen AİR'lerin yarısı ciddi AİR idi. En sık rastlanan AİR  ilaç grubu arasında tespit edilmiştir. Bunlar sistemik kullanıma yönelik analjezikler, psikoleptikler ve antibakteriyeller olarak tespit edildi. Etkilenen hastaların ortalama yaşı 30,5 idi ve AİR'lerin %22'si çocuklarla ilgili olduğu anlaşılmıştır. En sık görülen AİR'ler genel bozukluklar, gastrointestinal bozukluklar ve sinir sistemi bozukluklarıydı. Fransa'da yapılan çalışmada COVID-19 dışı dönem ile COVID-19 dönemi arasındaki temel farkın, ikinci dönemde ilaç hatalarının oranının daha yüksek olması olarak belirlenmiştir. Aynı ilaç gruplarına talebin bizim çalışmamızda da arttığı gözlenmiştir (91).

Advers etkiler ilaçlardan kaynaklanabileceği gibi gıda takviyesi olarak kullanılan vitamin ya da bitkisel kaynaklı ürünlerden de kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (92). Özelikle pandemi başlangıç sürecinde virüse karşı yapılacak uygulamanın belirsizliği ve hastalığın yayılmasıyla birlikte gerek yazılı ve görsel

basında gerekse internetteki haber siteleri ve sosyal medyada virüse karşı modern tıp doktorlarının özellikle “bağışıklık sistemini güçlendirme” önerileri zamanla çeşitli şifalı bitkiler, karışımlar, vitaminler ve beslenme önerileriyle paralel bir seyir izlemiştir (93). Önceki çalışmada belirtilen bağışıklık sistemi güçlendirme önerilerinden çalışmamızda da %98.5 oranında en fazla C vitamini talebin arttığı daha sonra sırasıyla %81 ile D vitamini, kara mürver ekstresi, çinko, propolis, zerdeçalı takviyelere talebin arttığı söylenmiştir. Çeşitli çalışmalarda gerek ilaçların gerekse gıda takviyelerinin bilinçsiz kullanımı çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Kan sulandırıcılara bağlı kanamalar, yüksek doz D vitamini kullanımı kaynaklı böbrek taşı oluşumu, antibiyotiklere bağlı karaciğer böbrek fonksiyon bozukluğu, antibiyotik direnci başta olmak üzere bulantı, kusma ve karın ağrısı gözlenebildiği belirtilmiş (94) (95) (96). Ürdün’de pandemi döneminde 1179 katılımcı ile yapılan bir çalışmada %80.4 oranında covid-19 önlemek yada tedavi etmek için kendi kendine en az bir ürün kullandığını belirtmiştir. Kendi kendine tedavi için en sık kullanılan gıda takviyeleri sırasıyla C vitamini (%57,6), Çinko (%44,8) ve D vitamini (%32,5) olarak bulunmuştur (97).

Çalışmaya katılan serbest eczacıların %10.1’i covid-19 salgını sırasında gıda takviyelerine bağlı yan etki tespit ettiklerini söylemişlerdir. Sudii Arabistan’da yapılan bir çalışmada bu oran %6.3, Fransa’da yapılan bir çalışmada %3.7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkan AİR covid-19 salgınında bilinçsiz tüketimin daha yüksek olduğunu göstermektedir (91) (98).

Ülkemizde Covid-19 salgının başında ücretsiz olarak hastanelerden dağıtılan Hepatotoksik ve nefrotoksik yan etkilerinin yanı sıra gastrointestinal yan etkilerinin olduğu bilinen Favipavir etken maddeli antiviral ilaç bir sıtma ilacı olan hidroksiklorokinle birlikte veya tek başına, orta ve ağır COVID-19 olgularının tedavisinde önerilmiştir. Ergür ve ark. 2021 yılında yaptığı çalışmada %10.38 oranında Favipavir’e bağlı olarak gelişen çeşitli yan etkilerin oluştuğu; bu yan etkilerin ise hepatotoksisite, serum ürik asid artışı, nefrotoksisite, gastrointestinal ve kardiyak yan etkiler olarak tespit edilmiştir. Yine 2021 yılında Doğan ve ark. yaptığı bir çalışmada da %13 oranında ilaçlara bağlı olarak benzer yan etkiler görüldüğü ifade edilmiştir (99) (100). Çalışmamıza katılan serbest eczacıların %38.3’ünün herhangi bir yan etki görmediklerini belirtmişlerdir. %38.6’sı kardiyak yan etki gördüklerini, %25.4 gastrointestinal yan etki gördüklerini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamıza katılan serbest eczacıların %98.1'i Favipavir etken maddeli ilaçla ilgili AİR raporlaması yapmadığı görülmektedir.

AİR bildirimini tüm ilaçlar, gıda takviyeleri ve vitaminler ilave olarak T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen bazı ilaçların ruhsatlandırma sonrası hasta üzerindeki etkilerinin özellikle izlenmesini gerektiren ek izlemeye tabii ilaçlar tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de izlenmektedir. Bu ilaçların kısa ürün bilgisinde ve/veya kutusunda siyah ters eşkenar üçgen işareti ile yapılan bu uyarı "bu ilaç ek izlemeye tabiidir." anlamı olarak belirtilmektedir (101). Yapılan izlemeyle birlikte hem TİTCK hem de ilaç şirketleri çıkan güvenlik sorunlarıyla ilgili mümkün olduğunca çabuk önlem alabilmektedir. Yaptığımız çalışmaya katılan serbest eczacılardan %55.3'ü siyah ters eşkenar üçgen amblemlili ek izleme tabii ilaç amblemini doğru bilmiştir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada siyah ters üçgenin anlamının bilinme oranı %64 oranında çıkmıştır. Ek izlemeye tabii ilaç sayılarının ve reçetelenmesinin artması ile AİR bildirimini ve hastalara bilgilendirme yapılması önem kazandığı bu çalışmada ifade edilmiştir (102). Çalışmamız ve İngiltere'de yapılan çalışma arasında Ek izlemeye tabii ilaç ambleminin bilinme oranının %50 den fazla olduğu görülmektedir. Her iki çalışmada da sonuçların örtüşmesi ek izlemeye tabii ilaç ambleminin () tanınır olduğunu ve AİR konusunda daha dikkatli davranılması gereken ilaçlarda farkındalığın olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Serbest eczacılarının çoğunun AİR raporlama sisteminden habersiz oldukları ve Farmakovijilans hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları sonucuna varabiliriz. AİR ve raporlama yöntemleri hakkında zayıf bilgiye sahip olmalarına rağmen, çoğu AİR raporlanmasının toplum sağlığı açısından faydalı olduğunu ve prosedürler konusunda eğitildikleri takdirde AİR raporlamasına katılmaya hazır olduklarını düşünmektedir. Bu nedenle, Adana ilinde çalışan serbest eczacıların, AİR raporlaması kavramını ele almaya teşvik edilmeli ve prosedür kolay ve daha az zaman alıcı hale getirilmelidir.
2. Serbest eczacıların %85.1'i gerçekleştirecek eğitimlerin, AİR raporlaması üzerinde etkili olduğunu belirttiği açıktır. Dünya genelinde yürütülen hemen hemen tüm kesitsel araştırmalarda, eczacıların kendileri, AİR'lerin hem saptanması hem de raporlanması konusunda daha fazla eğitime duyulan ihtiyacın altını çizmiştir. Serbest eczacılar hasta güvenliğini artırmak için hasta katılımını da teşvik ederek AİR raporlamada daha aktif bir rol oynama potansiyeline sahiptir.
3. Serbest eczacılardan sadece %18.7'si hiç AİR ile karşılaşmadıklarını söylemektedir. Bu da eczanelerin AİR ile karşılaşılacak ve adım atılması halinde ne kadar fazla veri sağlanabileceğini göstermektedir. Bu noktada serbest eczacıların alacakları rolün önemi ortaya çıkmaktadır.
4. Advers ilaç reaksiyonları ilaca bağlı oluşan hataların başında gelmektedir. Bu tip hataların azaltılmasında serbest eczacı danışmanlığının ilaç hatalarını tespit etmeye yardımcı olacaktır.
5. Serbest eczacılar sağlık sisteminde önemli rol oynamaktadır. Hastaların ilaçlar hakkında eczacılar tarafından bilgilendirilmesi, bunu yanında randevu sistemleri yöntemi ile eczaneden randevu alınarak eczaneye gelerek bilgi sorulması, eczacı hasta arasındaki çift yönlü iletişimin iyileştirilmesi amacıyla stratejilerine ihtiyaç vardır. Ancak ilaç hatalarını azaltma çabaları, AİR raporlama açısından değerlendirildiğinde yeterli olmamaktadır. Raporlama yapılmasının önündeki engellerin aşılması için adımlar atılmalıdır.

