

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANKARA İLİNDE REÇETELENEN İLAÇLARA BAĞLI İSTENMEYEN  
ETKİLERİN İZLENMESİ VE FARMAKOVİJİLANS KONUSUNDA  
FARKINDALIĞIN ARTIRILMASI

Ecz. Nergiz TEMİZ NEMUTLU

Farmasötik Toksikoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2017



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANKARA İLİNDE REÇETELENEN İLAÇLARA BAĞLI İSTENMEYEN  
ETKİLERİN İZLENMESİ VE FARMAKOVİJİLANS KONUSUNDA  
FARKINDALIĞIN ARTIRILMASI

Ecz. Nergiz TEMİZ NEMUTLU

Farmasötik Toksikoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL

ANKARA  
2017

**Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi  
ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması**

**Ecz. Nergiz TEMİZ NEMUTLU**

Bu çalışma 17 Şubat 2017 tarihinde, jürimiz tarafından Farmasötik Toksikoloji Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:**

Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Tez Danışmanı:**

Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:**

Prof. Dr. Benay CAN EKE  
(Ankara Üniversitesi)

**Üye:**

Prof. Dr. Aylin GÜRBAY  
(Hacettepe Üniversitesi)

**Üye:**

Doç. Dr. Ü. Pinar ERKEKOĞLU  
(Hacettepe Üniversitesi)

**ONAY**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- **Tezimin/Raporumun 17/03/2018 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

- **Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

05 / 02 / 2017

Nergiz TEMİZ NEMUTLU



## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Nergiz TEMİZ NEMUTLU

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca benden bilgi ve tecrübesini esirgemeyerek her türlü desteği gösteren değerli hocam ve danışmanım Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL'e,

Araştırma çalışmam boyunca anketleri tamamlamak konusunda bana imkan sağlayan Şeyda GÖNÜLALAN, Esin YENTUR ve Gizem DEVELİOĞLU'na,

Tez çalışmam süresince beni destekleyen çalışma arkadaşlarım ve çalışmamın başından sonuna kadar sabırla ve özveri ile her zaman yanımda olan sevgili AİLEME teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Temiz Nemutlu N. Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.** Advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) gerek insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri gerekse gözlenen etkilerin tedavisi için harcanan kaynakların büyüklüğü dikkate alındığında, olası istenmeyen etkilerin öngörülebilmesi ve önlenemesinin önemi anlaşılmaktadır. Farmakovijilans ile ilgili farkındalığın oluşturulması ile hastalar ve sağlık çalışanları tarafından AİR bildirimlerinin artırılması güvenli ilaç kullanımı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu tez çalışması ile Ankara ilinde gözlenen AİR sıklığı; AİR'lere neden olan ilaç grupları ve en sıklıkla etkilenen sistem-organ sınıflarının belirlenmesi amacıyla veri toplanması, Ankara içinde olası bölgesel farklılığın tespit edilebilmesi ve hastaların AİR bildirim konusunda farkındalığının artırılması hedeflenmiştir. Araştırma, Ankara ili Çankaya, Yenimahalle ve Elmadağ ilçelerinde rastgele örnekleme yöntemiyle belirlenmiş olan eczanelere başvuran hastalar ile yüz yüze görüşülerek yapılan bir anket çalışması olarak yürütülmüştür. Toplamda 359 tanesi yetişkinlerde, 69 tanesi çocuklarda olmak üzere 428 anket tamamlanmıştır. Bu anketlerden 170 (% 39,7) tanesi Çankaya, 127 (% 29,7)'si Yenimahalle ve 131 (% 30,6)'i Elmadağ bölgesinde yapılmıştır. Anketlerin % 19,6'sının (n=84) bir veya daha fazla AİR içerdiği tespit edilmiştir. İlçeler arasında AİR görülme sıklığı yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Saptanan AİR'ler Sistem-Organ Sınıfları'na göre değerlendirildiğinde en sıklıkla etkilenen sistem-organ sınıfının "Deri ve Deri altı Doku Hastalıkları" (% 19,8) olduğu belirlenmiştir. En sıklıkla AİR'ye neden olan ilaç grubu, "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler (% 21,1)" olup, bu grup içinde "florokinolon" grubu antibiyotikler ilk sırada yer almıştır. Tüm anketler incelendiğinde % 9,6 (n=41)'sinde AİR'nin bir eczacı ya da hekime bildirildiği ve % 7,7 (n=33)'sinde AİR'nin ciddi olarak nitelendirilebildiği belirlenmiştir. "AİR'lerin TÜFAM'a bildirilmesi gerektiği biliniyor mu" sorusuna verilen "evet" yanıtlarının oranı % 7,7'dir. Saptanan AİR'lerin ilaç ile ilişkisi değerlendirilmiş olup bu ilişki AİR'lerin ~% 20'sinde "olası" ve ~% 80'ninde "mümkün" olarak belirlenmiştir. Saptanan AİR'lerin % 86,8'i ilacın Kısa Ürün Bilgisinde yer almaktadır. Cinsiyete göre AİR ve AİR'ye neden olan ilaç grupları değerlendirildiğinde kadın hastalarda AİR ve ciddi AİR görülme oranında bir artış belirlenmekle birlikte, kadın-erkek hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak, Ankara ilinde hastaların reçetelenen ilaçlara bağlı olarak önemli düzeyde AİR ile karşılaştıkları ve bazı AİR'lerin ancak tedavi sonucunda iyileştiği belirlenmiş; karşılaşılan AİR'lerin bir eczacı ya da hekime bildirme bilincinin hastalar arasında oldukça düşük olduğu ve bildirim yapmanın öneminin yeterince kavranmadığı tespit edilmiştir. Farmakovijilans konusunda farkındalığın artırılması ve eczane eczacılarının bu sistemdeki yerinin güçlendirilmesi için daha fazla bilgilendirme, eğitim ve çalışmaya gereksinim bulunmaktadır. Eczacıların bilgi ve farkındalığının artırılması ile AİR bildirimlerinde artış olacağı öngörülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Farmakovijilans, Advers ilaç reaksiyonu, İlaç güvenliliği, Eczacı



## ABSTRACT

**Temiz Nemetlu N. Monitoring the Unintended Effects of Prescribed Drugs in Ankara and Improving the Awareness of Pharmacovigilance. Hacettepe University Institute of Health Sciences, Thesis of Master in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2017.** When the both negative effects of adverse drug reactions (ADR) on the human health and magnitude of the resources spent for treatment of the noxious effects of drugs were considered, importance of the prediction and prevention of the potential unintended effects of drugs are understood. With the awareness of pharmacovigilance, increasing the ADR reporting by patients and health professionals has great importance in terms of safe drug use. With this thesis study, it was aimed to collect data for determination of the frequency of observed ADR in Ankara province; the drug groups causing the ADRs and the most frequently affected system-organ classes. On the other hand, it was also planned to identify possible regional differences within Ankara and to improve the awareness of patients about ADR reporting was aimed. The research was carried out as a questionnaire survey conducted face to face with patients who applied to pharmacies determined by random sampling method in Çankaya, Yenimahalle and Elmadağ. A total of 428 questionnaires were completed, of which 359 were adults and 69 were children. 19.6% (n=84) of the questionnaires included one or more ADRs. There was no significant difference for frequency of ADR seen among these districts. When the ADR's were evaluated according to the System Organ Classes, it was determined that the most frequently affected system-organ class was "Skin and Subcutaneous Tissue Diseases" (19.8%). The most frequent ADR causing drug group was "Antiinfectives For Systemic Use" (21.1%), among which fluoroquinolone group antibiotics were the first. When the all questionnaires were examined, it was seen 9.6% (n=41) of the ADR's were reported to a pharmacist or a doctor and 7.7% (n=33) of ADR's were classified as serious. The rate of "yes" answers given to the question of "Do you know that ADRs should be reported to TÜFAM?" is 7.7%. The relationship of the ADRs with the suspected drugs were evaluated, and the relationship was determined as "probable" in 20% of the ADRs and "possible" in 80% of the ADRs. 86.8% of the detected ADRs are found in the Summary of Product Characteristics of the drug. When ADR and the drug groups causing the ADR were evaluated according to the gender, although the incidence of ADR and severe ADR in female patients was higher, the difference between male and female patients was not statistically significant. In conclusion, it was observed that patients in Ankara experienced ADR's depending on prescription drugs at a significant level and some of the ADRs were recovered only after treatment; it has been determined that awareness of reporting of the ADRs to a pharmacist or a physician was very low among patients and the importance of the ADR reporting was not sufficiently understood. There is a need educational programmes for improving awareness of pharmacovigilance and to strengthen the community pharmacists place in this system. It is predicted that, increase of the knowledge and awareness of pharmacists will lead to increase of ADR reporting.

**Key Words:** Pharmacovigilance, Adverse drug reaction, Drug safety, Pharmacist

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Farmakovijilans Tarihçesine Genel Bakış	4
2.1.1. Dünyada Farmakovijilans Tarihçesi	4
2.1.2. Türkiye’de Farmakovijilans Tarihçesi	6
2.2. Farmakovijilans Sisteminin Gerekliliği	7
2.3. Farmakovijilans Sistemi ile İlişkili Tanımlar	10
2.4. Advers İlaç Reaksiyonu Sınıflandırması	13
2.5. Advers İlaç Reaksiyonunun Tespit Edilmesi ve İlaç(lar) ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	14
2.5.1. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Skalası	15
2.5.2. Avrupa Birliği Farmakovijilans Çalışma Grubu Derecelendirme Sistemi	16
2.5.3. Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik Sınıflaması	17
2.5.4. Olasılıklı Nedensellik	19

2.6. Farmakovijilans Sisteminde Paydaşlar , Uluslararası Kuruluşlar ve Ortak Terminoloji	19
2.6.1 Paydaşlar ve Uluslararası Kuruluşlar	19
2.6.2. Ortak Terminoloji, İçin Kullanılan Sözlük ve Sınıflandırmalar	28
2.7. Dünyada Mevcut Sisteme Genel Bakış	32
2.8. Türkiye’de Mevcut Sistem	35
2.8.1. Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi	36
2.8.2. Türkiye Farmakovijilans Merkezi	37
2.9. Türkiyede Mevcut Sistemin İşleyişi	37
2.9.1. Advers İlaç Reaksiyonu Raporları	37
2.9.2. TÜFAM’a bildirilmesi gereken AİR’ler	39
2.9.3. Türkiye Farmakovijilans Merkezi’ne AİR Bildirimi Yapılırken İzlenecek Yollar	41
2.9.4. Türkiye Farmakovijilans Merkezi’nin Raporlamayı Takiben Çalışma Sistemi	46
2.9.5. Ruhsat Sahibi Yönünden Mevcut Farmakovijilans Sisteminin İşleyişi ve Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları	48
2.9.6. Sağlık Kurum ve Kuruluşlarının Sorumlulukları	49
2.10. Farmakovijilans Sisteminde Eczacının Yeri ve Önemi	49
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>51</b>
3.1. Çalışmanın Özellikleri	51
3.2. Veri Toplama Yöntemi	51
3.2.1. Seçilen Veri Toplama Yönteminin Üstünlükleri	51
3.2.2. Seçilen Veri Toplama Yönteminin ve Anketin Yetersizlikleri	52
3.3. Veri Toplama Aracı	52
3.4. Örneklem Büyüklüğünün ve Özelliklerinin Belirlenmesi	56
3.5. Etik Onay	57
3.6. Anketin Uygulanması	57
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	57
<b>4. BULGULAR</b>	<b>59</b>

4.1. Araştırma Kapsamında Tamamlanan Anketlerin Değerlendirilmesi	59
4.1.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri	59
4.1.2. Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirmesi	60
4.1.3. Anket Sonuçlarının Genel Değerlendirmesi	61
4.2. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Değerlendirmesi	62
4.2.1 Araştırmaya Katılan ve Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Hastaların Demografik Özellikleri	62
4.2.2. Advers İlaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaçların Değerlendirilmesi	64
4.2.3. Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Sistem-Organ Sınıflarına Göre Değerlendirilmesi	70
4.2.4. Advers İlaç Reaksiyonu İçeren Anketlerin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi	73
4.2.5. Ciddi Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirmesi	79
4.2.6 Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Şüpheli İlaç İle İlişkinin Değerlendirilmesi	83
4.2.7. Saptanan Advers İlaç Reaksiyonunun İlacın Kısa Ürün Bilgisinde Bulunması	85
4.3. İlçelere Göre Anketlerin Değerlendirilmesi	86
4.3.1. İlçelere Göre Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	87
4.3.2. İlçelere Göre Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirmesi	89
4.3.3 Advers İlaç Reaksiyonu İçeren Anketlerin İlçelere Göre Değerlendirilmesi	90
4.3.4. İlçelere Göre Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	92
4.3.5. İlçelere Göre Advers İlaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaçların Değerlendirilmesi	94
4.3.6. İlçelere Göre, Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi	98
4.4. Çocuk Hasta Anketlerinin Değerlendirilmesi	100
<b>5. TARTIŞMA</b>	102
5.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Bilgilerinin Değerlendirilmesi	103
5.2. Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirilmesi	104

5.3. Anket Sonuçlarının Genel Değerlendirmesi	105
5.4. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Değerlendirilmesi	106
5.5. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi	110
5.6. Ciddi Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi	111
5.7. Advers İlaç Reaksiyonu- Şüpheli Edilen İlaç İlişkisinin Değerlendirilmesi	113
5.8. Anket Sonuçlarının İlçelere Göre Değerlendirilmesi	114
5.9. Çocuk Hasta Anketlerinin Değerlendirilmesi	115
5.10. Advers İlaç Reaksiyonu Bildirimi ve TÜFAM Hakkında Bilgi ve Farkındalık	116
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>118</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>121</b>
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul İzni	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AB</b>	Avrupa Birliği
<b>ADE</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AEO</b>	Ankara Eczacı Odası
<b>AİR</b>	Adverse İlaç Reaksiyonu
<b>ANSM</b>	Fransız Ulusal Sağlık Otoritesi
<b>AO</b>	Advers Olay
<b>ATC</b>	Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıf
<b>BOGR</b>	Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu
<b>CIOMS</b>	Uluslar Arası Tıp Örgütleri Konseyi
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EMA</b>	Avrupa İlaç Kurumu
<b>FAERS</b>	FDA Advers Olay Raporlama Sistemi
<b>FDA</b>	Gıda İlaç Ajansı
<b>FİN</b>	Farmakovijilans İrtibat Noktası
<b>HLGT</b>	Üst Düzey Grup Terimleri
<b>HLT</b>	Yüksek Düzeyli Terimler
<b>ICD-10</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
<b>ICH</b>	Uluslararası Uyum Konseyi
<b>ICH E2A</b>	Uluslararası Uyum Konferansı Klinik Güvenlilik Veri Yönetimi E2A
<b>ISOP</b>	Uluslararası Farmakovijilans Derneği
<b>KT</b>	Kullanma Talimatı
<b>KÜB</b>	Kısa Ürün Bilgisi
<b>MHRA</b>	İngiltere Sağlık Otoritesi
<b>PT</b>	Tercih Edilen Terim
<b>SMM</b>	Sağlık Mesleği Mensubu
<b>SOC</b>	Sistem-Organ Sınıfı
<b>TADMER</b>	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi
<b>TEB</b>	Türk Eczacıları Birliği

<b>TİTCK</b>	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
<b>TÜFAM</b>	Türkiye Farmakovilans Merkezi
<b>UİM</b>	Uppsala İzleme Merkezi
<b>UNESCO</b>	Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü

## ŞEKİLLER

<b>Şekil</b>		
<b>2.1.</b>	FAERS 'e gönderilen ciddi ve ölümlü sonuçlanan rapor sayısı	9
<b>2.2.</b>	DSÖ-UİM veri tabanında bulunan raporların yıllara göre kümülatif artışı	22
<b>2.3.</b>	DSÖ-UİM veri tabanına 2014-2015 yıllarında kaydedilen raporların ülkelere göre dağılımı	23
<b>2.4.</b>	DSÖ-UİM veri tabanına 2010-2015 yılları arasında bir milyon kişi başına	23
<b>2.5.</b>	Şüpheli Advers Reaksiyon Bildirim Formu (CIOMS Form I) (43)	27
<b>2.6.</b>	MedDRA hiyerarşisi (48)	30
<b>2.7.</b>	MedDRA çoklu-eksenlilik (48)	31
<b>2.8.</b>	Organizasyon şeması	35
<b>2.9.</b>	Risk yönetimi birimi çalışma sistemi	36
<b>2.10.</b>	TÜFAM çalışmaları	37
<b>2.11.</b>	Advers reaksiyon bildirim formu	42
<b>2.12.</b>	Yan etki bildirim formu	44
<b>2.13.</b>	Online AİR bildirim ekran görüntüsü	45
<b>2.14.</b>	TÜFAM tarafından DSÖ-UİM veri tabanına gönderilen air rapor sayısının yıllara göre dağılımı	48
<b>4.1.</b>	AİR'ye neden olan ilaçların ATC gruplarına göre dağılımı	65
<b>4.2.</b>	AİR neden olan ilaçların dahil olduğu ATC grubu içindeki dağılımı	67
<b>4.3.</b>	AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre dağılımı	71
<b>4.4.</b>	AİR'ye neden olan ilaç gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı	75
<b>4.5.</b>	AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki dağılımının cinsiyetlere göre değerlendirilmesi	77
<b>4.6.</b>	Cinsiyetlere göre etkilenen Sistem-Organ Sınıflarının dağılımı	79
<b>4.7.</b>	Ciddi AİR'lere neden olan ilaç gruplarının dağılımı	81
<b>4.8.</b>	Ciddi AİR'lerin etkilenen Sistem-Organ Sınıfına göre dağılımı	82
<b>4.9.</b>	Advers reaksiyon-ilaç ilişkisi	84
<b>4.10.</b>	İlacın KÜB'de bulunan/bulunmayan AİR Yüzdesi	85
<b>4.11.</b>	İlçelere göre toplam anket sayısı	87



<b>4.12.</b>	AİR İçeren anketlerin ilçelere göre dağılımı	91
<b>4.13.</b>	AİR neden olan ilaçların ilçelere göre dağılımı	96
<b>4.14.</b>	AİR neden olan ilaçların ATC grupları içindeki oranlarının ilçelere göre dağılımı	98
<b>4.15.</b>	AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre ilçeler arası dağılımı	100

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>		
<b>2.1.</b>	Naranjo AİR olasılık değerlendirme skalası	16
<b>2.2.</b>	DSÖ nedensellik kategorileri	18
<b>2.3.</b>	DSÖ-UİM üye ülkeler ve üyelik yılları (39)	21
<b>2.4.</b>	CIOMS çalışma grupları ve çalışma alanları (42)	26
<b>2.5.</b>	MedDRA Sistem-Organ Sınıfları listesi	29
<b>2.6.</b>	ATC anatomik gruplar	32
<b>2.7.</b>	ATC seviyeleri ve örnekler	32
<b>3.1.</b>	Anket	54
<b>4.1.</b>	Araştırmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri	59
<b>4.2.</b>	Araştırmaya katılan hastaların eğitim düzeyi	60
<b>4.3.</b>	Araştırmaya katılan hastaların çalışma alanları	60
<b>4.4.</b>	Anketlerde yer alan ilaçların ATC grubuna göre sınıflandırılması	61
<b>4.5.</b>	Anket sonuçları	62
<b>4.6.</b>	AİR saptanan hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri	63
<b>4.7.</b>	Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların eğitim düzeyi	63
<b>4.8.</b>	AİR saptanan hastaların çalışma alanı	64
<b>4.9.</b>	AİR neden olan ilaçların ATC gruplarına göre sınıflandırması	65
<b>4.10.</b>	AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içinde dağılımı	66
<b>4.11.</b>	AİR'ye neden olan ilaçlar	68
<b>4.12.</b>	AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre dağılımı	71
<b>4.13.</b>	Sistem-Organ Sınıfına göre AİR'ler	72
<b>4. 14.</b>	Anketlerde bulunan ilaçların ATC grubu ve cinsiyetlere göre dağılımı	73
<b>4.15.</b>	AİR'ye neden olan ilaç gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı	74
<b>4.16.</b>	AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki dağılımının cinsiyetlere göre değerlendirilmesi	76
<b>4.17.</b>	Cinsiyetlere göre Sistem-Organ Sınıfı dağılımı	78
<b>4.18.</b>	Ciddi AİR'lere neden olan ilaç gruplarının dağılımı	80
<b>4.19.</b>	Ciddi AİR'lerin etkilenen Sistem-Organ Sınıfına göre dağılımı	82

<b>4.20.</b>	Naranjo Puanlamasına göre dağılım	84
<b>4.21.</b>	Beklenmeyen AİR'ye neden olan İlaçlar ve reaksiyonlar	86
<b>4.22.</b>	İlçelere göre toplam anket sayısı	87
<b>4.23.</b>	İlçelere göre hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	88
<b>4.24.</b>	Hastaların eğitim düzeylerinin ilçeler arası dağılımı	88
<b>4.25.</b>	İlçelere göre hastaların çalışma alanları	89
<b>4.26.</b>	İlçelere göre tüm ilaçların dağılımı	90
<b>4.27.</b>	AİR içeren anketlerin genel değerlendirilmesi	92
<b>4.28.</b>	İlçelere göre, AİR saptanan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	92
<b>4.29.</b>	AİR tespit edilen hastaların eğitim düzeylerinin ilçelere göre dağılımı	93
<b>4.30.</b>	AİR tespit edilen hastaların çalışma alanına göre dağılımı	93
<b>4.31.</b>	AİR neden olan ilaçların ilçelere göre dağılımı	95
<b>4.32.</b>	AİR neden olan ilaçların ATC grupları içindeki oranlarının ilçelere göre dağılımı	97
<b>4.33.</b>	AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre ilçeler arası dağılımı	99

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İlaçların güvenlilik profilleri, piyasaya sunulmadan önce yapılan prelinik ve klinik çalışmalar ile ortaya konmaya çalışılmaktadır. Ancak, özellikle prelinik çalışmalarda yer alan *in vitro* deney sonuçları veya hayvan deneyleri ilacın insandaki güvenliliğini tespit etmek için yetersiz kalabilmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise hasta sayısı kısıtlıdır. Özel popülasyonları kapsamaması, birlikte kullanılan ilaçların etkileri/etkileşmelerinin değerlendirilmemesi, ilaç dozu ve kullanım süresinin belirli olması, beraberindeki hastalıkların etkilerinin incelenememesi özellikle nadir görülen ve kronik kullanımla ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) tespit edilmesini önlemektedir. Ancak, ilaç piyasaya çıktıktan sonra ilacı kullanan hasta sayısı, beraberinde kullanılan ilaçlar, beslenme şekli, kullanılan bitkisel ürünler, ilaç dozu ve kullanım süresi çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle klinik çalışmalarda tespit edilemeyen AİR'ler ancak ilaçların piyasaya çıktıktan sonra izlenmesi ile tespit edilebilmektedir. Bu nedenle hastalar ve sağlık çalışanları tarafından AİR bildiri ve bu konuda farkındalığın oluşturulması güvenli ilaç kullanımında büyük önem taşımaktadır. AİR'nin gerek insan sağlığındaki önemi gerekse gözlenen bu istenmeyen etkilerin tedavisi için harcanan kaynakların büyüklüğü dikkate alındığında, ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin öngörülebilmesi ve önlenmesinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır (1, 2).