6. Toplum sağlığının korunmasının bir parçası olarak, tüketicilerin AİR raporlanmasına yönelik tetikleyici hatta takipçi olması konusunda sağlık otoriteleri tarafından motive edilmeleri gerekmektedir.
7. Pazar güçleri yan yana gelerek ilaç tedarigi konusundaki sorunların giderilmesi önemlidir. Böylece ilaç yokları kaynaklı tedavi değişiklikleri nedeniyle oluşabilecek AİR önüne geçilmelidir.
8. Serbest eczacılarda mesleki özerkliğin artırılarak hasta takibi yapılan, çeşitli sağlık hizmetlerinin (obezitede, çocuk gelişimi, bağımlılıkla mücadele) meslek hakkı olarak belirlenmesiyle toplum sağlığına katkılarının artırılması AİR raporlamaya da önem vermelerini sağlayacaktır. Eczacının becerileri eskimiş kabul edilmekte ve halk onu yalnızca hazır ambalajlı ilaç tedarikçisi olarak algılayabilmektedir. Mesleğin kendisinin bir şekilde yenilenmesi gerektiği ve eczacıların her hastaya sunabileceği daha iyi sağlık hizmetlerinin tasarlanmasında uygun politikaların önemli bir destekleyici rol oynaması gerektiği açıktır.
9. İletişimin önemi ve dolayısıyla etkili iletişim becerilerinin kullanılması, hastalara yeterli yardım ve tavsiyenin sağlanması için esastır. Serbest eczacıların etkili bir iletişimci olarak tanımlanabilmesi için, açık bir bilgi alışverişi oluşturmaya ve hastaları tedaviye dahil etmeye odaklanmalıdır. Böylece hastalarda AİR konusunda eczacılarla daha fazla diyalog kurmaya başlayacaktır.
10. AİR formunu basitleştirerek ve eğitim, kılavuzlar ve bir ADR değerlendirme aracı sağlayarak ödüller sağlamak ve serbest eczacıların AİR'leri raporlama konusunda kendilerini rahat hissetmelerini sağlamak, onları AİR'leri bildirmeye yönlendirebilir.

KAYNAKÇA

1. WHO. *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines*, Policy Perspectives on Medicines, Geneva, **2004**.
2. FDA. U.S.Food and Drug. *The Drug Development Process*. [Çevrimiçi] 01 04 2018. [Alıntı Tarihi: 20 05 2023.] <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.
3. **Galeano D., Shantao Li, Gerstein M., Paccanaro A.** Predicting the frequencies of drug side effects. *Nat Commun.*, **2020**.
4. WHO. *Safety of Medicines. A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions. Why Health Professionals Need to Take Action*. Geneva, 2002.
5. **Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemitlu NT, Sen E, Aydınkara Haliloğlu ND.** Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. *Drugs Real World Outcomes*. **2016**, Cilt 3: 33-43.
6. **Ergün Y.** Klinik Farmakoloji: Türkiye Açısından Geleceğe Yönelik Bir Perspektif. **2018**; 459-482, 27(4).
7. WHO. *A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions. Why Health Professionals Need to Take Action*. Safety of Medicines. Geneva, 2002.
8. British Pharmaceutical Society. *What is Clinical Pharmacology*. [Çevrimiçi] 25 02 2002. [Alıntı Tarihi: 14 06 2023.] <https://www.bps.ac.uk/about/about-pharmacology/what-is-clinical-pharmacology>.
9. **Routledge PA.** Developing and delivering clinical pharmacology in the UK National Health Service. *Br J Clin Pharmacol*. **2012** Jun;73(6):884-7.
10. **Birkett D, Brösen K, Cascorbi I, Gustafsson LL, Maxwell S, Rago L, Rawlins M, Reidenberg M, Sjöqvist F, Smith T, Thuerman P, Walubo A, Orme M, Sjöqvist F.** Clinical pharmacology in research, teaching and health care: Considerations by IUPHAR, the International Union of Basic and Clinical Pharmacology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **2010** Jul;107(1):531-59.
11. **Dollery CT.** Clinical pharmacology – the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol*. **2006** Jun;61(6):650–65.
12. **Kayaalp, S.O.** *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*. Ankara : Pelikan Kitapevi, **2008**.
13. USAID. *Rational drug use: prescribing, dispensing, counseling and adherence in ART programs*. [Çevrim İçi] 01 02 2016. Alıntı Tarihi: 15 06 2023] <https://docplayer.net/10860596-Rational-drug-use-prescribing-dispensing-dispensing-counseling-and-adherence-in-art-programs-supported-by-usaid.html>
14. **Koçtürk M.O, Kalafatçılar A.Ö, Özbilgin N, Atabay H.** Türkiye’de Bitkisel İlaçlara Bakış. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, **2009**, 46 (3): 209-214
15. **McGhan, W.Rowland, C. Bootman, J.L.** *Cost-benefit and Cost-Effectiveness: Methodologies for Evaluating Innovative Pharmaceutical Services*. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **1978**. 35,133-40 .
16. **Yalçın A. N,** *Farmakoekonomi Politikası: Üniversite Ne Yapıyor, Ne Yapmalı*. *ANKEM Dergisi*. **2005**, Cilt 2, 196-198.

17. Lindquist M. *The need for definitions in pharmacovigilance*. Drug Saf. **2007**;30(10):825-30.
18. Soni R, Kesari B, *A review on pharmacovigilance*. Int J Pharm Sci Rev Res. **2014**, Cilt 26(2), 237-4.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *İla. Faaliyet Alanları*. [Çevrimiçi] 2022. [Alıntı Tarihi: 22 05 2023.] <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/18>.
20. Grootheest KV. *The Dawn of Pharmacovigilance*. Int J Psychiatry Med Int J Pharm mMed. **2003**, Cilt 17(5-6), 195-200.
21. Olsson S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. Drug Saf. **1998**, Cilt 19(1), 1-10.
22. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. *Resmî gazete*. [Çevrimiçi] 15 04 2014. [Alıntı Tarihi: 20 04 2023.] <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm>. 28973.
23. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of Terminology in Drug Safety. Drug Saf. **2005**, Cilt 7, ;28:851.
24. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Sağlık Mesleği Mensuplarıyla Doğrudan İletişim. Farmakovijilans Yetkilileri Eğitimi. [Çevrimiçi] 3 aralık 2021. [Alıntı Tarihi: 20 5 2023.] [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/10-SMMD%C4%B0%20\(1\)_a2c782d0-6410-4144-b6cd-9074649d389a.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/contentFile/10-SMMD%C4%B0%20(1)_a2c782d0-6410-4144-b6cd-9074649d389a.pdf).
25. Ergün Y. *Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme*. KSÜ Tıp Fak Der , Kahramanmaraş :**2019**, Cilt 3. 155-161.
26. Jain KK. *Textbook of Personalized Medicine*. New York **2015**, Cilt 2;69-72.
27. Al M, Kılıç M, Şahin AS, Cem B. *Pharmacogenetic Dependent Interindividual Pharmacokinetic Variations*. Selcuk Med J , **2017**, Cilt 4;82-90.
28. Özçelikay G, Oral M. *Farmakoekonomi ve Türk İlaç Sanayii*. Ankara Üniversitesi Basımevi,, Ankara: **2019**.
29. FDA. *Bioavailability and Bioequivalence Requirement. Abbreviated Applications*. Register, Federal.: Proposed Revisions., 1988. 64222-64228.
30. Kayaalp SO., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara :**1994**. s.2-90.
31. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. Ther Drug Monit. **2022** Feb 1;44(1):19-31.
32. WHO. *International drug monitoring: role of national centres*. Organisation., World Health Organisation, Geneva : 1972. No. 498.
33. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans (İFU). *Modül I – Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi*. [Çevrimiçi] 12 6 2014. [Alıntı Tarihi: 20 5 2023.] <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>.
34. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Klavuzu. *Modül-II*. [Çevrimiçi] 15 7 2014. [Alıntı Tarihi: 21 5 2023.] <https://titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU-Mod%C3%BCI%20II.pdf>.
35. Stausberg J. *International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England*. BMC Health Serv Res., **2014**. 14:125.

36. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. *Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting*. Integrated Pharmacy Res Pract., **2017**, Cilt 6. 91-8,
37. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-938. *An ABC of drug-related problems*. . Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. 22, basım yeri bilinmiyor : Drug Saf. , **2000**, Cilt 6. 415-23.
39. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Türkiye Farmakovijilans Merkezi. İllerde Yürütülecek Farmakovijilans Faaliyetleri için Standart Çalışma Yöntemi Esasları. [Çevrimiçi] 28 2 2020. [Alıntı Tarihi: 23 5 2023.]https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/LLERDE%20Y%C3%9CR%C3%9CT%C3%9CLECEK%20FARMAKOV%C4%B0J%C4%B0LANS%20FAAL%C4%B0YETLER%C4%B0%20C4%B0%C3%87%C4%B0N%20STANDART%20C3%87ALI%C5%9EMA%20Y%C3%96NTEM%C4%B0%2028.02.2020_1fa51437-ee1f-4265-a2e8-b9.
40. Schatz SN, Weber RJ. *Adverse Drug Reactions*. PSAP CNS/Pharmacy Practice. **2015**.
41. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Hastalar ve Sağlık Çalışanları için Adverse Reaksiyon Bildirimi: TİTCK[İnternet]. [Çevrimiçi] 20 01 2016. [Alıntı Tarihi: 24 01 2023.] <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans..>
42. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. *Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine*. Br J Clin Pharmacol., **1998**, Cilt 3. PMID:; PMC1873369.
43. Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. *Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability*. Eur J Clin Pharmacol. , **2000**, Cilt 2.
44. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, Sonal Sekhar M. *Systemic review on drug related hospital admissions - a pubmed based search*. Saudi Pharmaceut J., **2015**, Cilt 1.
45. Resmî. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. [Çevrimiçi] 15 04 2014. [Alıntı Tarihi: 26 05 2023.] <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/04/20140415-6.htm>. 28973.
46. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf. **2004** Jul;13(7):457-64.
47. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydıncarahaliloglu ND. Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. Drugs Real World Outcomes. **2016** Mar;3(1):33-43.
48. CEMİLOĞLU ÜLKER Ö., ESEN B. *Pharmacovigilance System and the Role of Pharmacist: Systematic Review*. , Ankara : Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, **2020**, Cilt 2. 211-22.
49. S.Tezcan. *Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi*. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı. Ankara, 1992.
50. Galeano D, Li S, Gerstein M, Paccanaro A. Predicting the frequencies of drug side effects. Nat Commun. **2020** Sep 11;11(1):4575.
51. Türkiye İstatistik Kurumu. *İstatistik Veri Portalı*. [Çevrimiçi] 07 12 2022. [Alıntı Tarihi: 10 06 2023.] <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Saglik-Harcamalari-Istatistikleri-2021-45728>.

52. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1171-82.
53. International Society of Pharmacovigilance Abstracts 11th ISoP Annual Meeting ‘Next Stop: Istanbul — Bridging the Continents!’ Istanbul, Turkey 26–28 October 2011. *Drug-Safety* 34, 883–1026 (2011).
54. WHO. Members of the who programme for international drug monitoring. *International drug monitoring* . [Çevrimiçi] 30 07 2021. [Alıntı Tarihi: 10 06 2023.] <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/member-countries/>.
55. T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ambalaj Bilgileri, Kullanma Talimatı ve Takibi Yönetmeliği. *resmi gazete*. [çevrimiçi] 14 05 1928. [alıntı tarihi: 2023 06 2023.] <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/04/20170425-4.htm>.
56. Nematlu NT. *Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması..* Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2017.
57. Aşkın GC. *İstanbul'un belirli ilçelerindeki eczane eczacılarının ilaç güvenliğindeki yeni yapılanma hakkındaki bilgileri ve farmakovijilansa olan yaklaşımlarının değerlendirilmesi* . İstanbul : T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
58. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract.* 2017 Mar 22;6:91-98.
59. Van Grootheest K, Olsson, S, Couper M. and de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. . *Pharmacoepidemiol Drug Saf* . 2004, 13.
60. Oreagba IA, Ogunleye OJ, Olayemi SO. The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Jan;20(1):30-5.
61. Toklu, H.Z, Uysal, M.K, *The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul.*, İstanbul : Pharm. World Sci, 2008.
62. Vessal G, Mardani Z, Mollai M. *Knowledge, Attitudes, and Perceptions of Pharmacists to Adverse Drug Reaction Reporting in Iran.* Iran : Pharm. World Sci., 2009.
63. Gordhon Y, Padayachee N. **Evaluating the knowledge, attitudes and practices of healthcare workers towards adverse drug reaction reporting at a public tertiary hospital in Johannesburg.** *International Journey of Africa Nursing Science*, 2020.
64. Dokumacı AD. *Kahramanmaraş ilinde çalışan eczacıların farmakovijilans konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi.* Adana : T.C. çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.
65. Cemiloğlu Ülker Ö., Esen B. *Farmakovijilans Sistemi ve Eczacının Rolü.* 10, Ankara : Journal of Literature Pharmacy Sciences, 2021, Cilt 2.
66. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Saf.* 2013, Cilt 5, 36.

- 67. Duarte M, Ferreira P, Soares M, Cavaco A, Martins PA.** Community pharmacists' attitudes towards adverse drug reaction reporting and their knowledge of the new pharmacovigilance legislation in the southern region of Portugal: a mixed methods study. *Drugs & Therapy Perspectives*. **2015**, ISSN 1172-0360
- 68. Prakasam A, Nidamanuri A, Kumar S.** Knowledge, perception and practice of pharmacovigilance among community pharmacists in South India. *Pharm Pract (Granada)*. **2012** Oct;10(4):222-6.
- 69. Alsheikh M.Y, Alasmari M.M.** A National Survey of Community Pharmacists' Viewpoints About Pharmacovigilance and Adverse Drug Reaction Reporting in Saudi Arabia. **2022**, *Drugs Outcomes Research and Policies*, Volume 13
- 70. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M.** Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol*. **2001**, Cilt 1, 51.
- 71. Liu J, Zhou Z, Yang S, et al.** Factors that affect adverse drug reaction reporting among hospital pharmacists in Western China. *Int J Clin Pharm*. **2015**, Cilt 3, 37.
- 72. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH.** Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. **1999**, Cilt 4, 48.
- 73.** Everyone can play an important role in monitoring the safety of therapeutic goods in Australia. *Reporting adverse events*. [Çevrimiçi] Australian Governments Department of Health and Aged Care, 19 08 2021. [Alıntı Tarihi: 17 09 2023.] <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/reporting-adverse-events>.
- 74. Kalaiselvan V, Kumar P, Mishra P, Singh GN.** System of adverse drug reactions reporting: What, where, how, and whom to report? *Indian J Crit Care Med*. **2015**, Cilt 9, 19.
- 75. Nebeker JR, Barach P, Samore MH.** Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to. *Ann Intern Med*. **2004**, 140.
- 76. Christopher F. Green, David R. Mo'ttram, Dhiren R, Christine P.** Community Pharmacists' Attitudes to. *the International Journal of Pharmacy Practic*. **1999**, Cilt 7, 92.
- 77. Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Stricker BH.** Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. **1999**, Cilt 4, 48.
- 78. Misu T, Kortepeter CM, Muñoz MA, Wu E, Dal Pan GJ.** An Evaluation of "Drug Ineffective" Postmarketing Reports in Drug Safety Surveillance. *Drugs Real World Outcomes*. 2018 Jun;5(2):91-99.
- 79. S, Ülker G.** İlaç Etkileşmeleri ve Advers İlaç Reaksiyonlarına Yaklaşım. *Ege Tıp Dergisi*. **2012**, 51.
- 80. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Pazienza AM, Pepe G, Colusso AM, Pacilli L, Pilotto A.** Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. **2008**;31(6):545-56.
- 81. DerSarkissian C.** Drug Side Effects Explained. *WebMD*. [Çevrimiçi] 07 03 2022. [Alıntı Tarihi: 10 06 2023.] <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/drug-side-effects-explained>.
- 82. Nayak S, Acharjya B.** Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. **2008** Jan;53(1):2-8. doi: 10.4103/0019-5154.39732. PMID: 19967009; PMCID: PMC2784579.
- 83. Thakare V, Patil A, Jain M, Rai V, Langade D.** Adverse drug reactions reporting: Five years analysis from a teaching hospital. *J Family Med Prim Care*. **2022** Nov;11(11):7316-7321.

84. Leone R, Moretti U, D'Incau P, Conforti A, Magro L, Lora R, Velo G. Effect of pharmacist involvement on patient reporting of adverse drug reactions: first Italian study. *Drug Saf.* **2013** Apr;36(4):267-76. doi: 10.1007/s40264-013-0028-8. PMID: 23475583.
85. Nemutlu NT. Ankara ilinde reçetelenen ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin izlenmesi ve farmakovijilans konusunda farkındalığın artırılması. **2017**, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
86. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* **2020** Jan 6;20(1):5.
87. Mahmoud MA, Alsowaida Y, Alshammari T, Khan TM, Alrasheedy A, Hassali MA, Aljadhey H. Community pharmacists' knowledge, behaviors and experiences about adverse drug reaction reporting in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* **2014** Nov;22(5):411-8.
88. Atılğan Sarıdoğan A., Çalış Y.E., Küçükgergerli N. Covid-19 Pandemisinin Türkiye'de İlaç Sanayi Mali Yapısına. *Muhasebe ve Finansman Dergisi.* 2146, **2021**, Cilt 3042.
89. Gaviria-Mendoza A, Mejía-Mazo DA, Duarte-Blandón C, ve diğerleri. COVID-19 salgını nedeniyle zorunlu önleyici izolasyon sırasında kendi kendine ilaç tedavisi ve 'info salgını'. *İlaç Güvenliğinde Terapötik Gelişmeler* . **2022**;13.
90. Şerefhanoglu K. Pandemi döneminde bilinçsiz ilaç kullanımı. *CNN TURK.* [Çevrimiçi] 07 03 2022. [Alıntı Tarihi: 11 06 2023.] <https://www.cnnurk.com/saglik/pandemide-bilincsizce-ilac-kullandik?page=1>.
91. Gras M, Gras-Champel V, Moragny J, Delaunay P, Laugier D, Masmoudi K, Liabeuf S. Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. *Ann Pharm Fr.* **2021** Sep;79(5):522-529.
92. Savlak, N., Çağındı, Ö., Dedeoğlu, M., İnce, C., Köse, E. Türkiye'de ve dünyada takviye edici gıdalara genel bir bakış. *GIDA (2022)* 47 (4) 576-590 doi: 10.15237/ gida.GD2021
93. Kaplan M. COVID-19: Küresel Salgın Sürecinde. *Millî Folklor.* Güz, **2020**, 34.
94. Letavernier E, Daudon M. Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones. *Nutrients.* **2018**, Cilt 3, 10.
95. Sestili MA. Possible adverse health effects of vitamin C and ascorbic acid. *Semin Oncol.* **1983** Sep;10(3):299-304.
96. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int.* **2015** Nov;35(11):2343-53.
97. Haddin R.N., AKOUR A., Elayeh E., **Revalence And Predictors Of Self-Medication Drugs To Prevent Or Treat COVID-19: Experience From A Middle Eastern Country.** *The International Journal Clinical Practise.* 2021 Sep, **75(11): e14860**
98. Hafiz NM, El-Readi MZ, Esheba G, Althubiti M, Ayoub N, Alzahrani AR, Al-Ghamdi SS, Eid SY. The use of the nutritional supplements during the covid-19 outbreak in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Complement Ther Med.* **2023** Mar;72:102917.
99. Ergür FE., Yıldız M., Şener MU., Kavurgacı S., Ozturk A. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: a retrospective study . *Sao Paulo Med J.* **2021**, Cilt 3, 140.

- 100. Doğan E., eviker SE., Vurucu S., Şener A., Yüksel B., Glgr U., ŐimŐek T., Ulusoy MH.,** Sars-CoV-2 Tedavisi Olarak Favipiravir Uygulanan Hastalarda Yan Etki Sıklığının Araştırılması. *Klinik Dergisi*. **2021**, Cilt 2, 34.
- 101. Andrade phS, de Almeida ACB, Dos Santos AKS, Lobo IMF, da Silva FA, da Silva WB.** Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil: limitations of the hospital pharmacist. *Ther Adv Drug Saf.* . **2020**, 11.



EKLER

Ek-1: Farmakovijilans Konusunda Değerlendirme Anketi

Ç.Ü. Tıbbi Farmakoloji AD/2023

Adana İlindeki Serbest Eczacıların Farmakovijilans ve Advers İlaç Reaksiyonlarının Raporlaması Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

Adana ilindeki serbest eczacıların farmakovijilans ve advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) raporlaması hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla bir anket yapıyoruz. Çalışmaya katılanlardan kimlik bilgi istenmemektedir. Sonuçlar sadece bilimsel alanda kullanılacaktır. Çalışma ile ilgili sorularınız için Ecz. Tansu Erkişi'yi (05422071798) arayabilirsiniz. İlginize teşekkür ederiz.

Anket No.

Tarih:

Çalışmaya katılmak istiyor musunuz? a-Evet b-Hayır

1) Yaşınız

2) Cinsiyetiniz a- Kadın b-Erkek

3) Çalıştığınız eczanede göreviniz?

a- Sahibi ve mesül müdürü b- Mesül müdür c- Yardımcı eczacı d- İkinci eczacı

4) Kaç yıldır eczanede çalışmaktasınız?

a- 5 yıldan az b-5-9 c- 10-14 d- 15-20 e-20 yıldan fazla

5) Hangi ilçede hizmet vermektесiniz; a) Seyhan b) Çukurova c) Yüreğir

d) Sarıçam e) Ceyhan f) İmamoğlu g) Kozan h) Yumurtalık

6- AİR bildirmek serbest eczacılar için mesleki bir yükümlülük müdür?

a) Evet b)Hayır

7-Mesleki uygulamamın bir parçası olarak AİR'leri bildirmek için zamanınız oluyor mu?

a) Evet b)Hayır

8-Bir AİR'yi bildirirseniz yasal sonuçları olabileceğinden korkuyor musunuz?

a) Evet b) Hayır

20-AİR ile karşılaştığınızda ne yaparsınız (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)?