Farmakovijilans, istenmeyen (advers) reaksiyonlar ve ilaçla ilişkili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılıp önlenmesi amacıyla yürütülen tüm faaliyetler ve bilimsel çalışmalardır ve dünyada farmakovijilans sisteminin kurulması ve işleyişi ilaç sanayiinin hızla gelişmesi ile başlamıştır (3). "Talidomid Faciası" gibi olayların yaşanması ile uluslararası çalışmaların da gerekliliği anlaşılmış, pek çok ülkede ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çatısı altında çalışmalar başlatılmıştır. Dünyada farklı ülkelerde AİR'lerin takip edilmesi ve ilaç güvenliliği konusunda alınan kararlar yol gösterici olabilmektedir. Ancak, genetik yapı, gözlenen hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, uyunç, kullanılan ilaç dozu ve kullanım farklılıkları, ilaç etkileşmelerine yol açabilen bitkisel ürün kullanımlarındaki farklılıklar gibi

sıralanabilecek pek çok nedenden dolayı AİR'lerin toplumlar arasında farklılık gösterebileceği ve ulusal bir izlenme sisteminin gerekliliği bildirilmektedir (4-6).

Türkiye'de farmakovijilans ile ilgili çalışmalarının temeli 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER)'in kurulması ile atılmıştır. 1987 yılında DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne üye olunması ile uluslararası platformda temsiliyet ve bilgi paylaşımından faydalanma başlamıştır. 2005 yılında "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" in yürürlüğe girmesi ile TADMER'in adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) olarak değiştirilmiştir. Halen T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) bünyesinde TÜFAM, uluslararası platformda Türkiye'yi temsil etme, ilaç güvenliliği mevzuat çalışmaları, AİR toplama-değerlendirme-DSÖ Uppsala İzleme Merkezine gönderme, farkındalığı/AİR sayısını artırmaya yönelik eğitim gibi çalışmaları yürütmektedir. Ancak, Türk toplumunda ilaçlara bağlı gelişen AİR'ler konusunda ülkemize ait yeterli veri bulunmamaktadır. Farmakovijilans sisteminin uygulanabilirliği incelendiğinde, eğitim ve farkındalık yönünden mevcut bazı eksikliklere bağlı olarak geliştirilmesi gerektiği görülmektedir (7).

Bu bilgiler ışığında planlanan bu araştırma ile Ankara ilinde gözlenen AİR görülme sıklığını belirlemek üzere veri toplanması ve Ankara içinde bölgesel farklılığın tespit edilebilmesi hedeflenmiştir. Bununla birlikte;

- Sıklıkla AİR'lere neden olan ilaç grupları
- Sıklıkla etkilenen sistem-organ sınıfları
- Tespit edilen AİR ile şüphelenilen ilaç ilişkisi
- Tespit edilen AİR'nin ciddiyeti, ciddi AİR'ler için sıklıkla neden olan ilaç grubu ve sıklıkla etkilenen sistem-organ sınıfları
- Tespit edilen AİR'lerin sonucu, daha önceden bilinen bir etki olup olmadığı, tedavi gerektirip gerektirmediği, eczacı/hekim/TÜFAM'a bildirilip bildirilmediği
- Tespit edilen AİR ile hastaların demografik bilgileri arasındaki ilişki

- Ankete katılanların TÜFAM'a bildirim yapabilecekleri konusundaki bilgisinin tespit edilmesi ve bu bilgilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Ayrıca, hastaların AİR bildirimlerinin önemi vurgulanarak farkındalığın artırılmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Farmakovijilans kelimesinin etimolojik kökeni “pharmacon” ve “vigilare” kelimelerine dayanmaktadır. Pharmacon Yunanca bir kelime olup ilaç anlamındadır, vigilare ise latince bir kelime olup uyanık olmak, gözlemlemeyi sürdürmek anlamına gelmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından farmakovijilans, “istenmeyen (advers) reaksiyonlar ve ilaçla ilişkili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılıp önlenmesi amacıyla yürütülen tüm faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlamıştır (3). İlaçlarla ilgili istenmeyen (advers) reaksiyonların ve zararlarının önlenmesi ile ilaçların güvenli bir şekilde kullanılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

### 2.1. Farmakovijilans Tarihçesine Genel Bakış

#### 2.1.1. Dünyada Farmakovijilans Tarihçesi

İlaçlarla ilgili sorunlara bağlı olarak gelişen istenmeyen etkilerin fark edilmesi ve ilgili önlemlerin alınması ile farmakovijilans konusunda ilk adımların atılması tarihte çok eskilere dayanmaktadır. 1937 yılında çocuklarda boğaz ağrısı tedavisinde sülfanildamid içeren tabletlerin kullanılabilmesi amacıyla dietilen glikol kullanılarak eliksir hazırlanmıştır. Bu eliksiri kullanan çocuklarda dietilen glikol toksisitesi sonucu akut böbrek yetmezliği ve ölümler gözlenmiştir. Bu olay sonucunda ilaçlar ile ilgili yasal düzenlemeler konusunda iyileştirmeler yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. 1961 yılında “Talidomid Faciası” olarak adlandırılan ve binlerce fokomelili bebek doğumu ile sonuçlanan olay yaşanmıştır. 1950’li yılların sonlarında gebe kadınlarda bulantı ve kusmayı önlemesi amacıyla talidomid Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Avrupadan ilacı şahsi imkanları ile getiren bazı hekimlerin kendi ülkelerinde, hastalarında kullanması tüm dünyada vakaların görülmesine neden olmuştur. Çocuklarda gözlenen anomaliler ile ilaç arasında ilişkinin kurulması 1961 yılında Lancet Dergisinde yayınlanan bir yazı ile olmuştur. Dr. McBride, Lancet’e göndermiş olduğu “Talidomid ve Konjenital Anomaliler” başlıklı yazısında “Gebeliği sırasında antiemetik olarak talidomid kullandırdığı hastalarının bebeklerinde konjenital anomaliler gözlediğini belirtmiş ve okurlar arasında talidomid kullanan

hastalarının bebeklerinde anomaliler görenler olup olmadığını sormuştur”. Bu dergide yayımlanan yazının dikkat çekmesi sonucu tüm dünyada pek çok vakanın olduğu ortaya çıkmış ve advers etki toplanması ile ilgili ilk adımlar atılmaya başlanmıştır. 1963 yılında Dünya Sağlık Kurultayı’nda advers ilaç reaksiyonları hakkında hızlı bilgi yayılması ve erken önlem alınması konusunda bir eylem planına ihtiyaç olduğu kabul edilmiştir. 1964 yılında İngiltere’de “Sarı Kart” uygulaması hayata geçirilmiş ve 1968 yılında uluslararası ilaç takibi için DSÖ Pilot Projesi başlatılmıştır. Bu projenin amacı ilaçların önceden tespit edilmemiş, ya da zayıf bilgi bulunan advers reaksiyonları tespit edebilmek için uluslararası uygulanabilir bir sistem geliştirmek olmuştur. Bu sistem ile üye olan devletlerin bireysel advers ilaç reaksiyonu raporlarını (AİR) toplamak hedeflenmiştir. Uluslararası AİR raporlarının merkezi bir veri tabanında toplanması, ilaçların güvenlilik profilinin geliştirilmesi ve ileride ortaya çıkabilecek talidomid benzeri faciaların önüne geçilmesi ile Ulusal İlaç otoritelerinin çalışmalarına hizmet edeceği düşünülmüştür (5).

1969 yılında Japonya’dan bildirilen Kliokinol ile Subakut myelo-optik nöropati vakaları ile etnik farklılıkların önemi dikkati çekmiş ve bunu takiben ilk genetik çalışmalar başlamıştır.

1971 yılında yapılan DSÖ toplantısı sonucunda 1968 yılında başlatılan Pilot Projeden sürekliliğe geçiş için ulusal farmakovijilans merkezlerinin kurulması karara bağlanmıştır. İlaça bağlı güvenlilik sorunlarının ilaç piyasaya çıktıktan sonra uzun süre geçmeden saptanabilmesi için bu merkezlerin desteklenmesi ve çalışmaları için yönergeler düzenlenmesi kararlaştırılmıştır.

Ulusal merkezler tarafından, sağlık çalışanlarından gelen verilerin toplaması, nüfusun sistematik olarak izlenmesi, sağlık istatistikleri ve ilaç kullanımının verilerinin değerlendirilmesi ve girilen verilerin etkili olarak analizinin yapılmasının, farmakovijilans için önemli bir gereksinim olduğu ortaya konmuştur. Yeni piyasaya çıkan ilaçlar üzerinde özellikle dikkatle durulması vurgulanmıştır.



1968 yılında DSÖ tarafından başlatılan pilot proje kapsamında Uppsala İzleme Merkezi (UİM)'nin İsveç'te kurulmuş, programa dahil üye ülke sayısı yıllar içinde artırılmıştır. Pek çok ülkede lokal farmakovijilans merkezleri, farmakoloji departmanlarında özel üniteler, ilaç ve zehir bilgi merkezleri, sivil toplum organizasyonları kurulmuştur.

Uppsala İzleme Merkezi'ne üye ulusal farmakovijilans merkezleri arasındaki iletişim ve bilgi paylaşımını sağlamak üzere yıllık toplantılar düzenlenmekte, ayrıca uluslararası farmakovijilans kuruluşları tarafından düzenlenen kongre ve toplantılar ile yeni güvenlik uyarıları, farmakovijilans isteminin geliştirilmesine yönelik olarak yapılan çalışmalar gibi konularda bilgi alışverişi ve bilimsel yeni verilerin takip edilmesi sağlanmaktadır (8-10).

### **2.1.2. Türkiye'de Farmakovijilans Tarihi**

Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde 1985 yılında kurulmuştur. Bu Merkez, 1987 yılında DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne üye olmuştur. Uluslararası platformda Türkiye temsil edilmeye başlanmış ve böylelikle uluslararası işbirliği sağlanmıştır. 22.03.2005 tarihinde Avrupa Birliği 2001/83/EC kodlu direktifi ile uyumlu olarak hazırlanmış olan "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" yayımlanmış, 30.06.2005 tarihinde yönetmeliğin yürürlüğe girmesi ile TADMER Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) adı ile çalışmalarına devam etmiştir. Bu yönetmelik ile; TÜFAM'ın sorumlulukları ulusal AİR bildirimlerini düzenli olarak izlemek, kayıt altına almak, değerlendirmek ve arşivlemek ve dünyadaki ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıları takip etmek, bunlar hakkında sağlık profesyonellerini bilgilendirmek, riski en aza indirmek üzere gerekli çalışmaları yürütmek olarak tanımlanmış ve bununla birlikte profesyonelleri, sağlık kurum ve kuruluşları ve ruhsat/izin sahibinin bu konudaki sorumlulukları açıklanmıştır. 2005, 2009, 2011 yıllarında yayımlanan kılavuzlarla; ruhsat sahibinin sorumlulukları, farmakovijilans denetimleri, risk yönetim sistemlerinin yapısı detaylı olarak açıklanmıştır.

2012 yılında yapılan yasal düzenleme ile İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü; Sağlık Bakanlığına bağlı, özel bütçeli bir kurum olarak TİTCK adını almıştır. İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı altında Risk Yönetimi Daire Başkanlığına bağlı TÜFAM birimi ve Risk yönetimi birimi Farmakovijilans ve İlaç güvenliliği çalışmalarını yürütmeye devam etmiştir.

15.04.2014 tarihli ve 28973 sayılı Resmi Gazete'de "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik" yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik ile sağlık mesleği mensupları dışında tüketiciler de AİR bildirimini yapabilir hale gelmiştir. Yönetmeliğe göre sağlık mesleği mensuplarının karşılaştıkları yan etkileri TÜFAM'a bildirmelerine yasal bir zorunluluk yüklenmemekle birlikte, "mesleki sorumlukları kapsamına" alınmış olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca bu yönetmelik ile Ruhsat sahibi tarafından tüketicilerin şüpheli advers reaksiyonları doğrudan ya da sağlık mesleği mensupları (SMM) aracılığı ile TÜFAM'a bildirmelerini isteyen standart bir metnin ilacın kullanma talimatına eklenmesi yasal sorumluluk olduğu ifade edilmiştir. 2014 ve 2015 yıllarında yayımlanan kılavuzlar ile sırasıyla, AİR yönetim ve bildirim, ek izleme, periyodik yarar/risk değerlendirme raporu, farmakovijilans kalite sistemi, farmakovijilans ana dosyası ve risk yönetim sistemleri hakkında yürütülmesi gereken çalışmalar ayrıntılı olarak açıklanmıştır (7, 11-15).

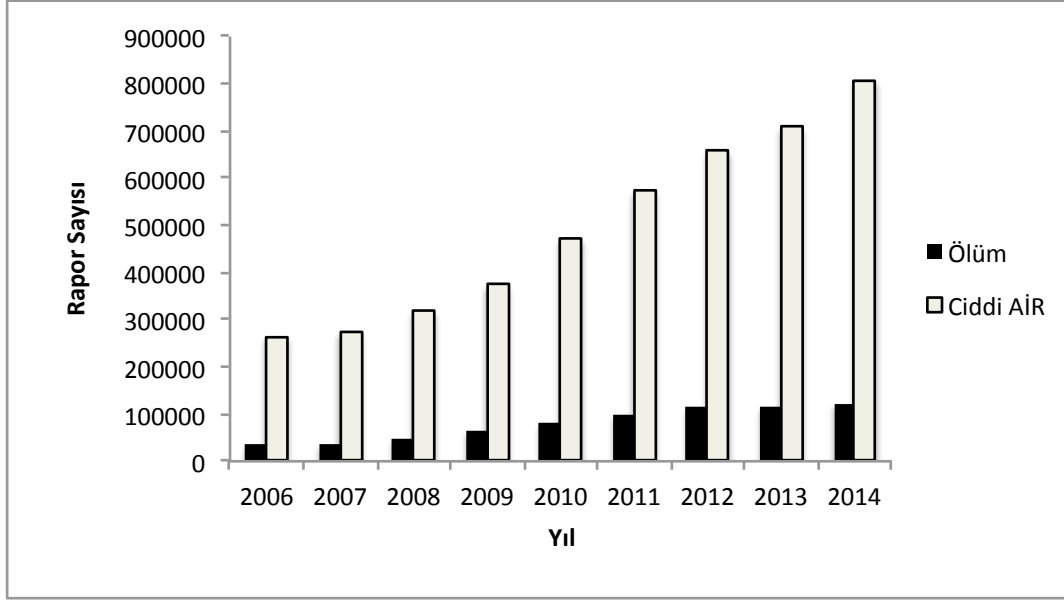
## **2.2. Farmakovijilans Sisteminin Gerekliliği**

İlaçlar piyasaya çıkmadan önce prelinik ve klinik çalışmalar yapılarak güvenlilik profilleri ortaya konmaya çalışılmaktadır. Prelinik araştırmalarda yer alan *in vitro* çalışmalar veya hayvan deneylerinde ilaç etkin maddelerine ait akut ve kronik toksisite, organ hasarı, karsinojenite, teratojenite, mutajenite dahil toksikolojik araştırmalar yapılmakla birlikte ilacın insandaki güvenliliğini tespit etmek için yetersiz kalabilmektedir (2).

İnsanlarda yapılan klinik çalışmalarda ise hasta sayısı kısıtlıdır, Faz I çalışmalar 20-50 arası gönüllü üzerinde yapılırken, Faz II çalışmalarında bu sayı 150-350, Faz IV çalışmalarında 4000'e kadar çıkmakla birlikte kısa dönem etkililik ve güvenlilik

çalışmalarını içermektedir. Bu çalışmaların çocuklar, gebeler ve yaşlılar gibi özel popülasyonları kapsamaması, birlikte kullanılan ilaçların etkileri/etkileşmelerinin değerlendirilmemesi, ilaç dozu ve kullanım süresinin belirli olması, beraberindeki hastalıkların etkilerinin incelenememesi özellikle nadir görülen ve kronik kullanımla ortaya çıkan istenmeyen ilaç reaksiyonlarının veya etkileşmelerin tespit edilmesini önlemektedir. İlaç piyasaya çıktıktan sonra ilacı kullanan hasta sayısı, beraberinde kullanılan ilaçlar, beslenme şekli, kullanılan bitkisel ürünler, ilaç dozu ve kullanım süresi çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle klinik çalışmalarda rastlanamamış istenmeyen ilaç reaksiyonları ancak ilaç piyasaya çıktıktan sonra tespit edilebilmektedir (1, 16-18).

Advers ilaç reaksiyonları, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Hasta güvenliğinin artırılması ve AİR'leri de içeren önlenebilir hasta zararlarının azaltılması ulusal ve global sağlık otoriteleri tarafından üstünde durulan önemli konulardandır (19). Yıllar içinde ilaç kullanım oranı ve ilaç çeşitliliğindeki artış sonucu AİR'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları da artmıştır. Bununla birlikte, sağlık sistemi üzerinde oluşan ekonomik yük de hızla artmaktadır (20). DSÖ advers olay raporlama sisteminin (FAERS) 2006'dan 2015 yılının ilk çeyreğine kadar olan sonuçları dikkate alınarak yapılan istatistiklerde ölüm, hastaneye yatma, yaşamı tehdit eden durumlar, sakatlık, konjenital anomali ve/veya diğer ciddi sonuçların sayısı yıllar içinde artış göstermiştir. 2006 yılında ölümlle sonuçlanan AİR içeren rapor sayısı 37.309 iken 2014 yılında bu sayı 123.927'e yükselmiştir. 2006 yılında ciddi AİR içeren rapor sayısı ise 264.227'den 807.270'e ulaşmıştır (Şekil 2.1) (21, 22) .



**Şekil 2.1.** FAERS 'e gönderilen ciddi ve ölümlü sonuçlanan rapor sayısı

İngiltere’de Pirmohamed ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada hastane başvurularının % 6,5’inin AİR’ye bağlı olduğu ve bu başvuruların % 80’inin yatarak tedavi gördüğü ifade edilmiştir (23). Girgin ve ark. (24) tarafından Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise acil servis başvuruları değerlendirilmiş ve % 26’lık bir kısmının ilaç kullanım ön bilgisi bulunduğu tespit edilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucu bu vakaların % 6’sını AİR’lerin oluşturduğu bulunmuştur. Katja ve ark.’nın 16 orijinal çalışma verisi üzerinden yaptığı meta-analiz sonuçlarına göre ise; hem ayakta hem de yatan yetişkin hastalarda, AİR’lerin yaklaşık yarısının önlenabilir olduğu gösterilmiş ve bunların sağlık harcamaları bakımından önemli bir yük olduğu doğrulanmıştır (25).

Advers ilaç reaksiyonlarına bağlı hem morbidite ve mortalite oranları, hem de hastane başvurularının ve buna bağlı olarak sağlık ekonomisi üzerinde oluşan yükün azaltılması, ancak AİR bildirimleri ve gerekli önlemlerin alınması ile yapılacak olan güvenlilik çalışmaları ile sağlanabilir. Bu bağlamda gönüllü raporlama, ilaçların piyasaya çıkmasını takiben bütün dönemleri içermesi, hasta popülasyonunda her hangi bir kısıtlama olmaksızın bütün nüfusu kapsamaya yönünden farmakovijilans sistemleri arasında en etkilisidir (26).

### **2.3. Farmakovijilans Sistemi İle İlişkili Tanımlar**

Farmakovijilans sistemi ile ilgili tanımlar “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ve İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu EK I’de sunulduğu gibi aşağıda verilmiştir (13).

#### **Advers İlaç Reaksiyonu, Advers Reaksiyon, Advers Etki**

Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan yanıttır. Yanıt terimi ilaç ve advers olay arasında nedensellik ilişkisi olduğu gösteren en azından bir olasılık olduğu anlamını taşımaktadır.

#### **Advers Olay, Advers Deneyim**

İlaç uygulanan bir hasta veya klinik çalışma gönüllüsünde meydana çıkan ve bu tedavi ile kesin bir nedensellik ilişkisi bulunmayan istenmeyen ve söz konusu tedavi ile arasında mutlak bir nedensellik ilişkisi bulunmayan tıbbi olaydır. İlacın kullanımıyla zamansal ilişkisi bulunan, tüm olumsuz veya amaçlanmamış belirti, semptom veya hastalıklar, ilaçla ilişkili olup olmadığından bağımsız olarak, advers olay olarak değerlendirilebilmektedir.

#### **Beklenmeyen AİR**

İlaca ait kısa ürün bilgileri (KÜB) ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyondur. İlacın KÜB’ünde yer alan, ancak bu ürünle oluştuğu özellikle belirtilmiş olmayan sınıfla ilgili reaksiyonları da kapsamaktadır.

#### **Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu**

Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR) tek bir hastada belirli bir zamanda bir ilaç ile ilgili olarak meydana gelen bir ya da birden fazla şüpheli advers reaksiyonun bildirimini içeren AİR raporudur. Geçerli bir rapor, kimliği tespit edilebilen en az bir raportörü, kimliği tespit edilebilen tek bir hastayı, en az bir şüpheli advers reaksiyonu ve en az bir şüpheli ilacı içermelidir.

**Birincil Kaynak**

Şüpheli bir AİR bildiren ya da reaksiyon hakkında bilgi alınan kişidir.

**Ciddi Advers İlaç Reaksiyonu**

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

**Doz Aşımı**

Onaylı ürün bilgisinde önerilen maksimum dozdan, her bir alımda ya da kümülatif olarak, daha fazlasının kullanılmasıdır.

**Ek İzlemeye Tabi İlaç**

Ek izleme statüsü bir ilaca ruhsatlandırma anında ya da ilacın ruhsat sonrasında yeni bir güvenlilik sorunu tespit edildiğinde de verilebilir. Ek izleme statüsü, farmakovijilans için öncelik teşkil eden yeni etkin madde içeren ilaçlar ve tüm biyolojik ilaçlar ruhsatlandırılırken özellikle önem taşır.

**Farmakovijilans İrtibat Noktası**

Farmakovijilans İrtibat Noktaları (FİN) çalıştıkları hastanelerde AİR raporlarını toplamak, TÜFAM'a ile iletişimin sağlamak, eğitim ve bilgilendirme toplantıları düzenlemek ile sorumlu bir eczacı veya hekimdir.

**Farmakovijilans Sistemi**

İlaçların güvenli kullanımının sağlanması amacıyla advers etkilerin izlenmesi, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgililer arası iletişim kurulması ile önlenmesi ile ilgili esas ve usulleri belirleyen sistemdir.

**İlaç Suistimali**

İlaçların kasıtlı olarak sürekli veya aralıklı olarak aşırı kullanılması ve zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik etmesi halidir.

**Kötüye Kullanım**

Ürün onaylı bilgilerine aykırı olarak bir ilacın kasten ve uygun olmayan bir şekilde kullanılmasıdır.

**Mesleki Maruziyet**

Profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeni ile ilaca maruz kalmayı ifade eder.

**Sağlık Mesleği Mensubu**

Yönetmelik ile advers reaksiyon bildirim bağlamında hekim, eczacı, diş hekimi, hemşire ve ebeler olarak belirtilmiştir.

**Sinyal**

Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere, bir veya birden fazla kaynaktan alınan, potansiyel yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren bilgiler "sinyal" olarak tanımlanır. Bir sinyal oluşması için, olayın ciddiyetine ve bildirim kalitesine göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle birden fazla rapor gerekir.

**Spontan Bildirim**

Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgilerdir.

## TÜFAM

Türkiye Farmakovijilans Merkezi; Türkiye’de farmakovijilans ile ilgili çalışmaları yürüten, AİR bildirimlerini toplayıp, değerlendiren uluslararası platformda Türkiye’yi temsil eden Merkez.

### Tüketici

Şüpheli AİR bildirilmesi bağlamında; hasta ya da bir hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişiler.

### 2.4. Advers İlaç Reaksiyonu Sınıflandırması

Advers İlaç Reaksiyonlarının sınıflandırılması bilimsel olarak 6 grupta yapılmaktadır (27, 28).

**Tip A:** İlacın normal dozlarda verilmesi ile ortaya çıkan, istenen farmakolojik etkisinin aşırı olması, ilave bir farmakolojik etki görülmesi, istenen etkinin istenenden farklı bir bölgede oluşmasıdır. Öngörülebilir nitelikte olan bu etkiler doza bağımlıdır ve genellikle mortalite oranı düşüktür. Bu tür ilaç reaksiyonlarında ilaç dozu ayarlaması ve/veya birlikte kullanılan diğer ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi gerekebilir. Digoksin toksisitesi, serotonin geri alım inhibitörleri ile serotonin sendromu örnek olarak verilebilir.

**Tip B:** Doza bağımlı olmayan, çok az doz alanlara göre yüksek doz alanlarda görülme sıklığı ve reaksiyon şiddeti genellikle değişmeyen, bazen çok ufak dozlarda da görülebilen etkilerdir. Bu etkiler daha seyrek ortaya çıkarlar ancak mortalite oranı daha yüksektir. İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili olmayan reaksiyonlardır ve genellikle öngörülemeyen etkilerdir. İmmünolojik reaksiyonlar olabildiği gibi idiyosenkrazi tipi reaksiyonlar da olabilir. Benzer ürünlerin kullanımından kaçınılması ile bu tür reaksiyonların önüne geçilebilir. Yeni piyasaya çıkan ilaçların, ortaya çıkan advers reaksiyon nedeniyle piyasadan çekilmesi genellikle bu tip reaksiyonlar nedeniyle olmaktadır. Penisilin aşırı duyarlılığı örnek olarak verilebilir.



**Tip C:** Doz ve zaman ilişkili reaksiyonlardır. Genellikle kronik kullanım sonucunda gözlenen beklenmeyen ve kümülatif doza bağlı gelişen etkilere dir. Bu tip reaksiyonların ilaçla ilişkilerinin kanıtlanabilmesi zordur ve bu nedenle pek çok istatistiksel analiz yapılmasını gerektirir. Bu nedenle C tipi reaksiyonlara “istatistiksel reaksiyonlar” adı da verilir. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla görülen nefrotoksisite bu tip reaksiyonlar için örnek olabilir.

**Tip D:** Gecikmiş tip reaksiyonlardır. Dolayısıyla ilaçla ilişkilerinin tespit edilmesi zordur. Genellikle dozla ilişkilidir ve ilaç kullanımı üzerinden belirli bir süre geçtikten sonra ortaya çıkar. Dietilstilbesterol ile vajinal adenokarsinoma gibi teratojenik etkiler, serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanımı sonucu oluşan tardif diskinezi gecikmiş tip reaksiyonlara örnek olarak verilebilir.

**Tip E:** Bu tip reaksiyonlar, ilacın kullanımının kesilmesi ile ilişkilidir. İlaç kullanımının sonlandırılmasından kısa süre sonra ortaya çıkar. İlacın yavaş ve doz ayarlaması yapılarak kesilmesi ile önüne geçilebilir. Opiyatların kullanımının ani olarak kesilmesi sonucu oluşan yoksunluk sendromu, beta blokör kullanımının bırakılması sonucu gelişen miyokardiyal iskemi örnek olarak verilebilir.

**Tip F:** Tedavinin başarısızlığı ile ilişkili ve sıklıkla karşılaşılan reaksiyonlardır. Doz ile ilişkili ya da ilaç etkileşimleri nedeniyle olabilir. Oral kontraseptiflerin spesifik enzim indükleyiciler ile kullanılması sonucu dozu ve buna bağlı olarak koruyuculuğunun azalması verilebilecek örnekler arasındadır (27, 28).

## **2.5. Advers İlaç Reaksiyonunun Tespit Edilmesi ve İlaç(lar) ile İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Advers ilaç reaksiyonunun tespit edilmesi, hastaya konulacak olan geniş kapsamlı tanının önemli bir parçasıdır. Tanı konulması gereken hastanın ilaç kullanımı söz konusu ise, AİR olasılıklar içinde mutlaka bulunmalıdır. Bu bağlamda hastaların kullandıkları ilaçlar, aldıkları uzun süreli tedaviler, bitkisel ürün kullanımı gibi bilgiler dikkate alınmalıdır. Tüm bunlar dikkate alınarak hastada ortaya çıkan etkilerin, kullanılan ilaca bağlı olup olmayacağı değerlendirilmelidir. Hastanın başka

hastalıkları ya da birden fazla ilaç kullanımı söz konusu ise ilaç ile ilişkinin kurulması daha kompleks bir hal almaktadır. Genellikle AİR'ler bir şüpheden ibarettir ve pek çoğu için sataşma bilgisi, destekleyen laboratuvar bulguları gibi bilgiler yoktur. Bu nedenle, ilaçla kesin ilişkili ya da hiç ilişkisiz olarak bir değerlendirme yapmak oldukça güç ve bir o kadar da önemlidir. Şüphelenilen bir advers ilaç reaksiyonu ile ilaç arasındaki olasılığı belirlemek üzere nedensellik değerlendirilmesi yapılması zamanla farmakovijilans için sıklıkla kullanılan rutin bir uygulama haline gelmiştir. Bu amaçla kullanılan yöntemler, Naranjo AİR olasılık skalası, Avrupa Birliği Farmakovijilans Çalışma Grubu tarafından önerilen derecelendirme sistemi, DSÖ nedensellik sınıflaması, Bayes teoremine dayanan olasılıklı nedensellik sınıflaması gibi aslında zamansal ilişki başta olmak üzere aynı temele dayanan nedensellik değerlendirme metotlarıdır (27, 29-32).

### **2.5.1. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Skalası**

Naranjo AİR Olasılık Skalası, 1981 yılında Naranjo ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş anket esaslı bir yöntemdir. Anket ve puanlama sistemine dayanması nedeniyle bilimsel çalışmalarda sıklıkla tercih edilir. Ankette yer alan soruların yanıtlarına bağlı olarak verilen puanların toplamı 9'a eşit ya da büyük ise kesin, 5-8 arasında ise olası, 1-4 arasında ise mümkün, 0 ya da daha az ise kuşku olarak değerlendirilir (33, 34). Ankette yer alan sorular ve puanlaması Tablo 2.1.'de sunulmuştur.

**Tablo 2.1.** Naranjo AİR olasılık değerlendirme skalası

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
Bu reaksiyon ile ilgili önceden bilinen <u>kesin</u> raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers reaksiyon şüpheli ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
Advers reaksiyon ilacın kesilmesi ya da spesifik antidot uygulamasıyla düzeldi mi?	+1	0	0	
İlaç tekrar uygulandığında advers ilaç reaksiyonu tekrar ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	
İlaç dışında advers reaksiyona neden olabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
Plasebo verildiğinde advers reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	
Kanda ya da başka vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonda ilaç tespit edildi mi?	+1	0	0	
Reaksiyon doz artırıldığında daha şiddetli, doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0	
Daha önce hasta aynı ya da benzer ilaç kullanımına bağlı benzer bir reaksiyon yaşadı mı?	+1	0	0	
Advers olay herhangi bir objektif bir kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
TOPLAM PUAN .....				

### 2.5.2. Avrupa Birliği Farmakovijilans Çalışma Grubu Derecelendirme Sistemi

Avrupa birliği ilaç harmonizasyonu farmakovijilans çalışma grubu tarafından önerilen advers ilaç reaksiyonu derecelendirme sistemidir. Bu sistem üç farklı sınıf içermektedir.

**A sınıfı:** Geçerli nedenler ve yeterli belgelerle mantıklı, anlaşılabilir, olası bir ilişkinin olabileceğini varsayan, ancak yüksek olasılık anlamına gelmeyen raporlardır.

**B sınıfı:** Bir nedensel ilişki olasılığını kabul etmek için yeterli bilgi bulunduran raporlardır. Eksik veya yetersiz veri ve kanıtlar ya da başka bir açıklama olasılığı nedenleriyle ilişki kesin olmayabilir. Ancak bu tür raporlarda kesin ilişki yoktur denilemez.

**O sınıfı:** Verilerin eksik olması veya çelişmesi gibi nedenlerle nedensellik değerlendirilmesinin yapılamayacağı raporlardır (18, 29, 35).

### **2.5.3. Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik Sınıflaması**

Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik sınıflaması, DSÖ-UİM Uppsala tarafından uluslar arası ilaç izleme programına dahil olan ülkeler için geliştirilmiştir. Üye tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nde de DSÖ-UMC'ye raporlama yapılmadan önce nedensellik ilişkisinin belirlenmesinde bu yöntem kullanılmaktadır. Değerlendirme kriterleri ile mantıklı bir ilişki kurulması esasına göre sınıflandırma yapılabilmektedir. Nedensellik değerlendirmesi yapılırken kullanılan kriterler Tablo 2.2'de verilmiştir (35, 36).

**Tablo 2.2.** DSÖ nedensellik kategorileri

Nedensellik terimi	Değerlendirme kriteri
Kesin (Certain)	Reaksiyon veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasında mantıklı bir zamansal ilişki vardır. Bir başka ilaç ya da hastalıkla açıklanamaz. İlacın kesilmesine farmakolojik ya da patolojik mantıklı bir yanıt vardır. Reaksiyon kesin bir farmakolojik etkidir. pozitif tekrar sataşma sonucu vardır.
Olası/Olabilir (Probable/Likely)	Reaksiyon veya laboratuvar test anormalliği ile ilaç alımı arasında makul bir zamansal ilişki vardır. Diğer ilaç ya da hastalıklarla açıklanamaz. İlacın kesilmesine klinik bakımdan makul bir yanıt vardır. Tekrar sataşmaya ait bilgi yoktur.
Mümkün (Possible)	Reaksiyon veya laboratuvar test anormalliği ile ilaç alımı arasında makul bir zamansal ilişki vardır. Diğer ilaç ya da hastalıklarla da açıklanabilir. İlacın kesilmesi hakkındaki bilgi eksik ya da net değildir.
Olasılık dışı (Unlikely)	İlaç alımı ile zamansal bağlantı ve laboratuvar bulgusu anormallikleri ile reaksiyon olasılık dışı olabilir. Kullanılan diğer ilaçlar ya da altta yatan bir hastalıkla makul şekilde açıklanabilir.
Koşullu/Sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)	Advers ilaç reaksiyonu veya laboratuvar bulgusu anormalliği Değerlendirme için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Ya da ilave veriler hala incelenmektedir.
Değerlendirilemez/Sınıflandırılmaz (Unassessable/Unclassifiable)	Raporda yer alan bilgiler yetersiz veya çelişkilidir. İlave bilgi bulunmaması ya da bilgilerin doğrulanamaması nedeniyle değerlendirilemez.

#### **2.5.4. Olasılıklı Nedensellik**

Bayes teoremine dayanan bir nedensellik değerlendirmesidir. Bayes teoremi bir ilacın bir olaya neden olma olasılığının zamansal ilişki, hastanın karakteristik ve klinik verileri gibi ek bilgilerden elde edilmesinden önce ve sonraki durumu arasındaki ilişkiyi gösterir. Bu ilişki ile bir takım karmaşık hesaplamalar ortaya konur. Bu hesaplamaları ortadan kaldırmak için BARDI adı verilen bir bilgisayar programı geliştirilmiştir ve sinyal analizi için kullanılır (32, 37).

#### **2.6. Farmakovijilans Sisteminde Paydaşlar , Uluslararası Kuruluşlar ve Ortak Terminoloji**

İlaçların güvenliliğinin izlenmesinde geniş bir paydaş yelpazesi bulunmaktadır. Farmakovijilans ile ilgili bir disiplin geliştirilmesi ve geliştirmeye devam edilmesinde, karşılaşılabilecek problemlerin çözümünde paydaşlar arasındaki sürekli işbirliği ve bağlantı büyük önem taşımaktadır. Bu paydaşlar toplum, sağlık çalışanları, sağlık yöneticilerinin artan talep ve beklentilerini öngörmek, anlamak ve ortaklaşa yanıt vermek durumundadır. Bu aşamalarda karşılaşılabilecek sorunlar, eğitim, siyasi destek, mali kaynaklar, bilimsel alt yapı ile aşılabılır.

Uluslararası platformda tüm paydaşlar ve uluslararası kuruluşlar arasında ilaçlar, hastalıklar ve advers ilaç reaksiyonlarının kodlanmasında ortak terminoloji olarak MedDRA ve WHO-DD (WHO-Drug Dictionary) kullanılmaktadır. Bu terminolojiler yapısal olarak kompleks olmakla birlikte, doğru kullanımı, tutarlı kayıt, doğru veri sunumu ve analizini sağlamaktadır.

##### **2.6.1 Paydaşlar ve Uluslararası Kuruluşlar**

###### **Dünya Sağlık Örgütü Kalite Güvence ve Güvenlilik İlaç Takımı**

Dünya Sağlık Örgütü kalite güvence ve güvenlilik ilaç takımı, ilaç güvenliliği ile ilgili konularda ülkelere destek vermek ve rehberlik etmekle sorumludur. Bu takım, DSÖ sağlık teknolojisi ve ilaçlar bölümü içinde, ilaçlar ve ilaç politikaları departmanının bir parçasıdır. Hedefi, düzenleyici politikaları ve kalite güvence

standartlarını güçlendirmek ve uygulamaya koymak suretiyle tüm ilaçların kalite, güvenilirlik ve etkililiğini sağlamaktır (8).

### **Uppsala İlaç İzleme Merkezi**

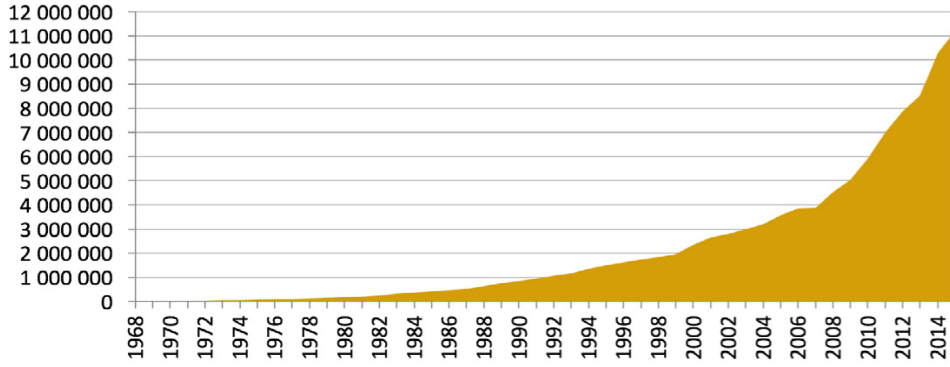
Uppsala İzleme Merkezi (UİM) 1968 yılında DSÖ örgütü tarafından başlatılan programın bir parçası olarak ilaçlara bağlı AİR'lerin izlenmesi amacıyla kurulmuş olan uluslararası servis ve bilimsel araştırmalar için çalışan bağımsız ve kar amacı olmayan bir merkezdir. UMC, tüm ulusal merkezler için standardize bir raporlama sistemi geliştirerek, ülkeler arasında kolaylaştırılmış ve hızlı iletişim ve sinyal tespitini teşvik etmektedir. Bu amaçla, uluslararası verilerin kolay bir şekilde alınması ve analiz edilmesini sağlamak üzere "Vigibase" isimli veri tabanı geliştirilmiştir. Verilerin hiyerarşik bir formda kayıt edildiği bir sistem olan bu veri tabanı olası ilaç güvenliliği risklerinin tespit edilebilmesini sağlamaktadır (38). UİM'nin ana görevlerinden bir tanesi de bu veri tabanının idaresidir. Günümüzde 125 ülke bu programa üyedir ve 28 ülke de tam üyelik için çalışmaların tamamlanması sürecindedir (Tablo 2.3). Türkiye 1987 yılında 28. üye olarak programa dahil olmuştur (3).