- a) Hekime yönlendiririm
- b) Advers etki bildirim formunu doldururum
- c) Advers etki bildirim formunu doldurur ve hekime yönlendiririm
- d) Tedavisini değiştirmesini öneririm
- e) İlacı kullanmasını bıraktırım

21-En çok hangi sistem advers reaksiyonları ile karşılaşıyorsunuz (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)?

- a) Gastrointestinal sistem
- b) Genel rahatsızlık
- c) Cilt reaksiyonları
- d) Sinir sistemi reaksiyonları
- e) Kardiyovasküler sistem reaksiyonları
- f) Uygulama yeri reaksiyonları
- g) Solunum sistemi
- h) Diğer

22-AİR'leri raporlamada hangi yolu kullanıyorsunuz?

- a) E-mail
- b) Telefon
- c) Online Raporlama Sistemi
- d) Raporlamıyorum

23-Serbest eczacıları AİR raporlamaya teşvik edecek bir öneriniz var mıdır?

.....

24-Pandemi sürecinde eczaneden en çok talep edilen ilaç grubu nelerdir (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)?

- a) Ağrı kesici -ateş düşürücü
- b) Kan sulandırıcı
- c) Mukolitik ilaçlar
- e) Antibiyotik
- f) Antiviraller

25-Pandemi sürecinde eczaneden en çok talep edilen gıda takviyeleri nelerdir (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)?

- a) C Vitamini
- b) D Vitamini
- c) Sambucus Nigra (Kara mürver)
- d) Propolis
- e) Çinko
- f) Zerdeçal
- h) Diğer.....

26- -Pandemi sürecinde gıda takviyeleriyle ilgili ADR bildirimini aldınız mı?

- a) Evet
- b) Hayır

27- Covid-19 tedavisinde kullanılan, pandemi başlangıcında hastanelerden ücretsiz verilen Favipiravir etken maddeli ilaçları kullanan hastalarımızda herhangi bir yan etkiyle karşılaştınız mı?

- a) Kardiyovasküler yan etkiler
- b) Sinir sistemi yan etkileri
- c) Solunum sistemi yan etkileri
- d) Gastrointestinal yan etkiler
- e) Hayır, karşılaşmadım
- f) Diğer.....

28- Favipiravir ile ilgili ADR bildirimini yaptınız mı?

a) Evet

b) Hayır

29-Ek izlemeye tabi ilaçlar aşağıdaki amblemlerden hangisini taşımaktadır? (doğru cevabı daire içine alınız)

a. 

b. 

c. 

d. 

e. 



Ek-2: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
121	8 Nisan 2022

KARAR NO 20–Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda Prof. Dr. Yusuf Karataş yönetiminde Tansu Erkişi tarafından yürütülmesi öngörülen, “Adana İlindeki Serbest Eczaların Farmakovijilans ve Adverts İlaç Reaksiyonları Raporlanması Hakkında Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi” başlıklı yüksek lisans tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı
	Doç Dr Zehra Hatipoğlu Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
	Doç Dr Yasemin Saygıdeğer Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
	Av Simay Sönmezateş Hukukçu Üye
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balce
Telefon: 0322 338 60 60 dahilli 3465, Faks: 0322 33

Ek-3: Advers İlaç Reaksiyon Bildirim Formu



ADVERS REAKSİYON BİLDİRİM FORMU TÜRKİYE FARMAKOVİJİLAN MERKEZİ

A. HASTAYA AİT BİLGİLER						2. Ciddiyet Kriteri							
1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:	2. Doğum Tarihi:			2a. Yaş:	3. Cinsiyet <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek	4. Boy: _____ cm	5. Ağırlık: _____ _kg	Ciddi <input type="checkbox"/> Ciddi olmayan <input type="checkbox"/>					
	Gün	Ay	Yıl					Ciddi ise aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz: <input type="checkbox"/> Ölüm					
						<table border="1"><tr><td>Gün</td><td>Ay</td><td>Yıl</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>		Gün	Ay	Yıl			
Gün	Ay	Yıl											
B. ADVERS REAKSİYONLAR (LER)													
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız	Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	Sonuç										
			<input type="checkbox"/> İyileşti/Düzeldi										
			<input type="checkbox"/> İyileşiyor/Düzeliyor										
			<input type="checkbox"/> Sekel Bırakarak İyileşti /Düzeldi										
			<input type="checkbox"/> Devam Ediyor										
			<input type="checkbox"/> Ölümle sonuçlandı										
			<input type="checkbox"/> Bilinmiyor										
			<input type="checkbox"/> Diğer _____										
3. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)						Hasta öldü ise ölüm nedeni:							
4. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Allerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon...v.b) Konjenital anomaliler için gebelikte annenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstrasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)						Otopsi yapıldı mı? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır (Evet ise ilgili dökümanı ekleyin.)							

C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)

1.Şüphelenilen İlacın Adı:	2.Veriliş Yolu:	3.Günlük Doz:	4.İlacıBaşlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5.İlacın Kesildiği Tarih(gün/ay/yıl)	6.Endikasyon:	7. İlaç kesildi mi?	8.İlaç kesilince veya doz azaltılınca adversreaksiyon azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10.İlaç Yeniden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
			İlacı Devam Ediliyorsa DEVAM Yazınız, Bilinmiyorsa Kullanım Süresini Veriniz.			<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
						<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor
						<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor

11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Reaksiyonun Tedavisi için Kullanılanlar Hariç)

12.Diğer Gözlemler ve Yorum:(Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi ile İlgili Bir Sorundan Şüpheleniliyorsa, Lütfen Şüphelenilen Ürünün Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)

13. Advers Reaksiyonun Tedavisi:(tedavi için kullanılan ilaçlar ve kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)

D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER**E. RUHSAT/İZİN SAHİBİNE AİT BİLGİLER (Yalnızca ruhsat/izin sahibi tarafından yapılan bildirimlerde doldurulacaktır):**

1. Adı, Soyadı :	2. Meslek :	1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı :	1a. İletişim Bilgileri: Tel: Faks: Adres:
	3. Tel. No:		
4. Adresi :	5. Faks :	2. Ürün Güvenliği Sorumlusunun Adı ve Soyadı:	2a. Tel: Faks: E-posta.
	6. E-posta:		
7. İmza :	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor	2b. Adresi:	2c. İmzası:
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip	3. Ruhsat/İzin Sahibinin rapor numarası:	
	Kayıt no:	4. Ruhsat/İzin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:	
		5.Raporun TÜFAM'a bildirilme Tarihi:	
		6. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip	

Ek-4: Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim Formu

AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİ BİLDİRİM VE İNCELEME FORMU

Bu form, aşı uygulanan bir kişide, aşı sonrası ortaya çıkan bilinen aşı yan etkileri ya da aşı uygulamasından sonra ortaya çıkan ve aşya bağlı olduğu düşünülen herhangi bir istenmeyen tıbbi olay için doldurulacaktır. CİDDİ, KÜMELENME, TOPLUMDA KAYGI YA DA OLUMSUZ PROPAGANDA NEDENİ OLAN DURUMLARDA TELEFONLA ACİLEN İL ASİE İZLEM SİSTEMİ SORUMLUSUNA BİLDİRİM YAPILMALIDIR.