**Tablo 2.3.** DSÖ-UİM üye ülkeler ve üyelik yılları (39)

Üye Ülke	Üyelik Tarihi	Üye Ülke	Üyelik Tarihi	Üye Ülke	Üyelik Tarihi
ABD	1968	Umman	1995	Etiyopya	2008
Avustralya	1968	Venezuela	1995	Güney Batı Afrika	2008
Almanya	1968	Çin	1998	Kazakistan	2008
Kanada	1968	Estonya	1998	Sudan	2008
Hollanda	1968	Hindistan	1998	Sierre Leon	2008
İngiltere	1968	İran	1998	Montenegro	2009
İsveç	1968	Rusya	1998	Bosna Hersek	2009
İrlanda	1968	Federasyonu		Senegal	2009
Yeni Zelandya	1968	Zimbabve	1998	Madagaskar	2009
Danimarka	1971	Fiji	1999	Senegal	2009
Norveç	1971	Vietnam	1999	Suudi Arabistan	2009
Japonya	1972	Meksika	1999	Botsvana	2009
Polonya	1972	Makedonya	2000	Burkina Faso	2010
İsrail	1973	Kıbrıs	2000	Kamerun	2010
Finlandiya	1974	Sırbistan	2000	Irak	2010
İtalya	1975	Sri Lanka	2000	Kenya	2010
Bulgaristan	1975	Brezilya	2001	Slovenya	2010
Romanya	1976	Ermenistan	2001	Kongo Cumhuriyeti	2010
Belçika	1977	Mısır	2001	Cote d'Ivoire	
Tayland	1984	Gana	2001	Zambia	2010
İspanya	1984	Uruguay	2001	Benin	2010
Fransa	1986	Peru	2002	Mali	2011
<b>Türkiye</b>	<b>1987</b>	Ukrayna	2002	Kamboçya	2011
Yunanistan	1990	Litvanya	2002	Jamaika	2012
İzlanda	1990	Lübnan	2002	Kabo Verde	2012
Malezya	1990	Guatemala	2002	Eritre	2012
Macaristan	1990	Litvanya	2002	Nijer	2012
Endonezya	1990	Peru	2002	Angola	2012
Avusturya	1991	Lübnan	2002	Bolivya	2013
İsviçre	1991	Ukrayna	2002	Gine	2013
Kosta Rika	1991	Moldovya	2003	Ruanda	2013
Çek Cumhuriyeti	1992	Kırgızistan	2003	Liberya	2013
Fas	1992	Kolombiya	2004	Birleşik Arap Emirlikleri	2013
Hırvatistan	1992	Malta	2004	Emirlikleri	2013
Kore	1992	Nijerya	2004	Bangladeş	
Güney Afrika	1992	Mozambik	2005	Butan	2014
Singapur	1993	Bruney	2005	Moritus	2014
Slovakya	1993	Beyaz Rusya	2006	Lao Halkları	2014
Tanzanya	1993	Nepal	2006	Cumhuriyeti	2015
Portekiz	1993	Özbekistan	2006	Svaziland	
Tunus	1993	Togo	2007	Afganistan	2015
Küba	1994	Surinam	2007	Panama	2016
Arjantin	1994	Uganda	2007	Maldivler	2016
Filipinler	1995	Barbados	2008		2016
	1995	Angola	2008		

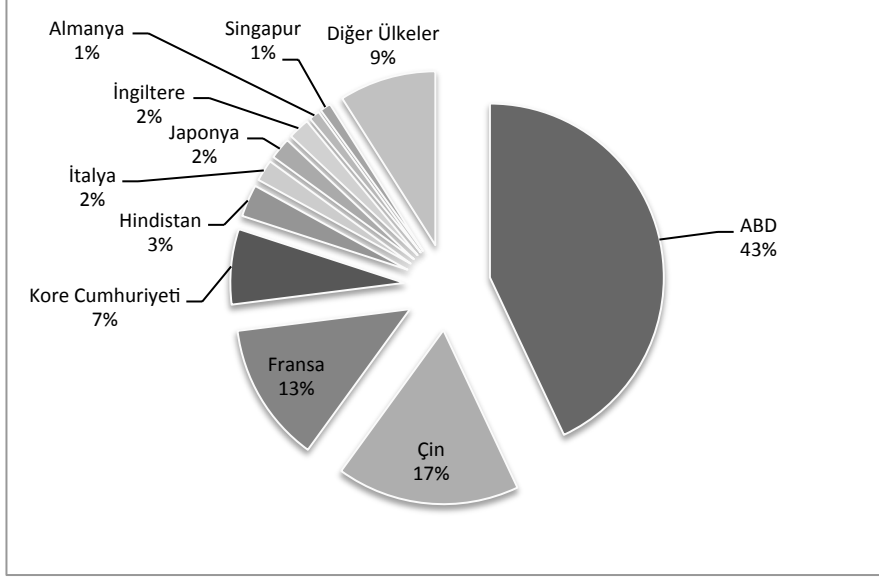


Uppsala İzleme Merkezi 2015 yıllık raporu açıklamalarına göre veri tabanında kayıtlı toplam 11.223.221 adet rapor bulunmaktadır. Şekil 2.2 de UİM'ye gönderilen raporların yıllara göre kümülatif artışı verilmiştir. 2015 yılında üye ülkelerden veri tabanına gönderilen toplam rapor sayısı 1.900.000'dur.



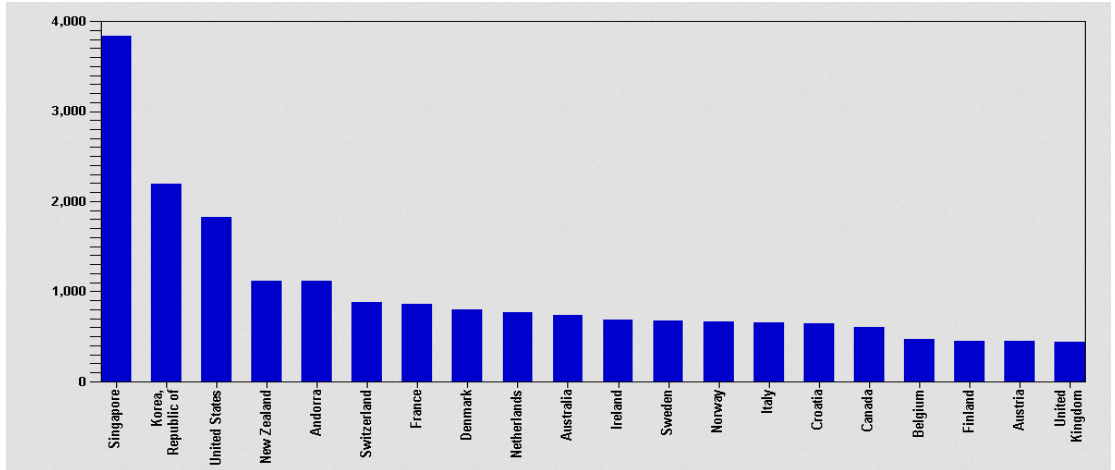
**Şekil 2.2.** DSÖ-UİM veri tabanında bulunan raporların yıllara göre kümülatif artışı

2014-2015 yıllarında merkeze gönderilen rapor sayılarının ülkelere göre analiz sonuçlarına göre % 43'lük oranla Amerika Birleşik Devletleri birinci sırada yer alırken, 2. sırada % 17 ile Çin, 3. Sırada ise % 13 lük oranla Fransa yer almaktadır. Sıralama Kore, Hindistan, İtalya, Japonya, İngiltere, Almaya, Singapur olarak devam etmektedir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu diğer tüm ülkelerden gelen rapor sayısının toplamı ise % 9'luk bir dilim oluşturmaktadır (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** DSÖ-UİM veri tabanına 2014-2015 yıllarında kaydedilen raporların ülkelere göre dağılımı

Veri tabanına kayıtlı toplam rapor sayısı, üye ülkeler tarafından yapılan raporlama sayısı açısından değerlendirildiğinde Singapur % 1'lik bir dilim oluşturmakla birlikte ülkelerin nüfusu dikkate alındığında milyon kişi başına yapılan raporlama analizi sonucunda 1. sırada yer aldığı gösterilmiştir. Aynı sıralamada 2. sırada Kore, 3. sırada ise Amerika Birleşik Devletler yer almaktadır (Şekil 2.3 ve 2.4).



**Şekil 2.4.** DSÖ-UİM veri tabanına 2010-2015 yılları arasında bir milyon kişi başına yapılan raporlama

### **Ulusal Farmakovijilans Merkezleri**

Ulusal merkezler, ilacın piyasaya çıktıktan sonra izlenmesi, ulusal AİR'lerin toplanması, analizi, yeni güvenlik uyarıları ile ilgili olarak sağlık çalışanlarını bilgilendirilmesi, gerekli karar ve tedbirlerin alınması amacıyla kurulmuştur. İlaçlar hakkında ortaya çıkan yeni güvenlik bilgilerinin dünyaya hızlı yayılımı için Ulusal Merkezler arasında ve ulusal düzenleyici otoriteler arasında rutin ve hızlı iletişim ihtiyacı duyulmaktadır. Dünyanın değişik bölgelerindeki birçok düzenleyici otorite, ilaçlarla ilgili elde edilen güvenlik verileri ve önlem olarak alınan düzenleyici kararları tartışmak için birbirleriyle yakın ilişki kurmaktadır. Bu şekilde uluslararası bilgi paylaşımı mümkün olmaktadır (8).

### **Uluslararası Uyum Konseyi**

Uluslararası Uyum Konseyi (ICH), ilaç üreticilerinin yeni ilaç geliştirmesi sırasında, bir ülkede geliştirilen bir ilacın sisteme dahil diğer ülkelerde ruhsatlandırılması için gerekli prosedür ve testlerin tekrarlanmasını önleyerek, gerekli teknik talimatların yorumlanmasında ve uygulanmasında uyum sağlayarak, etkili ve güvenli ilaç geliştirme sürecinin kısaltılması, ilaç ruhsatlandırma sürecindeki regülasyonların harmonizasyonunu ile ilaç ruhsatlandırma sürecinin hızlandırılması amacıyla 1990 yılında kurulmuş olan, idari otorilerin ve ilaç endüstrisinden üyelerin yer aldığı bir yapılandırma. Avrupa Birliği, Avrupa İlaç Sanayi ve Birlikleri Federasyonu, Japon Sağlık Çalışma ve Esenlik Bakanlığı, Japon İlaç İmalcileri Birliği, ABD Besin ve İlaç İdaresi, Amerika ilaç Araştırma ve İmalcileri Birliği, Kanada İlaç Düzenleme Dairesi, İsviçre Terapötik Ürünler Ajansı, Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası İlaç İmalcileri ve Birlikleri Federasyonu bu yapılandırmanın içinde yer almaktadır.

İlaç ruhsatlandırma sürecindeki basamaklarda sağlanan uyum hem düzenleyici makamlara hem de ilaç endüstrisine kamu sağlığının korunmasını da içeren birçok avantaj sunmaktadır. İnsanlarda yapılan klinik araştırmaların tekrarını önleme, güvenilirlik ve etkililikten ödün vermeden hayvan testlerinin kullanımını en

aza indirgeme; ilaç geliştirme sürelerinin ve kaynaklarının azaltılması , yeni bir ilacın pazarlama sonrası dönemine hazırlık amacıyla endüstriye ve düzenleyici makamlara farmakovijilans aktivitelerinin ileriye dönük planlanması için kılavuzlar sunulması ile güvenliliğinin sağlanması bu yararlar arasında bulunmaktadır (40).

### **Uluslar Arası Tıp Örgütleri Konseyi**

Uluslar Arası Tıp Örgütleri Konseyi (CIOMS), biyomedikal bilimlerde uluslararası aktivitelerin teşvik edilmesi ve geliştirilmesi, uluslararası tıp topluluğun bilimsel ilgisinin canlı tutulması, DSÖ ve UNESCO ile ilişkilerin devamlılığını sağlamak amacıyla 1949 yılında DSÖ ve UNESCO tarafından kurulan, sivil, ticari olmayan bir organizasyondur. 10 farklı çalışma grubu ile çalışmalar sürdürülmektedir. Farklı grupların çalışmaları arasında risk minimizasyonu, pazarlama sonrası dönemde ilaçların güvenliliği, sinyal tespiti konuları vardır ve bu konularda kılavuzlar hazırlanmaktadır. CIOMS çalışma grupları Tablo 2.4’de verilmiştir (41, 42).

**Tablo 2.4.** CIOMS çalışma grupları ve çalışma alanları (42)

<p><b>CIOMS I. Uluslararası Advers Etki Raporlama Çalışma Grubu:</b> 1990 yılında kurulmuştur. “CIOMS-I raporlama formu” oluşturulması ile ciddi ve beklenmeyen advers etkileri ile ilgili bireysel olguların uluslararası düzeyde standartlaştırılmış olarak raporlanması sağlanmıştır. Uluslararası platformda AIR raporlarının standart olarak sunulmasında CIOMS-I tarafından hazırlanan form kullanılmaktadır (Şekil 2.5).</p>
<p><b>CIOMS-II. Uluslararası Periyodik Güvenlilik Güncelleme Özet Raporlama Grubu:</b> Periyodik ilaç güvenliliği güncellemelerin’de format, içerik ve zamanlama şemalarının harmonizasyonu ile ilgilenir.</p>
<p><b>CIOMS III.</b> 1999 yılında kurulmuştur, pazarlanacak bir ilaç hakkında temel güvenlilik belgelerini kapsayan “Firma Çekirdek Güvenlilik Bilgisi”ne girecek verileri ve buna pazarlama-sonrası elde edilen güvenlilik verilerinin eklenmesinin standardizasyonu ile ilgilenir.</p>
<p><b>CIOMS IV.</b> 1998 yılında kurulmuş olup, risk/yarar dengesi ve sinyal değerlendirme işleminin nasıl yapılması gerektiğinin tanımlanması ile ilgilenir.</p>
<p><b>CIOMS V.</b> Pazarlama sonrası süreçte ilaçların güvenliliği ile ilgili konularda karar verme sürecindeki önemli öğeleri bir araya getirir.</p>
<p><b>CIOMS VI.</b> 2001 yılında kurulmuş olup, klinik çalışmalardan elde edilen ilaç güvenlilik raporlarının araştırılması ve değerlendirilmesi ile ilgilenir.</p>
<p><b>CIOMS VII.</b> Yeni ilaçların geliştirilme aşamasında ilaç idari otoritelerini ilgilendiren periyodik güvenlilik güncelleme raporlarının içerik ve format olarak düzenlenmesi ile ilgilenir.</p>
<p><b>CIOMS VIII.</b> 2006 yılında kurulmuş olup, bu çalışma grubu Farmakovijilans veri tabanını kullanarak sinyal tespitindeki kantitatif metotların belirlenmesi ve geliştirilmesi ile ilgili konular hakkında uzlaşma raporu sunar.</p>
<p><b>CIOMS IX.</b> 2010 yılında kurulmuştur ve temel amacı, global halk sağlığını korumak ve hasta ile hekim etkileşimini olumlu şekilde etkilemek üzere risk yönetimi araçları ve kavramları ile ilgili kuralları uygun hale getirmektir.</p>
<p><b>CIOMS X.</b> Biyo-farmasötik ürünlerin yasal süreci içinde klinik güvenlik verileri için meta-analiz çalışmalarının etkin hale getirilmesi üzerinde çalışmaktadır.</p>

CIOMS FORM											
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											
I. REACTION INFORMATION											
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION  <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING	
		Day	Month	Year	Years		Day	Month	Year		
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)											
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION											
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)										20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA	
15. DAILY DOSE(S)					16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION			21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA			
17. INDICATION(S) FOR USE											
18. THERAPY DATES (from/to)					19. THERAPY DURATION						
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY											
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)											
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)											
IV. MANUFACTURER INFORMATION											
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER											
					24b. MFR CONTROL NO.						
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER					24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL						
DATE OF THIS REPORT					25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP						

Şekil 2.5. Şüpheli Advers Reaksiyon Bildirim Formu (CIOMS Form I) (43)

## **Eudravigilance**

Avrupa Birliği tarafından finanse edilen Avrupa Ekonomik Alanında bulunan ülkelerin kullanmakta olduğu veri tabanı ve işlem ağıdır. Üye ülkelerin idari makamları ve ilaç firmalarından gelen advers reaksiyonlar bu merkeze ait bilgi bankasında toplanır. Merkeze gelen güvenlilik raporlarının bilimsel açıdan değerlendirilmesi sağlanır ve ilaç firmaları bu değerlendirmelere ulaşabilir. Çalışmalarını Pazarlama sonrası Modülü ve Klinik Deneme Modülü olarak iki farklı organizasyon ile yürütmektedir (44, 45).

## **Gıda İlaç Ajansı Advers Olay Raporlama Sistemi**

Gıda İlaç Ajansı Advers Olay Raporlama Sistemi (The FDA Advers Event Reporting System- FAERS), Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından, ruhsatlı tüm ilaç ve terapötik biyolojik ürünlerin pazarlama sonrası güvenlilik gözetim programını desteklemek için oluşturulmuş bir bilgi bankasıdır. FDA, pazarlanan ilaçlarla oluşabilecek tıbbi hataları ve yeni advers etkileri denetlemek için bu veri tabanını kullanmaktadır (46).

## **Uluslararası Farmakovijilans Derneği**

Uluslararası Farmakovijilans Derneği (International Society of Pharmacovigilance-ISOP), ilaçların güvenli ve uygun kullanımını sağlamak amacıyla farmakovijilansın gelişimine katkıda bulunmak üzere kurulmuş olan gayri ticari bilimsel uluslararası bir organizasyon olup, Türkiye'nin de içinde olduğu 61 üyesi bulunmaktadır (8).

### **2.6.2. Ortak Terminoloji, İçin Kullanılan Sözlük ve Sınıflandırmalar**

#### **MedDRA: Düzenleyici Aktiviteler İçin Tıbbi Sözlük**

Tıbbi teşhis, bulgu ve belirtiler, advers reaksiyon, terapötik endikasyon, laboratuvar bulguları, radyolojik ve diğer araştırmalar, ameliyat ve tıbbi yöntemler, sosyal durumları içeren advers reaksiyon raporlamasında hem pazarlama öncesi ve

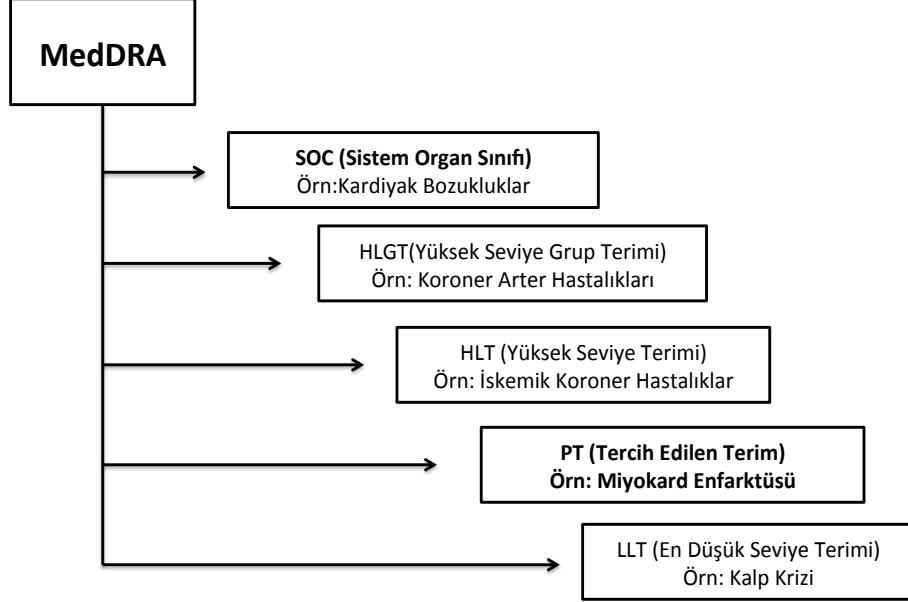
sonrasında, hem de klinik çalışma verilerinin kodlanmasında kullanılan medikal sözlüktür. Kapsamında toplam 27 adet Sistem-Organ Sınıfı bulunmaktadır. Bu sınıfların listesi Tablo 2.5’ de verilmiştir (47).