İl:	Bildirimi Yapan Sağlık Kuruluşunun Adı:
Vakanın	
Adı-Sovadı:	Adresi:
Doğum Tarihi:	
Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> K	
Baba Adı:	Tel:
TC Kimlik No:	

Bilinen bir kronik hastalığı var mı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet (vazınız).....	Aşılama sırasında bir hastalığı var mıydı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet (vazınız).....	Aşılama sırasında kullandığı ilaç var mıydı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet (vazınız).....	Allerji öyküsü var mı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet (vazınız).....
--	--	--	--

Daha Önce Aşılanma Hikayesi (Form 012A/B kaydı eklenebilir)							
DBT I	OPA I	Hep B I	Hib I	Td 1			
DBT II	OPA II	Hep B II	Hib II	Td 2			
DBT III	OPA III	Hep B III	Hib III	Td 3			
DBT R	OPA R	BCG	Hib R	Td 4			
	OPA Okul			Td 5			
DaBT-İPA-Hib I	KPA I	KKK I	Diğer				
DaBT-İPA-Hib II	KPA II	KKK II					
DaBT-İPA-Hib III	KPA III	Kızamık					
DaBT-İPA-Hib R	KPA R	Kızamıkçık					

Daha önce uygulanan aşılarından sonra benzer bir tablo görülmüş mü? Hayır Evet (Açıklayınız).....

ASİE Görüldüğü Dönemde Yapılan Aşı(lar)					
Adı- kaçınıcı doz olduğu (örn DaBT-İPA-Hib I)	Aşının Uygulanma Şekli	Uygulanan Vücut Bölgesi	Üretici Firma	Lot Numarası*	Son Kullanma Tarihi*
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

Kullanılan Sulandırıcı(lar)			
Adı	Üretici Firma	Lot Numarası*	Son Kullanma Tarihi*
1.			
2.			
3.			

* Formu dolduran hekim aşının uygulandığı birimde çalışmıyorsa, İl ASİE İzlem sorumlusu tarafından ilgili sağlık ocağı /sağlık kuruluşu ile görüşülerek doldurulacaktır.

Aşı(lar)ın Uygulandığı Tarih (Saat):

Aşı(lar)ın uygulandığı yer (isim ve yer belirtiniz):

<input type="checkbox"/> Sağlık Ocağı.....	<input type="checkbox"/> AÇSAP	<input type="checkbox"/> VSD.....
<input type="checkbox"/> Hastane	<input type="checkbox"/> Aşı istasyonu	<input type="checkbox"/> Aile hekimi
<input type="checkbox"/> Evde gezici ekip tarafından	<input type="checkbox"/> Muayenehane	<input type="checkbox"/> Diğer (vazınız).....

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki		
<input type="checkbox"/> Bakteriyel abse	<input type="checkbox"/> Lenfadenit	<input type="checkbox"/> Ensefalopati / Ensefalit
<input type="checkbox"/> Steril abse	<input type="checkbox"/> Yaygın BCG Enfeksiyonu	<input type="checkbox"/> Konvülsiyon
<input type="checkbox"/> Ciddi lokal reaksiyon	<input type="checkbox"/> BCG Osteiti	<input type="checkbox"/> Akut paralizi
<input type="checkbox"/> Akut alerjik reaksiyon	<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Trombositopeni
<input type="checkbox"/> Anafilaksi	<input type="checkbox"/> Toksik Şok Sendromu	<input type="checkbox"/> Hipotonik-Hiporesponsif Atak
<input type="checkbox"/> Artrit	<input type="checkbox"/> Aseptik Menenjit	<input type="checkbox"/> Apne -Bradikardi
<input type="checkbox"/> Diğer (.....)		

Yukarıda işaretlenen İstenmeyen Etkiyi(leri) tarif ediniz (klinik gidiş, varsa tedavi dahil vs.) (Ek bir sayfa kullanabilirsiniz).

İstenmeyen etkinin ortaya çıkış tarihi: / /

İstenmeyen Etki Nedeniyle

Vaka sevk edildi mi?	<input type="checkbox"/> Hayır	<input type="checkbox"/> Evet (hangi sağlık kuruluşuna?)
Vakaya tedavi gerekti mi?	<input type="checkbox"/> Hayır	<input type="checkbox"/> Evet (nerede?)
Vaka hastaneye yattı mı?	<input type="checkbox"/> Hayır	<input type="checkbox"/> Evet (hangi hastane?)
Vaka öldü mü?	<input type="checkbox"/> Hayır	<input type="checkbox"/> Evet (nerede?)

Formu Düzenleyen Kişinin:

Adı- Soyadı, Ünvanı:	Çalıştığı yer:	
Adresi:	Tel:	e-posta:
Tarih:	İmza:	

Formu en kısa sürede (24 saati geçmeyecek şekilde) İl ASİE İzlem Sorumlusuna iletiniz.

İl Sağlık Müdürlüğü (İl ASİE İzlem Sistemi Sorumlusu) Tarafından Doldurulacaktır

Bildirim ulaştığı tarih: / / İncelemenin başlatıldığı tarih: / /

Aşı/ Sulandırıcı/Enjektör Numunesi alındı ise

Numunenin tipi	Alınış tarihi	Gönderilme tarihi	Gönderildiği yer	Sonuç
1.				
2.				
3.				

İnceleme sonucu konulan tanı:

Toplum araştırması yapıldı mı? Hayır Evet ise Aşılı vaka sayısı Aşısız vaka sayısı.....

ASİE Nedeni:

Ek-5: Bitkisel Ürünler İçin Hepatotoksisite Bildirim Formu



BİTKİSEL ÜRÜNLER İÇİN HEPATOTOKSİSİTE BİLDİRİM FORMU

(TÜRKİYE FARMAKOVİJİLAN MERKEZİ)

Bu form bitkisel ürünlerin kullanımıyla ortaya çıkabilecek hepatotoksisite riskini değerlendirmek ve gerekli önlemleri almak amacıyla Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından hazırlanmıştır. Hastanızda gelişen hepatotoksisitenin bitkisel ürünler ile ilişkili olabileceğinden şüpheleniyorsanız, formda istenen bilgileri ilgili maddelerdeki açıklamaları izleyerek mümkün olduğunca eksiksiz bir şekilde doldurunuz ve TÜFAM'a ulaştırınız.

A.HASTAYA AİT BİLGİLER

Hastanın Adı ve Soyadının Baş harfleri*:

Yaş*:

Cinsiyet*:

Boy:

Vücut Ağırlığı:

B.TANI VE TANI TARİHİ* (Lütfen hastanın klinik ve varsa patolojik tanısını tanı tarihi ile birlikte belirtiniz.)

C.KISA HASTA HİKAYESİ (Lütfen hastanın başvuru sırasındaki şikayetlerini, şikayetlerin başlangıç tarihlerini ve rapor tarihinde hastanın mevcut durumunu kısaca özetleyiniz.)

D.SONUÇ

İyileşti/Düzeldi
iyileşti

İyileşiyor/Düzeliyor

Sekel bırakarak

Ölümle sonuçlandı

Bilinmiyor

Diğer:

E. İLGİLİ TIBBİ ÖYKÜ/EŞ ZAMANLI HASTALIKLAR (Lütfen aşağıdaki maddelerden hastada mevcut olanlarını işaretleyiniz ve ilgili ayrıntıları noktalı alanlara belirtiniz.)