**Tablo 2.5.** MedDRA Sistem-Organ Sınıfları listesi

• Enfeksiyon ve Enfestasyonlar	• Hepatobiliyer Hastalıklar
• Neoplazmalar (Kist ve Polipler Dahil Benign, Malign)	• Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları
• Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	• Kas-İskelet Sistemi Ve Bağ Dokusu Hastalıkları
• İmmün Sistem Hastalıkları	• Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları
• Endokrin Hastalıkları	• Gebelik, Puerperiyum ve Perinatal Hastalıkları
• Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	• Üreme Sistemi ve Göğüs Hastalıkları
• Psikiyatrik Hastalıklar	• Konjenital, Kalıtsal ve Genetik Hastalıklar
• Sinir Sistemi Hastalıkları	• Genel Bozukluklar Ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar
• Göz Hastalıkları	• Araştırmalar
• Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	• Yaralanma, Zehirlenme ve Uygulama komplikasyonları
• Kardiyak Hastalıklar	• Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler
• Vasküler Bozukluklar	• Sosyal Koşullar
• Solunum Sistemi ve Mediastinal Hastalıklar	• Ürün İle İlgili Sorunlar
• Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	

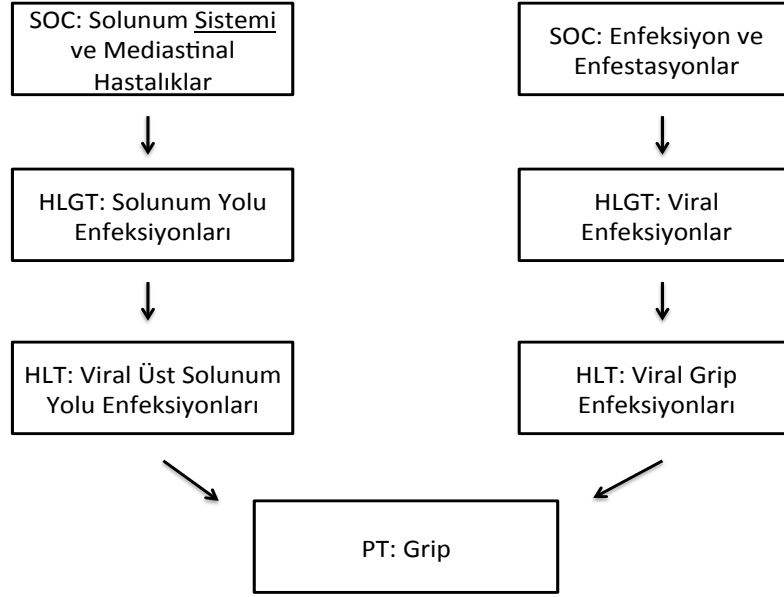


MedDRA'nın hiyerarşik yapısı, kodlama için kullanılan spesifik terimleri daha geniş medikal kategorilere toplayan gruplama terimlerini [Yüksek Düzeyli Terimler (HLT) ve Üst Düzey Grup Terimleri (HLGT'ler)] sağlayarak veri alımı kolaylaştırır (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** MedDRA hiyerarşisi (48)

MedDRA çok eksenli bir yapıya sahiptir. Bu yapı, tercih edilen bir terimin (PT) birden fazla Sistem-Organ Sınıfında (SOC) mevcut olabileceği anlamına gelir. Bu, terimlerin farklı, fakat tıbben uygun yollarla gruplandırılmasını sağlar (ör., Etiyoloji veya organ sistemi). Her PT'ye bir birincil SOC atanır; bu PT için diğer tüm SOC atamaları "ikincil" olarak adlandırılır (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7.** MedDRA çoklu-eksenlilik (48)

### **Dünya Sağlık Örgütü İlaç Sözlüğü (WHO-DD)**

İlaç firmaları, klinik araştırma organizasyonları ve yasal otoriteler tarafından kullanılan, ilaç isimleri, etkin maddeleri, terapötik kullanım bilgilerini içeren medikal sözlüktür (49). Günümüzde yerini MedDRA'ya bırakmıştır.

### **Uluslararası Hastalık Sınıflandırması**

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10), DSÖ tarafından hazırlanmış hastalıkları sınıflandırmak amacıyla kullanılan kodlama sistemidir (50).

### **Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflama Sistemi**

Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflama (Anatomical Therapeutic Chemical Classification-ATC) DSÖ tarafından ilaçların terapötik ve kimyasal özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılması için önerilen bir sınıflama sistemidir. Bu sınıflama sisteminde etkin maddeler, etki ettikleri organ veya sisteme, bunların terapötik, farmakolojik ve kimyasal özelliklerine göre farklı gruplara ayrılır. 14 anatomik grup vardır ve her biri ayrı bir harf ile ifade edilir (Tablo 2.6). İlaçlar beş farklı seviyede gruplandırılır, örnek gruplandırma Tablo 2.7'de verilmiştir (51).

**Tablo 2.6.** ATC anatomik gruplar

<b>ATC Anatomik Grupları</b>
<b>A</b> Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları
<b>B</b> Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları
<b>C</b> Kardiyovasküler Sistem İlaçları
<b>D</b> Dermatolojik İlaçlar
<b>G</b> Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları
<b>H</b> Sistemik Hormonal Preparatlar
<b>I</b> Sistemik Kullanılan Antiinfektifler
<b>L</b> Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar
<b>M</b> Kas-İskelet Sistemi İlaçları
<b>N</b> Sinir Sistemi İlaçları
<b>P</b> Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler Ve Repellantlar
<b>R</b> Solunum Sistemi İlaçları
<b>S</b> Duyusal Organ İlaçları
<b>V</b> Diğer

**Tablo 2.7.** ATC seviyeleri ve örnekler

<b>ATC Sınıflaması</b>	<b>Örnek</b>
1. Seviye; Ana anatomik grup	A; Sindirim sistemi ve metabolizma
2. Seviye; Ana terapötik grup	A10; Diyabet ilaçları
3. Seviye; Farmakolojik/terapötik alt grup	A10B; Kan şekerini düşüren ilaçlar
4. Seviye; Kimyasal/farmakolojik/terapötik alt grup	A10BB; Sülfonamidler
5. Seviye; Kimyasal Madde	A10BB01; Glibenklamid

## 2.7. Dünyada Mevcut Sisteme Genel Bakış

### 2.7.1. Amerika Birleşik Devletleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde AİR bildirimini sağlık profesyonelleri, hastalar ve tüketiciler tarafından gönüllülük esası ile yürütmektedir. FDA ilaçlara bağlı olarak

potansiyel risk ile ilgili yeni güvenlik sinyallerini belirlerken bu spontan (gönüllü) bildirimler, yayınlanmış vaka raporları, gözlemsel çalışmalar, ilaç piyasaya çıktıktan sonra yapılan klinik çalışmalar ve diğer sağlık otoritelerinin verilerinden yararlanır.

Amerika'da spontan AİR bildirimleri FDA'ya doğrudan yapılabildiği gibi ruhsat sahibi firmalar aracılığıyla da yapılmaktadır. Kanun ve yönetmelikler ruhsat sahibi firmaların kendilerine ulaşan AİR'leri FDA'ya bildirmelerini gerektirir. Raporlanan AİR ve endikasyonları kodlamak üzere ICH tarafından geliştirilmiş olan MedDRA kullanılmaktadır. Doğrudan AİR bildirimleri Med-Watch adı verilen güvenlik bilgi ve AİR bildirim sistemi üzerinden yapılmaktadır. Med-Watch tüketiciler, hastalar ve sağlık profesyonelleri için çeşitli raporlama seçenekleri sunmaktadır. Ayrıca Med-Watch web sitesi FDA tarafından tebliğ edilen yeni güvenilirlik bilgilerini de içerir (52).

### **2.7.2. Afrika**

Farmakovijilans, Afrika ülkeleri için yeni ve gelişmekte olan bir kavramdır. Afrika'da bulunan 33 ülkenin ulusal farmakovijilans merkezi DSÖ-UİM'ne üyedir. Bunlardan 17 tanesi son 5 yıl içinde üye olmuştur. Afrika ülkelerinden gelen bildirim sayısı, bu ülkelerde özellikle malarya, tüberküloz ve HIV/AIDS gibi hastalıkların yaygın olduğu düşünüldüğünde ve tedavilerinde kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde oldukça azdır. Pek çok ülkede ruhsat sahibinin kendisine gelen AİR'leri ulusal merkezlere göndermesini zorunlu kılacak yasal düzenlemeler bulunmamaktadır (53).

### **2.7.3. Avustralya**

Avustralya'da raporlama sistemi ilk olarak 1964 yılında sadece doktorların bildirimleri ile çalışmaya başlamıştır. DSÖ'nün uluslararası ilaç izleme işbirliği pilot programına katılan ilk 10 ülkeden 1 tanesidir ve o tarihten beri Uppsala İzleme Merkezine üyedir. Farmakovijilans, Avustralya da esas olarak sağlık profesyonelleri tarafından yapılan AİR bildirimleri ve ilaç firmaları tarafından zorunlu yapılan bildirimler ile sürdürülmektedir. 1971 yılında mavi kart uygulaması başlamış ve zamanla raporlama seçenekleri faks, e-posta ve online olarak genişletilmiştir.

Hastalardan AİR bildirim kabul edilmeye başlanmasının üzerinden 20 yıldan uzun süre geçmiştir. Tüketiciler telefon ile bildirim yapabilmektedir (54).

#### **2.7.4. Avrupa**

Avrupa’da modern yasal düzenlemeler, gebelikte talidomid kullanımına bağlı fokomeli vakalarının ortaya çıkması ile başlamıştır. Avrupa Birliği üye ülkeler için farmakovijilans sistemi ile ilgili yasal gereklilikler tüzüğü “(EC) No 726/2004, Direktifte belirtilen 2001/83 / EC sayılı Komisyon Yönetmeliği (AB) No 520/2012” ile belirlenmiştir. Bu direktifle birlikte Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ile Avrupa Birliği üye ülkelerin yasal otoriteleri farmakovijilans çalışmalarını koordineli olarak yürütmeye başlamıştır. Burada EMA’nın rolü, koordinasyonu sağlamak ve Avrupa Birliği mevzuatında belirtildiği şekilde özel sistemler, hizmetler ve süreçler işletmek, ilacın tüm yaşam döngüsü boyunca güvenliliğini takip etmek ve sağlık profesyonelleri ve halka bilgi sağlamaktır (55) .

#### **2.7.5. Asya**

Japonya’da doğrudan raporlama 1967 yılında başlamış 1990 yılına kadar az olan rapor sayısı 1980 yılında yapılan yasal düzenlemeler sonucunda ilaç firmalarının da bildirim yapmaya başlamasıyla giderek ve hızlı bir şekilde artmıştır. 2011 yılında yapılan bir pilot çalışma ile doğrudan hastadan AİR bildirimleri internet üzerinden kabul edilmeye başlamış ve 2012 yılından itibaren yasal düzenlemelerde yer almıştır (56).

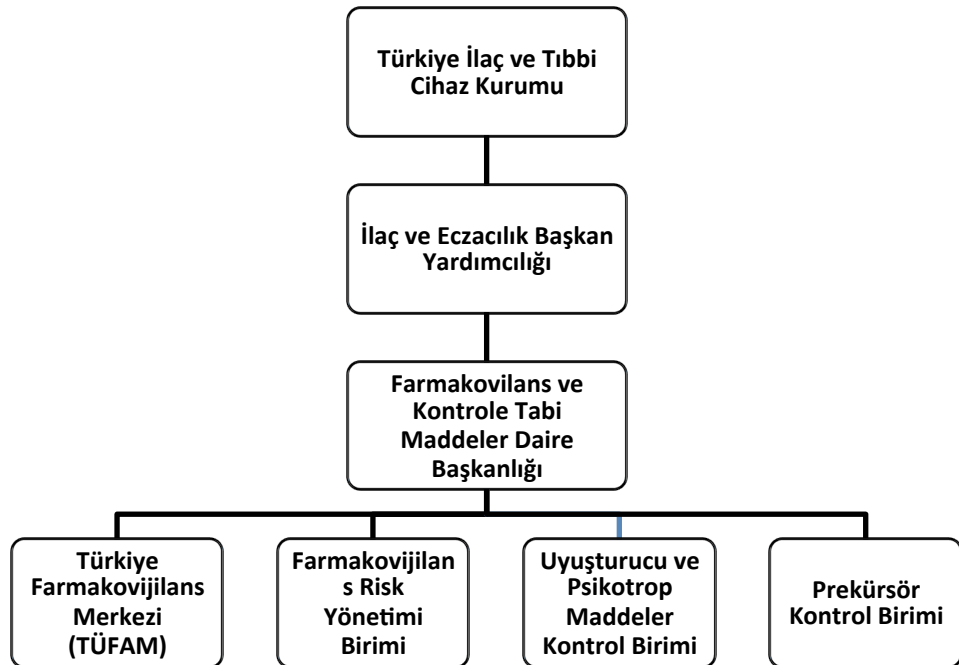
Asya’da yer alan diğer bir ülke olan Çin ise 1998 yılında DSÖ Uppsala İzleme Merkezine üye olmuştur. AİR raporlamada 2000 yılından itibaren büyük bir gelişim göstermiştir. 2011 yılına kadar olan süreçte bir ulusal ilaç izleme merkezi, 34 bölge ilaç izleme kurumu ve 333 lokal izleme merkezi faaliyete geçmiştir. Çin’de kullanımı yaygın olan geleneksel ilaç enjeksiyonlarına yönelik olarak risk değerlendirmesi ve kalite kontrol çalışmaları yürütülmektedir. Yasal olarak ruhsat sahibi ve sağlık profesyonelleri AİR’leri takip etmek ve bildirmekle yükümlüdür. Tüketiciler

tarafından ise telefon, faks ya da online olarak AİR bildirim yapılabilmektedir (57, 58).

Hindistan'da farmakovijilans çalışmaları 2010 yılında Merkezi İlaç Standart Kontrol Organizasyonu tarafından başlatılmıştır. Sağlık, Aile Esenlik Bakanlığı'na bağlı olarak Yeni Delhi de Ulusal Koordinasyon Merkezi kurulmuş olup, 2011 yılından bu yana Hindistan Farmakope Komisyonuna bağlı olarak çalışmalarını sürdürmektedir. Ulusal Koordinasyon Merkezine bağlı olarak çalışan 150'ye yakın Bölgesel Farmakovijilans Merkezi bulunmaktadır. Hem sağlık çalışanlarından hem de tüketiciden gelen raporlar kabul edilmektedir. DSÖ-UİM'ye 1998 yılında üye olmuştur (4, 59).

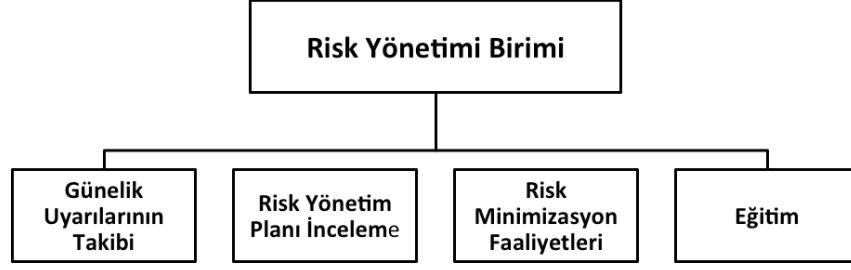
## 2.8. Türkiye'de Mevcut Sistem

Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tabii Maddeler Daire Başkanlığı bünyesinde TÜFAM ve Risk Yönetimi Birimi tarafından ulusal farmakovijilans çalışmaları yürütülmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Organizasyon şeması

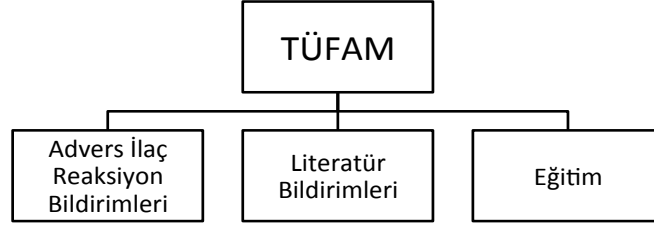
### 2.8.1. Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi



**Şekil 2.9.** Risk yönetimi birimi çalışma sistemi

Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi, FDA, EMA, İngiltere Sağlık Otoritesi (MHRA), Fransız Ulusal Sağlık Otoritesi (ANSM), Kanada Sağlık Otoritesi gibi başlıca sağlık otoriteleri tarafından yayınlanan güvenlik uyarılarının takip ederek dünyada alınan karar ve önlemler hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar. Gerekli görülen durumlarda ülkemiz de ilgili çalışmaları yürütür. Riskin tespit edilmesinden sonra yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması sonucu ilacın piyasadan geri çekilmesi/ ilacın ruhsatının askıya alınması/ ilacın ruhsatının iptal edilmesi/ ilacın ruhsatlandırılmasının durdurulması, sağlık mesleği mensubu mektubu dağıtılması, hastalara yönelik eğitim/uyarı materyallerinin dağıtımı, kısa ürün bilgisi (KÜB)/kullanma talimatı (KT)'nin güvenlilik uyarıları doğrultusunda güncellenmesi, ilaç güvenlik izlem formları/hasta onam formlarının oluşturulması, kısıtlı reçete uygulaması, reçete sayısı ve geçerliliğinin korunması, ürünlerin dış ambalajlarına uyarı metinlerinin ilave edilmesi gibi riski en aza indirmek üzere gerekli çalışmaları yürütür. Ayrıca, TÜFAM ile birlikte düzenlenen farmakovijilans eğitimlerinden sorumludur (11) (Şekil 2.9).

## 2.8.2. Türkiye Farmakovijilans Merkezi



**Şekil 2.10.** TÜFAM çalışmaları

Türkiye Farmakovijilans Merkezi ise ulusal AİR'lerin ve AİR içeren literatürlerin izlenmesi ve Merkez'e yapılan AİR bildirimlerinin toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi ve DSÖ-UİM veri tabanına raporlanmasından sorumludur. Risk Yönetimi ile birlikte yapılan farmakovijilans eğitimlerini yürütmektedir. TÜFAM'ın çalışma sistemi bölüm 2.9.4'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

## 2.9. Türkiyede Mevcut Sistemin İşleyişi

### 2.9.1. Advers İlaç Reaksiyonu Raporları

Ruhsatlandırma sonrası dönemde iki güvenlilik rapor tipi mevcuttur: Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan raporlar ve talepte bulunulan kaynaklardan alınan raporlar. Talepte bulunulmayan kaynaklardan alınan raporlar spontan raporları ve literatür raporlarıdır. Ayrıca, basın ya da diğer medya organları ile dijital ortamlardan edinilen bilgiler de asgari kriterleri sağladığı takdirde spontan rapor olarak değerlendirilir. Klinik çalışmalar, girişimsel olmayan çalışmalar, şahsi tedavi amacıyla kullanım, insani amaçlı ilaca erken erişim programı veya organize veri toplama sistemlerinden alınan şüpheli advers reaksiyon raporları talepte bulunulan kaynaklardan elde edilen raporlardır ve spontan rapor olarak kabul edilmez.