Hastalık Hikâyesi

Genetik Geçişli Hastalık: Endokrin Hastalık:

Kardiyovasküler Hastalık: Otoimmün Hastalık:

Gastrointestinal Hastalık: Renal Hastalık:

Nörolojik Hastalık: Kanser:

Alkol ve Madde Bağımlılığı: Diğer:

Karaciğer Hastalığı (Şüphe edilen bitkisel ürün kullanılmadan önce mevcut olan karaciğer hastalıklarını belirtiniz)

Yükselmiş Karaciğer Enzimleri: Hepatit (viral, oto-immun vb.):

Alkolik Steatohepatit: Non-alkolik Steatohepatit:

Aktif Safra Kesesi Hastalığı: Karaciğer Transplantasyonu:

- Genetik Geçişli KC Hastalığı: Diğer:
- Son 6 Ayda Geçirilmiş:
- Operasyon hikayesi: Travma hikayesi:
- Alerjik reaksiyon hikâyesi:
.....
- Kan Transfüzyon Hikayesi (tarihleri ile birlikte belirtiniz):
.....
- Çevresel/mesleki zararlı bir kimyasala maruziyet (kimyasalın adı ve maruziyet süresi)
:.....
- Yurt Dışına Seyahat Hikayesi (Seyahat edilen ülkeyi kalış tarihleri ile birlikte belirtiniz):.....

F. BİTKİSEL ÜRÜN VE İLAÇ KULLANIMI* (Hasta bitkisel bir ürün ya da ilaç kullanıyor ya da son 6 ay içinde kullanmış ise uygun seçenekleri işaretleyin. Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)

- Hasta bitkisel ürün kullanıyor. Hastada son 6 ay içinde bitkisel ürün kullanımı mevcut
- Hasta ilaç kullanıyor. Hastada son 6 ay içinde ilaç kullanımı mevcut

G. KULLANILAN BİTKİSEL ÜRÜNLER* (Hastanın halen kullanmakta olduğu bitkisel ürünler ve son 6 aylık dönemde kullanmış olduğu bitkisel ürünleri tabloda istenen ayrıntılar ile birlikte belirtiniz. Tablonun A, B, C, D ve E kısımları için tablonun altında yer alan ilgili maddeleri kullanarak kodlama yapabilirsiniz.)

A-Ürünün alındığı yer kullanılıyorsa

- 1-Aktardan
2-Özel mağazadan
3-Süpermarketten
4-Eczaneden
5-İnternette
6- Diğer

B-Ürünün satın alınan şekli

- 1-Çay halinde
2- Bitkisel yağ halinde
3-Farmosötik halde (tablet vb.)
4-Diğer (belirtiniz)

C-Ürün farmasötik şekilde

- 1- Standardize halde
1-a:Ekstre halinde
1-b:Etken madde halinde
2- Zenginleştirilmiş ekstre
3- Diğer (belirtiniz)

D- Ürünün Bitkisel İçeriği: Lütfen bu kısımda, ürünün içeriğinde yer aldığını bildiğiniz tüm bitkilerin, ürün etiketinde yer alan Latince, Türkçe ve/veya İngilizce ismini yazınız.

E-Bitkinin Üründe Kullanılan Kısmı:

- 1-Yaprak 2-Gövde 3- Kök 4- Çiçek 5- Tohum 6-Bütün olarak

Not: Hepatotoksik ile en sık ilişkilendirilen bitkiler aşağıda listelenmiştir. Hastanızda bu bitkilerin kullanımını özellikle sorgulayınız.

Asarum türleri (Avşar otu), Hiperacum perforatum (Sarı kantaron), Kava, Efedra otu, Senecio (Kanarya otu) türleri, Crotalaria türleri, Microcystis (Mavi-yeşil alg) türleri, Xanthium strumarium (Pıtrak otu), Tetradyimia türleri, Kohya, Trifolium türleri, Alkanna tinctoria (Havacıva otu, Havlıcan), Borago officinalis (Hodan otu), Cynoglossum officinale (Tazı dili), Eupatorium purpureum (Çayır kraliçesi, Kum döken çiçeği), Lithospermum officinale (İnci otu, Taş kesen otu), Petasites türleri (Veba otu), Symphytum türleri (Karakafes), Tussilago (Öksürükotu), Teucrium chamaedrys (Yer meşesi), Larrea tridentata (Çaparral, Katran çalısı), Acorus türleri (Eğir otu).

H. BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR* (Hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçları ve son 6 aylık dönemde kullanmış olduğu ilaçları tabloda istenen ayrıntılar ile birlikte belirtiniz.)

İlacın Ticari Adı	Günlük doz	İlaca başlama tarihi	İlacın kesildiği tarih	Kullanım nedeni	İlaç kesilince şikayetler azaldı mı?	İlaç Yeniden Verildi mi?	İlaç yeniden verilince şikayetler tekrarladı mı?

Not: Hepatotoksisite ile en sık ilişkilendirilen ilaç grupları aşağıda listelenmiştir. Hastanızda bu ilaçların kullanımını özellikle sorgulayınız.

Sülfonamidler, Furosemid, ACE inhibitörleri, Valproik asit, NSAİİ'ler (örn., ibuprofen), Östrojenler (oral kontraseptifler), Metronidazol, Asetaminofen/ Parasetamol, Amiodaron, COX II inhibitörleri (örn. selekoksib), Tetrasiklin, Steroidler, Tiazid diüretikler, 6-Merkaptopürin, Statinler, Nikotik asit, Metotreksat, Halotan, Amoksisilin/Klavulonik asit , Tetrasiklin, Siprofloksasin, Moksifloksasin, Fenitoin, Propiltiourasil, İzoniazid.

I. TANISAL TESTLER (Herhangi bir tanı testi - laboratuvar testi, serolojik test, görüntüleme, biyopsi vb.- yapılmışsa lütfen tarihleri, bulguları, referans aralıklarını, tedavi öncesi ve sonrası değerleri belirtiniz ya da yapılan tanı testlerini ek sayfa(lar) olarak forma ekleyiniz.)

J. BİLDİRİMİ YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER:

Adı-Soyadı*:

Görevi/Ünvanı*:

Tel. No:

İmza:

Rapor Tarihi:

Kurumu*:

e-posta:

Ek-6: Bitkisel Ürünler İçin Nefrotoksisite Bildirim Formu

1/3



BITKSEL ÜRÜNLER İÇİN NEFROTOKSİSİTE BİLDİRİM FORMU (TÜRKİYE FARMAKOVİJİLANS MERKEZİ)

Bu form bitkisel ürünlerin kullanımıyla ortaya çıkabilecek nefrotoksisite riskini değerlendirmek ve gerekli önlemleri almak amacıyla Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) tarafından hazırlanmıştır. Hastanızda gelişen nefrotoksisitenin bitkisel ürünler ile ilişkili olabileceğinden şüpheleniyorsanız, formda istenen bilgileri ilgili maddelerdeki açıklamaları izleyerek mümkün olduğunca eksiksiz bir şekilde doldurunuz ve TÜFAM'a ulaştırınız.

A. HASTAYA AİT BİLGİLER

Hastanın Adı ve Soyadının Baş harfleri*:

Yaş*:

Cinsiyet*:

Boy:

Vücut Ağırlığı:

B. TANI VE TANI TARİHİ* (Lütfen hastanın klinik ve varsa patolojik tanısını tanı tarihi ile birlikte belirtiniz.)

C. KISA HASTA HİKAYESİ (Lütfen hastanın başvuru sırasındaki şikayetlerini, şikayetlerin başlangıç tarihlerini ve rapor tarihinde hastanın mevcut durumunu kısaca özetleyiniz.)

D. SONUÇ

İyileşti/Düzeldi

İyileşiyor/Düzeliyor

Sekel bırakarak iyileşti

Ölümle sonuçlandı

Bilinmiyor

Diğer:

E. İLGİLİ TIBBİ ÖYKÜ/EŞ ZAMANLI HASTALIKLAR (Lütfen aşağıdaki maddelerden hastada mevcut olanlarını işaretleyiniz ve ilgili ayrıntıları noktalı alanlara belirtiniz.)