Tek bir hastada belirli bir zamanda bir ilaç ile ilgili olarak meydana gelen bir ya da birden fazla şüpheli advers reaksiyonun bildirimini içeren AİR raporu BOGR olarak tanımlanır ve şüpheli bir AİR bildirimini geçerli bir BOGR olarak kabul

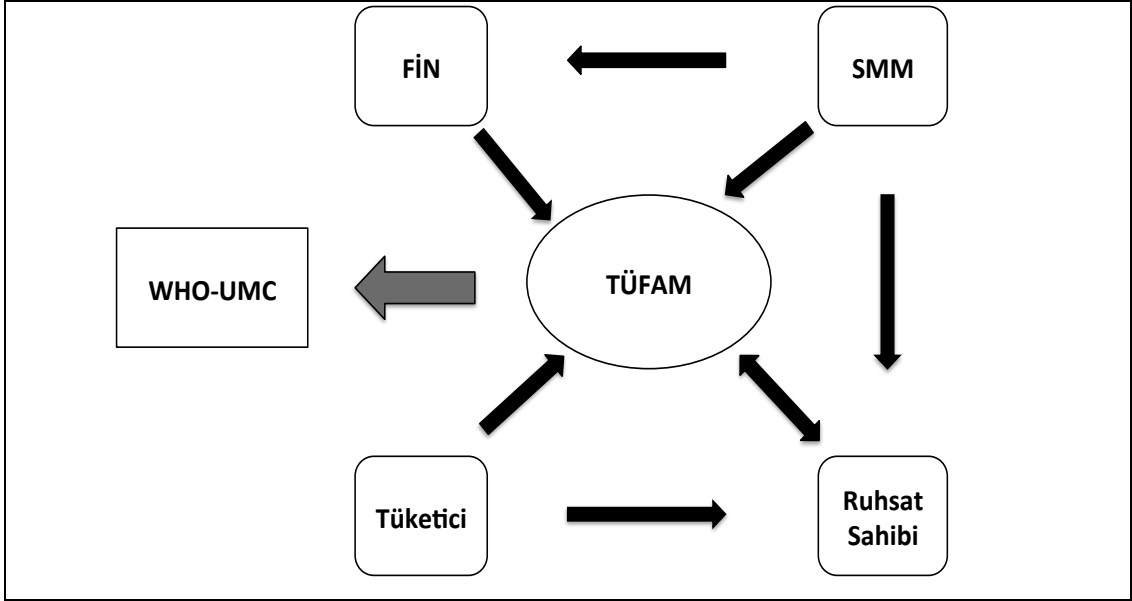


edilebilmesi için minimum bilgiler “asgari raporlanabilirlik kriterleri” olarak ifade edilmektedir. Bu kriterler;

- Meslek, ismi, adının-soyadının baş harfleri ya da adresi ile tanımlanabilen kimliği tespit edilebilir bir raportör (birincil kaynak),
- Adının-soyadının baş harfleri, dosya numarası, doğum tarihi, yaşı, yaş grubu ya da adresi ile tanımlanabilen bir hasta,
- Bir ya da daha fazla şüpheli madde/ilaç,
- Bir ya da daha fazla şüpheli advers reaksiyondur.

Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne sağlık mesleği mensubu (SMM), tüketici ya da ruhsat sahibi tarafından AİR bildirim yapılmaktadır. SMM doğrudan TÜFAM'a bildirim yapabileceği gibi hastanede görev yapan Farmakovijilans İrtibat Noktası (FİN) aracılığı ile yapabilir. FİN sağlık kuruluşu tarafından görevlendirilen, farmakovijilans verilerini toplamak ve TÜFAM'a iletmekle sorumlu eczacı veya hekimdir. Yönetmeliğe göre ruhsat sahibi kendisine ulaşan tüm şüpheli AİR'leri kayıt altına almak ve ciddi AİR'leri 15 gün içinde TÜFAM'a bildirmekle yükümlüdür. TÜFAM'a doğrudan gelen AİR arasında ciddi olanlar ruhsat sahibine TÜFAM tarafından bildirilir. AİR akışı Şekil 2.11' de verilmiştir.

TÜFAM'a yapılan bildirimlerde, hastaya ve raportöre ait bilgiler gizli tutulur ve bu kişilerin izni alınmaksızın kimse ile paylaşılmaz (13).



Şekil 2.11. AİR rapor akışı

### 2.9.2. TÜFAM'a bildirilmesi gereken AİR'ler

- **Ciddi advers etkiler:** Bir ilacın ne kadar süredir piyasada olduğuna bakılmaksızın **ciddi** olarak değerlendirilen tüm **AİR'ler bildirilmelidir.**
- **Çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelen advers reaksiyonlar:** İlaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri çocuklar, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca, yaşlılarda altta yatan hastalıklar ve bunlara bağlı olarak kullanılan ilaç sayısının fazla olması AİR gelişimine daha yatkın ve gelişen advers reaksiyonlara karşı daha hassas olabilmeleri nedeniyle özellikle bu AİR'lerin bildirimleri önemlidir.
- **Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan advers reaksiyonlar:** Fetüs ya da çocukta meydana gelen konjenital anomaliler ya da büyüme geriliği ile ilgili raporların, fetüsün ölümü ya da spontan abortus raporlarının ve yenidoğanda meydana gelen ve ciddi şekilde sınıflandırılan şüpheli advers reaksiyonlar ile ilgili raporların bildirimini büyük önem taşımaktadır.

- **Etkisizlik bildirimleri:** Özellikle hayati tehlike taşıyan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılar ve kontraseptiflerde meydana gelen etkisizlik olaylarının bildirimini gerektirmektedir.
- **Gecikmiş ilaç etkileri:** İlaça maruziyetten aylar, bazen yıllar sonra ortaya çıkabilecek (kanser gibi) advers reaksiyonlardır. Bu tür advers reaksiyonların geç ortaya çıkması nedeniyle ilaçla ilişkisinin tespit edilebilmeleri güçtür. Böyle bir ilişkiden şüphelenilmesi halinde bildirim yapılması önem taşımaktadır
- **Biyolojik ilaçlar ve aşılar:** Biyolojik ilaçlar ve aşılarla ilgili bildirimlerde ilacın seri numarasının belirtilmesi önemlidir.
- **Bitkisel ürünler:** TİTCK tarafından ruhsat verilmiş “Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler” ve bunların dışında pek çok bitkisel ürün bulunmaktadır. Bu ürünler ile ilgili advers reaksiyonların bildirilmesi, bu ürünlerin güvenliliğinin tespit edilebilmesi için önemlidir.
- **Ek izlemeye tabi (ters siyah üçgen ▼ amblemi taşıyan) ilaçlar:** “Ek İzlemeye Tabi İlaçlar Listesi” TİTCK’ın internet listesinde duyurulmakta ve düzenli aralıklarla güncellenmektedir. Bu ilaçlar ile ilgili tüm şüpheli advers reaksiyonlar bildirilmelidir.
- **Doz aşımı:** Ciddi advers reaksiyonlara yol açan doz aşımı durumları, hastanın kendi ilacı dışında bir ilaç kullanması durumunda dahi bildirilmelidir.
- **Endikasyon dışı ilaç kullanımı:** Endikasyon dışı kullanım durumunda ortaya çıkan advers etkilerin bildirimini de istenmektedir.
- **İlaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet:** İlaç kullanım hatası ya da mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkan AİR’lerin bildirilmesi beklenmektedir.
- **İlaç suistimali ve kötüye kullanımı:** İlaçların suistimal edildiği ya da kötüye kullanıldığı durumların tespit edilmesi durumunda bildirim yapılması önemlidir (60).

AİR ile ilaç arasında kesin bir ilişki olma şartı aranmaksızın, şüphe edilmesi TÜFAM'a bildirim yapılması için yeterlidir.

### **2.9.3. Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne AİR Bildirimi Yapılırken İzlenecek Yollar**

Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne sağlık profesyonelleri ve ruhsat sahibi tarafından bildirim yapılırken TÜFAM Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Formu kullanılır. Hastalar bu formu kullanabildiği gibi, tüketiciler için ayrıca hazırlanmış olan bildirim formununun da kullanabilmektedir (Şekil 2.12, Şekil 2.13).



**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
B. ADVERS REAKSİYONLAR (LER)								
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız				Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	Sonuç		Gün   Ay   Yıl
						<input type="checkbox"/> İyileşti/Düzelde <input type="checkbox"/> İyileşiyor/Düzeliyor <input type="checkbox"/> Sekel Bırakarak İyileşti /Düzelde <input type="checkbox"/> Devam Ediyor <input type="checkbox"/> Ölümle sonuçlandı <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Diğer _____		<input type="checkbox"/> Hayatı Tehdit Edici <input type="checkbox"/> Hastaneye Yatışa Sebep Olma ve/veya Yatış Süresini Uzatma (...gün) <input type="checkbox"/> Kalıcı veya Belirgin Sakatlığa veya İş göremezliğe Neden Olma <input type="checkbox"/> Konjenital Anomali ve/veya Doğum Kusuru <input type="checkbox"/> Tıbbi olarak önemli (lütfen açıklayınız) _____
						<input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Diğer _____		Hasta öldü ise ölüm nedeni: _____
						<input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Diğer _____		Otopsi yapıldı mı? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır (Evet ise ilgili dokümanı ekleyin.)
3. Laboratuvar Bulguları ( Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl )								

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 aneninen aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstürasyon tarihini de belirtiniz. ( Gün / Ay / Yıl )

C. KULLANILAN TIBBİ ÜRÜN(LER)									
1. Şüphe Edilen İlacın Adı:	2. Veriliş Yolu:	3. Günlük Doz:	4. İlacın Başlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5. İlacın Kesildiği Tarihi(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?
			İlacın 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 Şüphe Ediliyorsa, Lütfen Şüphe Edilen 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) ırlarıyla 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 :	3. Tel. No:	1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı :	1a. İletişim Bilgileri:	
					Tel:
4. Adresi :	5. Faks :	6. E-posta:	2. Ürün Güvenliği Sorumlusunun Adı ve Soyadı:	Adres:	
				2a. Tel:	2b. Faks:
7. İmza :	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor		2b. Adresi:	E-posta:	
				2c. İmzası:	
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip		3. Ruhsat/izin Sahibinin rapor numarası:		
			4. 4. Ruhsat/izin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:		
	Kayıt no:		5. Raporun TÜFAM'a bildirilme Tarihi:		
			6. Rapor tipi: <input type="checkbox"/> İlk <input type="checkbox"/> Takip		

-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) ; faks: 0(312) 218 35 99 ; tel:0(312) 218 30 00; Formu mümkün olduğunca tam doldurunuz.. Forma sayfa ekleyebilirsiniz

**Şekil 2.11. Advers reaksiyon bildirim formu**



## İLAÇ YAN ETKİSİ BİLDİRİM FORMU

(Bu Form Hasta ve Hasta Yakınları İçindir)

Lütfen \* işaretli tüm bölümleri doldurun ve mümkün olduğunca fazla bilgi vermeye çalışın!

### 1 Yan etkiyi yaşayan kişiye ait bilgiler:

Adı Soyadı ya da ad-soyad baş harfleri:

Kadın  Erkek

\*Yaşı ya da doğum tarihi:

Boy:

Kilosu:

**Diğer bilgiler** (Hastanın tıbbi öyküsü, şeker hastalığı, yüksek tansiyon, alerji gibi hastalıkları var mı, hasta gebe mi, gebe ise son adet tarihi bilgileri vb. ):

### 2 Yan etki hakkındaki bilgiler:

\*Yaşanan yan etkiyi ve nasıl meydana geldiğini tanımlayın (bu alan yeterli gelmediği takdirde forma sayfa ilave edebilirsiniz)

---



---



---



---



---

**Ne zaman başladı?** (tam tarih bilinmiyorsa yan etkinin ilaç kullanımına başladıktan ne kadar süre sonra ortaya çıktığını yazabilirsiniz) :

\*Yan etki hastanın yaşamını nasıl etkiledi? (Lütfen uygun olan seçeneğin kutucuğunu işaretleyin)

- Hafif  Rahatsız edici, ancak günlük yaşamı etkilemedi  Günlük yaşamı etkiledi  
 Hastaneye yatışa sebep oldu  Kalıcı sakatlığa neden oldu  Doğumsal bir kusura neden oldu  
 Çok ciddi bir hastalığa sebep oldu  Ölümle sonuçlandı  Diğer \_\_\_\_\_

\*Yan etkiyi yaşayan kişinin şimdiki durumu nasıl?

- Yan etki tamamen düzeldi/iyileşti  İyileşiyor  Belirtiler devam ediyor/iyileşmedi  
 Hastalığı şiddetlendi  Öldü  Diğer \_\_\_\_\_

**Daha fazla bilgi verebilir misiniz?** Örneğin hasta yan etkinin tedavisi için başka ilaçlar kullandı mı? Yan etki nedeniyle ilacı almayı bıraktı mı?

\* İşaretli tüm bölümleri doldurduğunuzdan emin olun.

Lütfen sayfayı çevirin



### 3 Yan etkiye yol açtığından şüphelenilen ilaç hakkındaki bilgiler:

Yan etkiye sebep olduğundan şüphelenilen ilaç hakkında bilgi veriniz.

\*İlacın Adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?  Evet  Hayır

**Eş zamanlı olarak kullanılan başka ilaçlar var mı?** Varsa lütfen bu ilaçlar hakkında da bilgi veriniz. Birden çok ilaç için bilgi vermek isterseniz sayfa ilave edebilirsiniz. Kullanılan bitkisel ürün ya da alternatif tedaviler varsa bunlarla ilgili detayları da lütfen belirtiniz.

**Diğer ilacın adı:**

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Bu ilacın da raporladığınız yan etkiye sebep olabileceğini düşünüyormusunuz (lütfen uygun kutucuğu işaretleyin)  Evet  Hayır  Belki

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?  Evet  Hayır

### 4 Yan etkiyi raporlayan kişi hakkındaki bilgiler:

**Gerektiğinde ilave bilgi sağlamak için iletişim bilgilerinizi vermeniz bizim için önemlidir!**

\*Adı Soyadı:

Telefon: e-posta adresi:

\*Adres:

Doktorunuzun adı soyadı adresi ya da çalıştığı kurum (isteğe bağlı):

Daha detaylı tıbbi bilgiye ihtiyaç duymamız halinde doktorunuzla iletişime geçmemizi onaylıyor musunuz?  Evet  Hayır

Formu doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Formu merkezimize faks, e-posta ya da posta yoluyla ulaştırabilirsiniz.

Adres: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Söğütözü Mahallesi 2176. Sokak No:5 Kat: 8

Faks: 0 312 218 35 99 e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr)

Sorularınız ve bildirimleriniz için 0 800 314 00 08 nolu ücretsiz hattımızdan TÜFAM'a ulaşabilirsiniz.

**Şekil 2.12.** Yan etki bildirim formu

## Tüketiciler Tarafından Bildirim Yapılırken İzlenebilecek Yollar

- Telefon
- Faks
- e-posta
- Elektronik Bildirim

Hasta ya da hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişiler, TÜFAM'a ait **0 800 314 00 08** nolu telefonu sabit hatlardan arayarak, hastalar için hazırlanmış olan AİR Bildirim Formu doldurulduktan sonra 0 312 218 35 99 nolu faksa, [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) adresine e-posta yoluyla olarak, ya da Kurum'a posta aracılığı ile göndererek veya [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) internet adresinde bulunan "**online ilaç yan etkisi bildirim linki**" aracılığı ile online olarak bildirimde bulunabilir (61)(Şekil 2.14).

**İlaç Yan Etkisi Bildirimi**

**Bildirimi yapan kişi >** **Rapor >** **Özet >** **Bitti**

İlaçlar, aşular ve geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ile ilgili yan etkileri (diğer bir deyişle advers ilaç reaksiyonlarını) aşağıdaki alandan giriş yaparak bildirebilirsiniz. Lütfen aşağıda istenen bilgileri tam olarak doldurun ve "sonraki sayfa" butonuna basarak ilerleyin.

\* = Zorunlu Alan, ? = Yardım Metni

**Bildirimi yapan kişi**

e-posta \*

Dil \*

Bildirimi yapan kişi \* ?

**Karakterleri şekildeki gibi giriniz \***

Şartlar ve koşulları okudum ve kabul ediyorum.

**Şekil 2.13.** Online AİR bildirim ekran görüntüsü

## Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Bildirim Yapılırken İzlenebilecekler Yollar

- Telefon
- Faks
- e-posta
- Farmakovijilans İrtibat Noktası aracılığı



2014 yılında yayımlanan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik”te AİR bildirim sağlık mesleği mensuplarının mesleki sorumluluğundadır” ifadesine yer verilmiştir. Ciddi veya beklenmeyen AİR’lerin 15 gün içerisinde TÜFAM’a bildirilmesi beklenmektedir. Tüm sağlık profesyonelleri saptamış oldukları AİR’leri içeren Advers Reaksiyon Bildirim Formunu doldurarak 0 312 218 35 99 nolu faksa, [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) e-posta adresine, Kurum posta adresine göndererek ya da hastanede görev yapan farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile TÜFAM’a bildirim yapabilir. Farmakovijilans irtibat noktası, kendisine gelen AİR bildirim formunu parafladıktan sonra TÜFAM’a gönderir ve orijinal form ya da bir kopyasını numaralandırarak arşivler (61).

#### **Ruhsat Sahibi Tarafından TÜFAM’a Raporlama**

- Resmi evrak başvurusu

Ruhsat sahibi firmanın kendi ürünlerine ait ciddi bir AİR’den herhangi bir çalışanın haberdar olmasından itibaren 15 gün içinde TÜFAM’a bildirim yapması yasal zorunluluktur. Ruhsat sahibi tarafından AİR bildirimleri Kuruma, elektronik başvuru ile eş zamanlı, başvuru kapak sayfası, TÜFAM advers reaksiyon bildirim formu ve CIOMS formunu içeren basılı evraklar standart yeşil dosyada sunulmaktadır. Literatürde yer alan AİR’ler ise literatür kapak sayfası, TÜFAM advers reaksiyon bildirim formu, CIOMS formu, makalenin tam metni ve Türkçe özeti içeren standart beyaz dosya içinde sunulur. Ruhsat sahibinin AİR raporlaması 2.9.5 nolu bölümde ayrıntılı olarak verilmiştir (62).

#### **2.9.4. Türkiye Farmakovijilans Merkezi’nin Raporlamayı Takiben Çalışma Sistemi**

Sağlık mesleği mensupları ya da tüketici tarafından TÜFAM’a doğrudan gönderilen raporlar eksiklikler yönünden değerlendirilir ve eksik bilgi olması halinde tamamlanması için çalışmalar yürütülür. Asgari kriterleri karşılayan raporlar kayıt altına alınır, bildirim yapan kişiye teşekkür e-postası gönderilerek bildirim Merkez’e ulaştığı bilgisi verilir. Ciddi AİR içeren raporlar 15 gün içerisinde, hasta ve

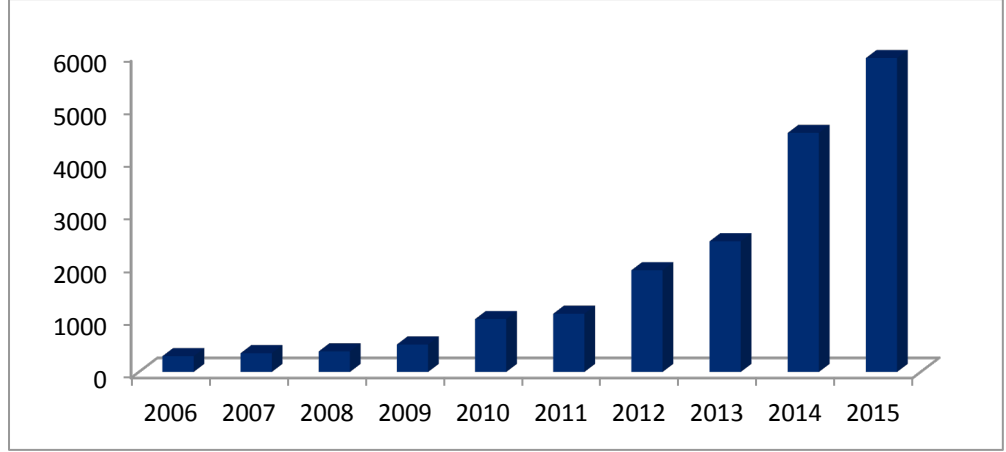
raportöre ait bilgiler gizlenerek, ilgili Ruhsat Sahibine resmi olarak bildirilir. Raporlar arasında kalite şüphesi olduğu belirtilmiş ve seri numarası verilmiş olanlar Kurum içi yazışma ile ilgili birime iletilir. Kayıt altına alınan asgari raporlanabilirlik kriterlerini sağlayan bildirimler, DSÖ-UİM veri tabanına kullanılarak girilir, “Farmakovijilans Bilimsel Komisyonu” üyelerinden görüş alınarak nedensellik değerlendirilmesi yapılır, olası hataların önüne geçebilmek için veri tabanına girilen raporların kalite kontrolü yapıldıktan sonra DSÖ veri tabanına gönderilme işlemi tamamlanır.

Ruhsat Sahibi tarafından TÜFAM’a gönderilen raporlar daha önce doğrudan bildirim olarak da gelen raporlar ile dublikasyonları önlemek için karşılaştırılır, aynı bildirimler birleştirilir. Gerekli kriterleri sağlayan raporlar DSÖ veri tabanına girilir, Farmakovijilans Bilimsel Komisyonu” üyelerinden görüş alınarak nedensellik değerlendirilmesi yapılır. Olası hataların önüne geçebilmek için veri tabanına girilen raporların kalite kontrolü yapıldıktan sonra DSÖ veri tabanına gönderilme işlemi tamamlanır. AİR içeren literatür raporları incelenip, değerlendirilir, literatürde yer alan geçerli bir bireysel güvenlik olgu raporu oluşturabilecek kriterleri sağlayan AİR içeren vakalar DSÖ veri tabanına girildikten sonra kalite kontrolü yapılır ve DSÖ veritabanına gönderilir (63).