- Hastalık Hikâyesi
- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Genetik geçişli <u>hastalık</u> | <input type="checkbox"/> Endokrin hastalık: |
| <input type="checkbox"/> Kardiyovasküler <u>hastalık</u> | <input type="checkbox"/> Otoimmün hastalık: |
| <input type="checkbox"/> Gastrointestinal <u>hastalık</u> : | <input type="checkbox"/> Hematolojik <u>hastalık</u> |
| <input type="checkbox"/> Nörolojik <u>hastalık</u> | <input type="checkbox"/> <u>Kanser</u> |
| <input type="checkbox"/> Alkol ve madde <u>bağımlılığı</u> | <input type="checkbox"/> Diğer: |
- Renal hastalık hikâyesi (Şüphelenilen bitkisel ürün kullanılmadan önce mevcut olanları belirtiniz)
- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Üriner enfeksiyon/ Nefrit | <input type="checkbox"/> Diyabetik Nefropati |
| <input type="checkbox"/> Böbrek taşı | <input type="checkbox"/> Renal kist |
| <input type="checkbox"/> Renal Transplantasyon | <input type="checkbox"/> Hipertansif nefropati |
| <input type="checkbox"/> Genetik geçişli renal hastalık: | <input type="checkbox"/> Diğer: |
- Son 6 Ayda Geçirilmiş:
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Operasyon <u>hikâyesi</u> : | <input type="checkbox"/> Travma <u>hikâyesi</u> : |
|--|---|
- Alerjik reaksiyon hikâyesi:
- Kan Transfüzyon Hikâyesi (tarihleri ile birlikte belirtiniz):
- Çevresel/mesleki zararlı bir kimyasala maruziyet (kimyasalın adı ve maruziyet süresi):
- Yurt Dışına Seyahat Hikâyesi (Seyahat edilen ülkeyi kalış tarihleri ile birlikte belirtiniz):

F. BİTKİSEL ÜRÜN VE İLAÇ KULLANIMI* (Hasta bitkisel bir ürün ya da ilaç kullanıyor ya da son 6 ay içinde kullanmış ise uygun seçenekleri işaretleyin. Birden fazla seçenek işaretlenebilir.)

Hasta bitkisel ürün kullanıyor.

Hastada son 6 ay içinde bitkisel ürün kullanımı mevcut

Hasta ilaç kullanıyor.

Hastada son 6 ay içinde ilaç kullanımı mevcut

G. KULLANILAN BİTKİSEL ÜRÜNLER* (Hastanın halen kullanmakta olduğu bitkisel ürünler ve son 6 aylık dönemde kullanmış olduğu bitkisel ürünleri tabloda istenen ayrıntılar **ilç birliğinde** belirtiniz. Tablonun A, B, C, D ve E kısımları için tablonun altında yer alan ilgili maddeleri kullanarak kodlama yapabilirsiniz.)

Bitkisel Ürünün Ticari Adı	A Ürünün Alındığı Yer	B Ürünün Satın Alınan Şekli	C Etiketinde Belirtilen Farmasötik Şekil	D Ürünün Bitkisel İçeriği	E Bitkinin Üründe Kullanılan Kısmı	Günlük Alım Miktarı	Ürüne Bağlama Tarihi*	Ürünün Kesildiği Tarih*

A-Ürünün alındığı yer

1-Aktardan

2-Özel mağazadan

3-Süpermarketten

4-Eczaneden

5-İnternette

6- Diğer

B-Ürünün satın alınan şekli

1-Çay halinde

2- Bitkisel yağ halinde

3-Farmasötik halde (tablet vb.)

4- Diğer

C-Ürün farmasötik şekilde kullanılıyorsa

1- Standardize halde

1-a:Ekstre halinde

1-b:Etken madde halinde

2- Zenginleştirilmiş ekstre

3- Diğer (belirtiniz)

D- Ürünün Bitkisel İçeriği: Lütfen bu kısımda, ürünün içeriğinde yer aldığını bildiğiniz tüm bitkilerin, ürün etiketinde yer alan Latince, Türkçe ve/veya İngilizce ismini yazınız.

E-Bitkinin Üründe Kullanılan Kısmı:

1-Yaprak

2-Gövde

3- Kök

4- Çiçek

5- Tohum

6-Bütün olarak

Not: Nefrotoksisite ile en sık ilişkilendirilen bitkisel ürünler aşağıda listelenmiştir. Hastanızda bu ürünlerin kullanımını özellikle sorgulayınız.

Aristolochic acid, Asarum canadense (Yıldız meyvesi, Star fruit), Tripterygium (Gökğücü), tansu asma özü, Toxicaria vulgare, Carboxyatractylodes, Callitriche laurata, Urtica dioica (Kedi pençesi, Kedi tırnağı), Peruvian cat's claw, Efedra otu, Haplophyllum procumbens (Şeytan Pençesi, Devil's claw), Glycyrrhiza glabra (Meyankökü, Licorice), Aloe vera, Chamamelumobile (Sarı papatya, Chamomile), Matricaria inodora (Alman papatyası), Cascara sagrada (Amber kabuğu, Kutsal kabuk), Ephedra sinensis (Akdiken kabuğu), Latex tridentata/ L. divaricata (Canaral, Katran çalısı), Verbascum thapsus (Sığırkuyruğu, mullein), Arctostaphylosuva-ursi (Ayrı üzümü, Bearberry, Baerentraube), Tripterygium foenum-graecum (Çemen otu, Boyotu, Fenugreek), Capsicum minimum/C. Frutescens (Arnavut biberi ve acı biber, Cayenne), Taraxacum officinale (Karahindiba, Dandelion), Okalipüt türleri

H. BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR* (Hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçları ve son 6 aylık dönemde kullanmış olduğu ilaçları tabloda istenen ayrıntılar ile birlikte belirtiniz.)

İlacın Ticari Adı	Günlük doz	İlacı başlama tarihi	İlacın kesildiği tarih	Kullanım nedeni	İlaç kesilince şikayetler azaldı mı?	İlaç Yeniden Verildi mi?	İlaç yeniden kesilince şikayetler tekrarladı mı?

Not: Nefrotoksisite ile en sık ilişkilendirilen ilaç grupları aşağıda listelenmiştir. Hastanızda bu ilaçların kullanımını özellikle sorgulayınız.

Aminoglikozidler, Sisplatin, Siklosporin, Amfoterisin-B, Beta Laktam Antibiyotikler, Sefalosporinler, ~~Carbapenem, Non-steroidal anti-inflamatuarlar,~~ Radyografik Kontrast Ajanları, ACE inhibitörleri, Anjiyotensin Reseptör Blokörleri, Mitomisin-C, Antiplatelet ajanlar, ~~Quinine, Gsüklovir, Gsulfamid, Foscarnet,~~ Metadon, Metamfetamin, Lityum, ~~Indinavir, Sulfonamidler.~~

I. TANISAL TESTLER (Herhangi bir tanı testi - laboratuvar testi, serolojik test, görüntüleme, biyopsi vb.- yapılmışsa lütfen tarihleri, bulguları, referans aralıklarını, tedavi öncesi ve sonrası değerleri belirtiniz ya da yapılan tanı testlerini ek sayfa(lar) olarak forma ekleyiniz.)

J. BİLDİRİMİ YAPAN KİŞİYE AIT BİLGİLER:

Adı-Soyadı*:

Rapor Tarihi:

Görevi/Ünvanı*:

Kurumu*:

Tel. No:

e-posta:

İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Tansu ERKİŞİ, 1992 yılında Adana’da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini bu ilde tamamladıktan sonra üniversite eğitimini Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde tamamladı. 2000 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek lisansına başladı. 2018 yılından itibaren Erkişi Eczanesi’nde Aktif olarak görevine devam etmektedir.