DSÖ veri tabanı, VigiFlow, DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'na üye ulusal merkezler tarafından kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmış web tabanlı bir BOGR yönetim sistemidir. Üye ülkeler ülkelerinde gerçekleşen AİR raporlarını bu veri tabanına girerek, uluslararası verilerin toplanması ile sinyal analizine imkan sağladığı gibi kendi verilerini değerlendirme, gerekli olduğu durumlarda analiz etme imkanına sahip olmaktadır (64).

TÜFAM tarafından veritabanına gönderilen AİR raporu sayısı yıllar içinde artış göstermiştir. 2005 yılının ikinci yarısında VigiFlow kullanılmaya başlanmış ve 2006 yılında toplam 299 adet AİR raporu DSÖ veritabanına gönderilmiştir. 2015 yılında gönderilen AİR sayısı ise 5942’dir. Bu artış yıllar içinde farmakovijilans konusunda farkındalığı artırmaya yönelik olarak yapılan çalışmalarının bir sonucudur. 2014 yılında yürürlüğe giren “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile

tüketicilerden AİR bildirimini kabul edilmeye başlanması bu yılda gözlenen fark edilir artışı açıklamaktadır (Şekil 2.14)



**Şekil 2.14.** TÜFAM tarafından DSÖ-UİM veri tabanına gönderilen air rapor sayısının yıllara göre dağılımı

### 2.9.5. Ruhsat Sahibi Yönünden Mevcut Farmakovijilans Sisteminin İşleyişi ve Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları

Ruhsat sahibi, sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak kendisine bildirilen ve ruhsatlandırma sonrası çalışma kapsamında gerçekleşen advers reaksiyon raporlarını toplamak ve kaydetmek için bir farmakovijilans sistemi bulundurmalıdır. Verilerin gizliliğini koruyacak şekilde advers reaksiyon raporlarının takip ve izlenebilirliğini sağlayacak mekanizmalar oluşturmalıdır. Farmakovijilans ile ilgili iş ve yükümlülükleri sağlamak üzere Farmakovijilans yetkilisi olarak bir eczacı veya hekimi istihdam etmekle yükümlüdür.

Yeni güvenlilik sinyalleri ve ortaya yeni çıkan güvenlilik sorunlarını saptamak üzere ilaçların güvenlilik profilinin ve yarar/risk dengesinin izlenmesi için ruhsat sahiplerinin geniş kapsamlı olarak kullanılan referans veri tabanlarını (örn; Medline, Excerpta Medica ya da Embase) en az haftada bir kez sistematik olarak inceleyerek ruhsatına sahip oldukları ürünlerin etken maddeleri ile ilgili olası bilimsel ve tıbbi literatürlerden sürekli olarak haberdar olmaları gerekmektedir.

Gerek sağlık mesleği mensupları veya tüketiciler tarafından spontan olarak kendisine bildirilen gerekse bilimsel literatürlerde tespit edilen ciddi AİR'leri TÜFAM'a bildirmelidir.

Ruhsat sahipleri sahte ilaç ve ilaçların kalite kusurları ile ilgili şüpheli advers reaksiyon raporlarının ve etkisizlik bildirimlerinin en kısa sürede araştırılmasını sağlamalıdır. Doğrulan kalite kusurlarının üreticiye ve Kuruma bildirilmesi gerekmektedir (13, 62).

### **2.9.6. Sağlık Kurum ve Kuruluşlarının Sorumlulukları**

Tüm hastaneler kuruluş içi farmakovijilans sistemini kurmak, standart farmakovijilans çalışma yöntemlerini hazırlamak, uygulamaya koymak, bildirimi teşvik etmek, AİR bildirimlerini toplamak ve TÜFAM'a iletmek, farmakovijilans konusunda farkındalığı artırmak üzere eğitim ve bilgilendirme çalışmalarını yürütmek üzere bir eczacı veya hekimi "farmakovijilans irtibat noktası" olarak görevlendirmekle yükümlüdür. TÜFAM 2015 yılı verilerine göre 887 tanesi eczacı, 537 tane hekim olmak üzere toplam 1425 farmakovijilans irtibat noktası görev yapmaktadır. Bunların % 51'i Devlet Hastanesi, % 38'i Özel Hastane, % 7'si Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde ve % 4'ü Üniversite Hastanelerinde görev yapmaktadır. 2015 yılında TÜFAM'a doğrudan raporlanan AİR'lerin % 48,33'ü farmakovijilans irtibat noktası tarafından yapılmıştır (13, 65).

### **2.10. Farmakovijilans Sisteminde Eczacının Yeri ve Önemi**

Etkili ve güvenli tedavi süreci, hasta ve sağlık uzmanlarının ekip çalışmasını gerektirir, ilaçlara bağlı oluşan problemleri belirleme ve çözme (veya önleme) ile bu riskleri hasta odaklı bir şekilde düşünmeyi içerir. Hastalara ilaç hekim tarafından reçete edilmiş olsa da, ilaca bağlı olarak oluşacak sorunları tespit etme ve takip etme de eczacılar önemli bir role sahiptir (66).

AİR bildirimlerinde gönüllü olarak yapılan spontan bildirimler önemli bir yer tutmaktadır. Bunun için ilaç kullanımı öncesi ve ilaç kullanımı sırasında hasta ile

iletişim içinde olan gerek hastane gerekse eczane eczacıları, ruhsat sonrası güvenlik konusunda bilgi sağlayacak önemli bir pozisyonda bulunmaktadır. AİR tespiti ve bununla başa çıkma konusunda eczacıların rolünün önemi pek çok ülkede kabul edilmiştir (26). Ancak, buna rağmen bazı ülkelerde doğrudan eczacılar tarafından AİR bildirim hâlen kabul edilmemektedir (67). Groostheest ve ark.'nın çalışmasında AİR raporlama programları oturmuş olan ülkelerde hastane ve serbest eczacılar yapılan bildirim oranları Avustralya, Hollanda, Kanada, ve İspanya'da sırasıyla % 30, % 29,3, % 28,4 ve % 24,5 olarak gösterilmiştir. Bildirim kabul edilen ülkelerin pek çoğunda eczacılar tarafından yapılan bildirim sayısı beklenenin altındadır (67). Türkiye Farmakovijlans Merkezi verilerine göre ise bu oran % 9,1'dir (7). Toklu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çalışmaya katılan eczacıların % 89'unun AİR raporlamada eczacıların rolünün önemli olduğuna inandıkları, ancak çalışmaya dahil olanlardan sadece % 7'sinin karşılaşmış oldukları AİR'yi Ulusal Farmakovijlans Merkezine bildirdikleri gösterilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarında Türkiye'de serbest eczacıların farmakovijlans konusunda bilgi düzeyinin zayıf olduğu vurgulanmıştır. Dünyada yapılan farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, eczacıların bu konuda olumlu tutuma sahip olmakla birlikte bilgi ve farkındalıklarının artırılması gerektiği vurgulanmıştır (26, 68, 69).

Hasta ile bire bir temasta önemli bir pozisyonda bulunan eczacılar tarafından yapılacak olan bildirim sayısını artırmak; gerek lisans düzeyinde gerekse meslek içi eğitim programlarında AİR ve Farmakovijlans konusuna yer verilmesi ile sağlanabilir. Serbest eczane eczacılarının katılımı ile doğrudan bildirim sayısındaki artış, farmakovijlans ve güvenli ilaç kullanımı konusundaki hedeflere ulaşılmasında, herhangi bir sosyo-ekonomik yük oluşturmadan anlamlı sonuçlar sağlayacaktır (70, 71).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Özellikleri

Araştırma, 15.06.2015-15.06.2016 tarihleri arasında Türk Eczacıları Birliği (TEB) 2. Bölge Ankara Eczacı Odası (AEO)'na bağlı Çankaya, Yenimahalle ve Elmadağ ilçelerinde belirlenmiş olan eczanelerde yürütülmüştür.

#### 3.2. Veri Toplama Yöntemi

Araştırmada veri toplama yöntemi olarak, yüz yüze görüşme ile anket tekniği kullanılmıştır. Belirlenen eczanelere başvuran hastalara araştırmacı tarafından, araştırma hakkında kısa bilgilendirme yapılmış, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastaların anket onay formunun okumasını takiben imzalamaları sağlanmıştır. Hastaların son 3 ay içerisinde kullandıkları reçetede yer alan ilaçlar dikkate alınarak ankette bulunan sorular yöneltmiştir.

##### 3.2.1. Seçilen Veri Toplama Yönteminin Üstünlükleri

Anket yöntemleri arasında kişilerden doğru yanıt alma yüzdesi yüksek olan yüz yüze anket tekniği kullanılmıştır. Anketör ankette yer alan soruları katılımcıya kendisi sorarak anketi tamamlamıştır. Anket hazırlanması aşamasında her ne kadar soruların açık ve anlaşılır olmasına dikkat edilmiş olsa da, anlaşılmayan noktalar olduğunda anketör gerekli açıklamaları anında getirmiştir. Bu şekilde anketteki her bir sorunun eksiksiz yanıtlanması sağlanmıştır.

Bu yöntemde araştırmanın amacı ve şekli, araştırmacı tarafından sözel olarak açıklandığından posta, e-posta gibi yöntemlere göre katılımın daha yüksek olması sağlanmıştır. Ayrıca, e-posta, posta gibi yöntemlerde anketin gönderilmesi, tamamlandıktan sonra geri alınması, katılımcı tarafından anketin tamamlanmasının ertelenmesi gibi zaman kayıplarından kazanım sağlanmıştır.

### 3.2.2. Seçilen Veri Toplama Yönteminin ve Anketin Yetersizlikleri

Anketin, soruların katılımcıya anketör tarafından yüz yüze sorulması ile uygulanması sırasında hastaların bazı (özel yaşamı etkileyen) AİR'leri ifade etmekte çekindikleri gözlenmiştir. Katılımcıların, anket kapsamındaki soruları son 3 ay içerisinde reçete edilerek kullandıkları ilaçları dikkate alarak cevaplamaları istenmiştir. Bu sürede aldıkları reçetede yer alan ilaçları hatırlamayan hastalar olmuş ve bunlar araştırmaya dahil edilememiştir. Ankette yer alan bazı soruların açık uçlu olması değerlendirme sırasında vakit kaybına sebebiyet vermiştir.

### 3.3. Veri Toplama Aracı

Araştırma kapsamında veri toplama amacıyla anket kullanılmıştır. Bilimsel literatür taraması sonucunda edinilen bilgiler ışığında araştırma amacına uygun sorular belirlenerek anket hazırlanmıştır.

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

Ankette ilk bölümde hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu), eş zamanlı hastalıkları, kullandıkları diğer ilaçlar ve bitkisel ürünlere ilişkin sorular yer almaktadır.

İkinci bölümde ise tablo halinde, son üç ay içinde reçete edilmiş bir reçetede yer alan, kullandıkları ilaçlar, ilaçların kullanılış yolu, dozu, ilaca başlama tarihi, ilaç kesilme tarihi, ilacın endikasyonu, ilaç kullanımı sırasında bir yan etki gözlenip gözlenmediği, yan etki gözlendi ise buna bağlı olarak ilacın kullanımının kesilip kesilmediği, doz değişikliği yapıp yapılmadığı, yapıldı ise yan etkinin ortadan kalkıp kalkmadığı, ilacın tekrar kullanılıp kullanılmadığı ve kullanıldı ise yan etkinin tekrarlayıp tekrarlamadığı sorularına yer verilmiştir.

Üçüncü bölümde ise yan etkiler, yan etkilerin şiddeti, tedavi gerektirip gerektirmediği, daha önce kullanılan bir ilaç ile benzer bir yan etki ile karşılaşıp

karşılaşmadığı, bir yan etki gözlemlendi ise eczacı ya da hekime bildirilip bildirilmediği, istenmeyen etkinin TÜFAM'a bildirilip bildirilmediği ve oluşan yan etkilerin TÜFAM'a hastalar tarafından bildirilebileceği konusunda bilgilerinin olup olmadığını içeren sorular yer almaktadır (Tablo 3.1).





9. Oluşan yan etkileri tanımlayınız;

10. Bu etkilerden sizi en fazla rahatsız eden hangisidir?

11. Oluşan yan etki hayatınızı nasıl etkiledi?

- Rahatsız edici ama günlük yaşamımı etkilemedi
- Günlük yaşamımı etkiledi
- Hastaneye yatmama neden oldu
- Kalıcı bir sakatlığa neden oldu
- Doğumsal bir kusura neden oldu
- Ölüm (hasta yakını tarafından doldurulduysa )

12. Yan etki(ler)in tedavisi için başka bir ilaç kullanıldı mı? Evet  Hayır

13. Daha önce benzer bir ilaç kullanımı ile bir yan etki ile karşılaştınız mı ?

Evet  Hayır

14. Bu yan etki(ler) doktor ya da eczacıya bildirildi mi? Evet  Hayır

15. Yan etki(ler)Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirildi mi?

Evet  Hayır

16. İlaça bağlı oluşan yan etki(ler)in TÜFAM'a hastalar tarafından da bildirilebileceği konusunda daha önce bilginiz var mıydı? Evet  Hayır

İletişim numarası:

### 3.4. Örneklem Büyüklüğünün ve Özelliklerinin Belirlenmesi

Araştırma evreni olarak TEB 2. Bölge AEO sınırları içinde bulunan 3 ilçe seçilmiştir. Bu seçim yapılırken, Bölgesel Gelişme ve Yapısal Uyum Genel Müdürlüğü tarafından İlçelerin Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Sıralaması Araştırması dikkate alınmış, Ankara ili ilçelerinden 1 ve 2. düzey ilçeler arasından seçim yapılmıştır. Araştırmanın belirlenen plan dahilinde yürütülmesi için 2 ilçe (Çankaya, Yenimahalle) 1. düzeyde yer alan merkez ilçelerden seçilirken, 1 ilçe de (Elmadağ) 2. düzey ilçeler arasından seçilmiş ve sosyo-ekonomik düzeyin etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Belirlenen ilçelerden birer eczane çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında değerlendirilecek örneklem büyüklüğü, sağlık araştırmalarında kullanılan ve aşağıda sunulan formül yardımıyla hesaplanmıştır (72).

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

n = Örneklem 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 384 olarak bulunmuştur.

$$N = \frac{1.96^2 \times (0.5 \times 0.5)}{0.05^2} = 384$$

Hasta popülasyonu belirlenirken yaşlı hastalar (65 yaş ve üstü), kronik hastalıklar ve polifarmasi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya çocuk hastalar (0-17 yaş) ve yetişkin hastalar (18-65 yaş) kabul edilmiştir.

### **3.5. Etik Onay**

Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.04.2015 tarih ve 16969557-551 sayı ile onay verilmiştir.

### **3.6. Anketin Uygulanması**

Belirlenen eczanelere başvuran hastalara, araştırmacı tarafından araştırma hakkında kısa bir bilgilendirme yapılmış, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastaların anket onam formunun okunmasını takiben imzalamaları sağlanmıştır. Daha sonra ankette yer alan sorular katılımcıya yöneltilerek ve anlaşılmayan bir kısım olduğunda açıklama yapılarak anketin eksiksiz tamamlanması sağlanmıştır. Çocuk hastalara anket uygulanırken beraberindeki ebeveyn tarafından soruların yanıtlanması istenmiştir.

### **3.7. Verilerin Değerlendirilmesi**

Advers ilaç Reaksiyonuna neden olan ilaçlar uluslararası bir sınıflandırma sistemi olan ATC (Anatomik Terapötik Kimyasal) sınıflama sistemine göre sınıflandırılmıştır. Tespit edilen AİR'ler MedDRA kullanılarak Sistem-Organ Sınıflarına göre gruplanmıştır. AİR'lerin ciddiyet kriteri belirlenmesinde "Uluslararası Uyum Konferansı Klinik Güvenlilik Veri Yönetimi E2A (ICH E2A)" yer alan ciddi AİR tanımı dikkate alınmıştır. Şüpheli ilaç ile AİR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Naranjo nedensellik değerlendirmesi skalası ve DSÖ-UİM nedensellik sınıflaması kullanılmıştır.

Araştırma örneklemini oluşturan bireylerin demografik özellikleri ve bölgeler arası farkı belirlemek üzere tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (frekans ve yüzde) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılığı belirlemek üzere Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 21.0 (şikago, ABD) kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Tez çalışması kapsamında Ankara ilinde yer alan üç ilçe seçilmiş (Çankaya, Yenimahalle, Elmadağ), bu ilçelerde belirlenen eczanelere başvuran hastalar ile tez çalışması yürütülmüş ve toplam 428 anket değerlendirilmiştir.

### 4.1. Araştırma Kapsamında Tamamlanan Anketlerin Değerlendirilmesi

#### 4.1.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

Araştırmaya, yetişkin ve çocuk hastalar dahil edilmiştir. Birleşmiş milletler çocuk tanımı dikkate alınarak 0-17 yaş arası hastalar bu grupta değerlendirilmiştir. 65 yaş üstü hastalar ise polifarmasi ve eşlik eden kronik hastalık sayısının fazla olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya katılan hastaların ortalama yaşı 38,6 ve yaş aralığı 1-65'dir. 18-65 yaş arası hastalar yetişkin grubunda değerlendirilmiştir ve bu hastalar ile yapılan toplam anket sayısı 359'dur. Yetişkin hasta anketleri, toplam anket sayısının % 83,9'unu oluşturmaktadır. Yetişkin hastaların yaş ortalaması 44,4'dür. Araştırmaya dahil olan çocuk hasta sayısı 69 (% 16,1) olup, yaş aralığı 1-17 olan çocuk hastaların yaş ortalaması ise 8,1'dir.

Araştırmaya katılan tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların % 64'ü kadın, % 36'sı ise erkek hastadır. Yaş grupları ve cinsiyetlerin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Araştırmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri

	n	%	Ortalama Yaş	Yaş Aralığı	Cinsiyet	
					K (n)	E (n)
<b>Toplam Yetişkin Hasta</b>	359	83,9	44,4	18-65	237	122
<b>Toplam Çocuk Hasta</b>	69	16,1	8,1	1-17	37	32
<b>Toplam Hasta</b>	428	100	38,6	1-65	274	154

Araştırmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri ve çalışma alanları incelenmiştir. Hastaların % 65'inin lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olduğu

saptanmıştır. Çalışma gruplarına bakıldığında hastaların % 24,3'ünün ev hanımı olduğu görülmüştür. Eğitim durumu ve çalışma alanı dağılımı Tablo.4.2 ve Tablo.4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Araştırmaya katılan hastaların eğitim düzeyi

Eğitim Düzeyi	n	%
Okul öncesi	34	7,9
Okur-yazar değil	4	0,9
Okur-Yazar	9	2,1
İlkokul-Ortaokul	97	22,7
Lise	140	32,7
Yüksekokul/Üniversite	118	27,6
Lisansüstü/Doktora	26	6,1

**Tablo 4.3.** Araştırmaya katılan hastaların çalışma alanları

Çalışma Alanı	n	%
Kamu	60	14,0
Özel Sektör	55	12,9
Serbest	68	15,9
Emekli	51	11,9
Ev Hanımı	104	24,3
Öğrenci	49	11,4
Okul Öncesi	34	07,9
Çalışmıyor	7	01,6

#### 4.1.2. Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirmesi

Tez çalışması kapsamında tamamlanan ve değerlendirilen 428 anket, toplam 867 adet ilaç içermektedir. Bu ilaçlar dahil oldukları ATC gruplarına göre sınıflandığında, reçetelerde sıklıkla yer alan ilk 4 grubun sırasıyla "Solunum Sistemi İlaçları" (% 19), "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" (% 16,2), "Kas-iskelet Sistemi İlaçları" (% 16,2), "Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları" (% 15) olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Anketlerde yer alan ilaçların ATC grubuna göre sınıflandırılması

ATC Kodu	n	%
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	8	0,9
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar	5	0,6
Dermatolojik İlaçlar	43	5
Duyusal Organ İlaçları	24	2,8
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	10	1,2
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	37	4,3
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	57	6,6
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	140	16,2
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	130	15
Sinir Sistemi İlaçları	93	10,7
Sistemik Hormonal Preparatlar	15	1,7
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	140	16,2
Solunum Sistemi İlaçları	165	19,0
<b>Toplam</b>	<b>867</b>	<b>100</b>

#### 4.1.3. Anket Sonuçlarının Genel Değerlendirmesi

Tez çalışması kapsamında yapılan ve değerlendirilen toplam 428 anketin, 84 (% 19,6) tanesinde bir veya daha fazla AİR bulunduğu saptanmıştır. AİR varlığı saptanan anketlerin % 50'sinde birden fazla AİR bulunmaktadır. 33 ankette saptanan AİR'nin ciddi olduğu belirlenmiş ve 16 (% 19) anketteki AİR tedavi gerektirmiştir. AİR saptanan anketlerin 41 tanesinde AİR bir eczacı ya da hekime bildirilmiştir. AİR içeren anketlerden 50 (% 59,5) tanesinde AİR nedeniyle ilaç kullanımı kesilmiş, 1 (% 1,2) ankette ise ilacın dozunun düşürüldüğü bildirilmiştir. AİR tespit edilen 2 (% 2,4) hastada ilaç tekrar verildiğinde AİR tekrar meydana gelmiştir. 7 (% 8,3) ankette ise hasta daha önce benzer ya da aynı ilaç kullanımı sonucu benzer AİR yaşadığını ifade etmiştir.



Tüm anketler içinde “saptanan reaksiyonun TÜFAM’a bildirilmesi gerektiği biliniyor mu” sorusunun “evet” olarak yanıtlandığı anket sayısı ise 33 (% 7,7)’dür (Tablo 4.5); hastaların 13’ü erkek, 20’si ise kadındır ve toplam kadın ve erkek hastalar içindeki oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu hastalar eğitim düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise lise ve üzeri düzeyde eğitilmiş hasta sayısı 31, lise düzeyi altında eğitilmiş hasta sayısı ise 2’dir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Anket sonuçları

	n	% *
<b>AİR içeren anket</b>	84	19,6
<b>Birden fazla AİR içeren anket</b>	42	9,8
<b>Ciddi AİR içeren anket</b>	33	7,7
<b>Tedavi gerektiren AİR içeren anket</b>	16	3,7
<b>AİR Hekim veya eczacıya bildirilmiş anket</b>	41	9,6
<b>AİR’lerin TÜFAM’a bildirilmesi konusunda bilgi sahibi olunan anket</b>	33	7,7

\*Toplam anket sayısı içindeki oranlar.

## 4.2. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Değerlendirmesi

### 4.2.1 Araştırmaya Katılan ve Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Hastaların Demografik Özellikleri

Yetişkin hastalar ile yapılan anketlerin % 21,4 (77)’ü, çocuk hastalar ile yapılan anketlerin ise % 10,1 (7)’inde AİR saptanmıştır. AİR saptanan yetişkin hastaların yaş aralığı 19-64 ve yaş ortalaması 43,1’dir. AİR reaksiyonu saptanan çocuk hastaların ise yaş aralığı 1-17 ve yaş ortalaması 7,2 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.6). AİR saptanan 84 anket cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde, hastaların % 67,9’u kadın, % 32,1’i ise erkek hastalar olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** AİR saptanan hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri

	n	Ortalama Yaş	Yaş Aralığı	Cinsiyet	
				K (n)	E (n)
<b>AİR Saptanan Yetişkin Hasta</b>	77	43,1	19-64	55	22
<b>AİR Saptanan Çocuk Hasta</b>	7	7,2	1-17	2	5
<b>AİR Saptanan Toplam Hasta</b>	84	40,1	1-64	57	27

K:Kadın E:Erkek

Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların eğitim düzeyleri değerlendirilmiş ve 3'ü okul öncesi yaşta, 2'si okur-yazar değil, 1'i okur-yazar, 13'ü ilkokul düzeyi, 29'u lise düzeyi, 28'i Yüksekokul/Üniversite düzeyi ve 8'i lisansüstü/doktora düzeyi olarak saptanmıştır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların eğitim düzeyi

Eğitim	n	%
<b>Okul Öncesi</b>	3	3,5
<b>Okur-Yazar Değil</b>	2	2,4
<b>Okur-Yazar</b>	1	1,2
<b>İlkokul</b>	13	15,5
<b>Lise</b>	29	34,5
<b>Yüksekokul/Üniversite</b>	28	33,3
<b>Lisansüstü/Doktora</b>	8	9,5
<b>Toplam</b>	84	100

Advers ilaç reaksiyonu saptanan hastaların çalışma alanına göre dağılımı yapıldığında, hastalardan 22'sinin ev hanımı, 20'sinin kamu çalışanı olduğu, 16'sının özel sektörde çalıştığı, 10'unun emekli, 7'sinin öğrenci, 6'sının serbest meslek sahibi ve 3'ünün de okul öncesi dönemde olduğu görülmüştür (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** AİR saptanan hastaların çalışma alanı

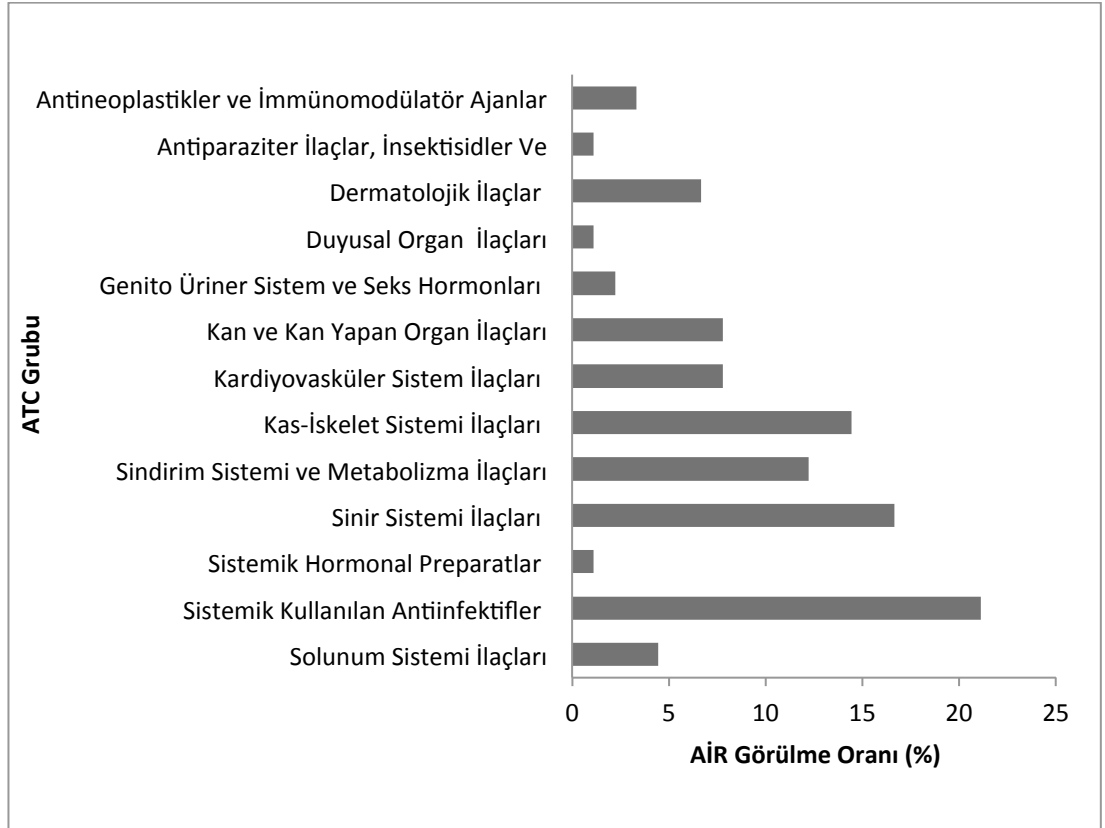
	n	%
<b>Kamu</b>	20	23,8
<b>Özel sektör</b>	16	19,1
<b>Serbest</b>	6	7,1
<b>Emekli</b>	10	11,9
<b>Ev hanımı</b>	22	26,2
<b>Öğrenci</b>	7	8,3
<b>Okul öncesi</b>	3	3,6
<b>Toplam</b>	84	100

#### 4.2.2. Advers ilaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaçların Değerlendirilmesi

Advers ilaç reaksiyonu saptanan anketler arasında, birden fazla ilacın şüpheli olarak ifade edildiği anketlerin olması nedeniyle, AİR saptanan 84 ankette şüphe edilen toplam ilaç sayısı 90 olarak tespit edilmiştir. Bu ilaçlar ATC grubuna göre sınıflandırıldığında; Sistemik Kullanılan Antiinfektifler % 21,1 (n=19), Sinir Sistemi ilaçları % 16,7 (n=15), Kas-İskelet Sistemi ilaçları % 14,4 (n=13), Sindirim Sistemi ve Metabolizma ilaçları % 12,2 (n=11), Kan ve Kan Yapan Organ ilaçları % 7,8 (n=7), Kardiyovasküler Sistem ilaçları % 7,8 (n=7), Dermatolojik ilaçlar % 6,7 (n=6), Solunum Sistemi ilaçları % 4,4 (n=4), Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar % 3,3 (n=3), Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları % 2,2 (n=2), Duyusal Organ ilaçları % 1,1 (n=1), Antiparaziter ilaçlar ve İnsektisitler ve Repellantlar % 1,1 (n=1) ve Sistemik Hormonal Preparatlar % 1,1 (n=1) oranında bulunmuştur (Tablo 4.9 ve Şekil 4.1).

**Tablo 4.9.** AİR neden olan ilaçların ATC gruplarına göre sınıflandırması

İlaçların ATC grupları	n	%
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	3	3,3
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisiler Ve Repellantlar	1	1,1
Dermatolojik İlaçlar	6	6,7
Duyusal Organ İlaçları	1	1,1
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	2	2,2
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	7	7,8
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	7	7,8
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	13	14,4
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	11	12,2
Sinir Sistemi İlaçları	15	16,7
Sistemik Hormonal Preparatlar	1	1,1
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	19	21,1
Solunum Sistemi İlaçları	4	4,4
<b>Toplam</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

**Şekil 4.1.** AİR'ye neden olan ilaçların ATC gruplarına göre dağılımı

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen tüm anketlerde yer alan ilaçların ATC grubuna göre dağılımını takiben, her bir ATC grubunda yer alan ilaçların kaç tanesinde AİR saptandığı, bir diğer ifade ile AİR'ye neden olan ilaçların dahil olduğu ATC grubu içindeki yüzdeleri de belirlenmiştir. Bu değerlendirme sonucuna göre AİR görülme sıklığı Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar ile en yüksek (% 37,5) ve Solunum Sistemi İlaçları ile ise en düşük (% 2,4) düzeyde bulunmuştur. Tüm ATC gruplarına göre dağılım Tablo 4.10 ve Şekil 4.2'de verilmiştir.

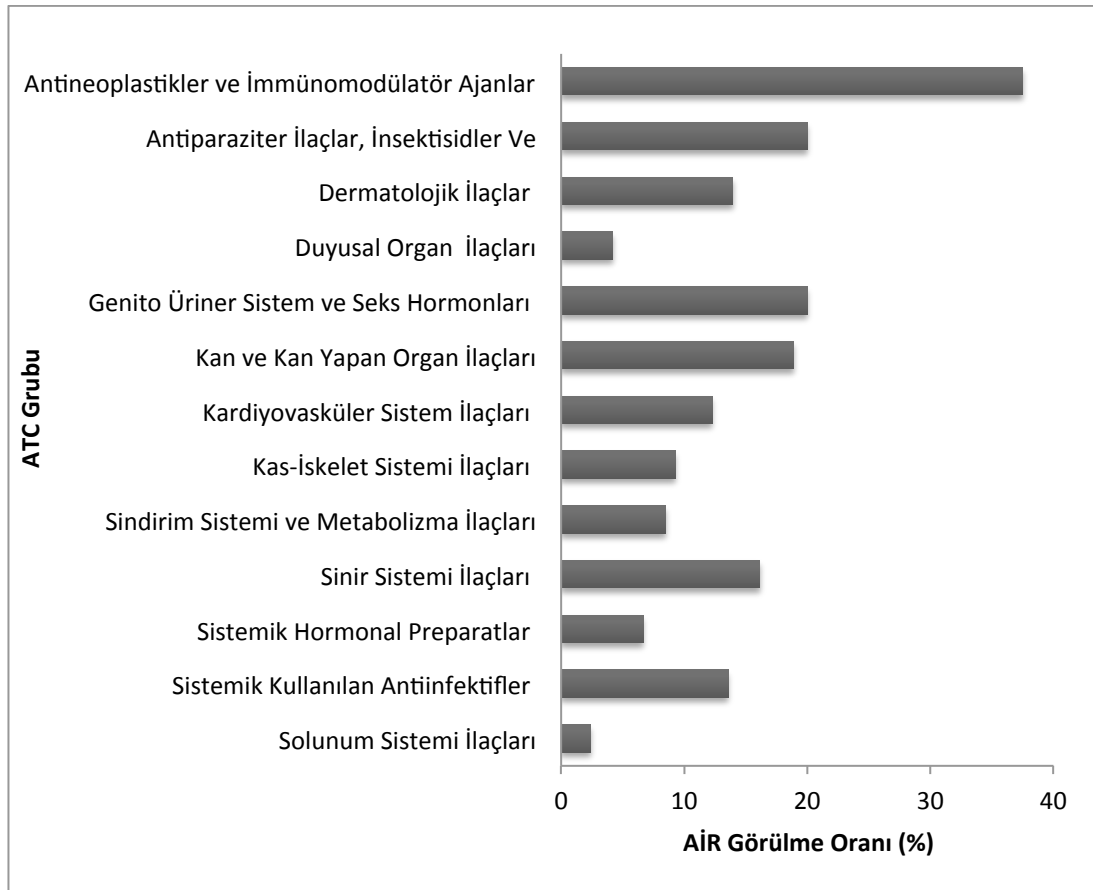
**Tablo 4.10.** AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içinde dağılımı

ATC Grubu	n1	n2	% *
<b>Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar</b>	8	3	37,5
<b>Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar</b>	5	1	20,0
<b>Dermatolojik İlaçlar</b>	43	6	14,0
<b>Duyusal Organ İlaçları</b>	24	1	4,2
<b>Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları</b>	10	2	20,0
<b>Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları</b>	37	7	18,9
<b>Kardiyovasküler Sistem İlaçları</b>	57	7	12,3
<b>Kas-İskelet Sistemi İlaçları</b>	140	13	9,3
<b>Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları</b>	130	11	8,5
<b>Sinir Sistemi İlaçları</b>	93	15	16,1
<b>Sistemik Hormonal Preparatlar</b>	15	1	6,7
<b>Sistemik Kullanılan Antiinfektifler</b>	140	19	13,6
<b>Solunum Sistemi İlaçları</b>	165	4	2,4

n1: Tüm anketlerde ilgili ATC grubunda yer alan toplam ilaç sayısı

n2: İlgili ATC grubunda AİR'ye neden olan ilaç sayısı

\*% =  $100 \times (n2/n1)$



**Şekil 4.2.** AİR neden olan ilaçların dahil olduğu ATC grubu içindeki dağılımı

Advers ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubuna ve farmakolojik sınıflarına göre dağılımı Tablo 4.11’de verilmiştir. AİR tespit edilen 84 ankette Sistemik Kullanılan Antiinfektifler ile AİR görülme oranı % 21,1 olarak belirlenmiş; bu oran içinde % 19’unun fluorokinolonlar ile gözlemlendiği belirlenmiştir. Sinir Sistemi İlaçları % 16,7 ile ikinci sırada yer almaktadır. Bu grup içinde Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörlerinin AİR’ye neden olan en önemli farmakolojik grup olduğu (% 53) belirlenmiştir. Kas-İskelet Sistemi İlaçları ile gözlenen AİR’lerin oranı AİR saptanan tüm ilaçlar içerisinde % 14,4’dür ve bu grup içinde Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar (% 69,2) ilk sırada yer almaktadır. Sindirim Sistemi ve Metabolizma ilaçları içinde Biguanidler (% 45,4), Kan ve Kan Yapıcı Organ İlaçlar içinde Demir Preparatları (% 57,1), Kardiyovasküler Sistem İlaçları AİR neden olan ilaçlar içinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri (% 42,9), Dermatolojik İlaçlar içinde Sistemik Retinoidler (% 66,7), Solunum Sistemi İlaçları

içinde ise Non-Sedatif H1-Reseptör Antagonistlerinin (% 50) sayıca diğerlerinden fazla olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.11.** AİR'ye neden olan ilaçlar

ATC Grubu	n	Farmakolojik Sınıf	n	İlaç Adı (n)
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	3	Folik Asit Analogları	1	Methotreksat® (1)
		Projestinler	1	Farlutal® (1)
		İnterferonlar	1	Betaferon® (1)
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar	1	İmidazol Türevleri	1	Biteral® (1)
Dermatolojik İlaçlar	6	<b>Sistemik Retinoidler</b>	4	Roacutane® (4)
		Topikal Dermatolojik Kortikosteroidler	1	Temedex® (1)
		Topikal Dermatolojik Antifungaller	1	Terbisil® (1)
Duyusal Organ İlaçları	1	Topikal Oftalmik Diğer Antienflamatuvar İlaçlar	1	Restasis® (1)
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonlar	2	Projestojenler	1	Ella® (1)
		Glukokortikoidler	1	Depomedrol® (1)
Kan ve Kan Yapıcı Organ İlaçları	7	<b>Demir Preparatları</b>	4	Ferro Sanol® (1), Ferro Sanol Duodenal® (1), Gynoferro Sanol® (2)
		Demir ve Folik Asit Kombinasyonu	1	Maltofer® (1)
		Vitamin B12 ve Folik Asit Kombinasyonu	1	Ferifer® (1)
		ADP Reseptör Antagonistleri	1	Plavix® (1)
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	7	<b>Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri</b>	3	Delix® (1), Coversyl® (1), Delix Plus® (1),
		Organik Nitratlar	1	Monoket Long® (1)
		Anjiyotensin II Antagonistleri	1	Atacand® (1)
		Kalsiyum Kanal Blokörleri	1	Norvasc® (1)
		HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri	1	Lipitor® (1)
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	13	<b>Non-Steroid Antienflamatuvar İlaçlar</b>	9	Apranax® (2), Cabral® (1), Dolorex® (1), Edolar® (1), Majezik® (2), Naprosyn EC® (1), Nurofen® (1)
		Bisfosfonatlar	1	Aclasta® (1)
		Santral Etkili Kas Gevşetici İlaçlar	3	Muscoril® (2) Biprofenid® (1)

<b>Sindirim Sistemi ve Metabolizma</b>	11	<b>Biguanidler</b>	5	Matofin® (1), Glifor® (3), Diaformin® (1)
		Proton Pompası İnhibitörleri	1	Razogen® (1)
		Belladon Alkaloidleri (Yarı Sentetik, Kuvaterner Amonyum Bileşikleri)	2	Tranko-Buskas® (1) Dicetel® (1)
		Papaverin ve Benzerleri	1	Nospazm® (1)
		Aminosalisilik Asit ve Benzeri İlaçlar	1	Salofalk® (1)
		Sülfonilüreler	1	Betanorm® (1)
<b>Sinir Sistemi İlaçları</b>	15	<b>Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri</b>	8	Efexor® (1), Cipralext® (1), Cymbalta® (4), Citoles® (1), Prozac® (1)
		Benzamidler	1	Duxet® (1)
		Difenilmetan Türevleri	1	Atarax® (1)
		Amfetaminler	1	Concerta® (1)
		Yağ Asidi Türevi Antiepileptikler	1	Convulex® (1)
		Opiyat Agonistleri	1	Dolantin® (1)
Atipik Antipsikotikler	2	Sülfir® (1), Abizol® (1)		
<b>Sistemik Hormonal Preparatlar</b>	1	Tiroid Hormonları (1)		Levothyron® (1)
<b>Sistemik Kullanılan Antiinfektifler</b>	19	<b>Fluorokinolonlar</b>	4	Ciprasid® (1), Cipro® (1), Tavanic® (1), Avelox® (1)
		1. Kuşak Sefalosporinler	2	Maksipor® (1), Sef® (1)
		2. Kuşak Sefalosporinler	1	Aksef® (1)
		3. Kuşak Sefalosporinler	3	Infex MR® (1), Ceftinex® (1) Clasem® (1)
		Penisilinler	2	Penisilin® (2)
		Penisilin Beta-Laktamaz İnhibitörü Kombinasyonları	7	Duocid® (1), Augmentin® (4), Klamoks® (2)
<b>Solunum Sistemi İlaçları</b>	4	<b>Non-Sedatif H1-Reseptör Antagonistleri</b>	2	Aerius® (1), Nurofen Cold & Flu® (1),
		Nazal Dekonjestanlar	1	Allegra® (1)
		Selektif Beta2-Adrenerjik Reseptör Agonistleri	1	Ventolin Şurup® (1)



### 4.2.3. Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Sistem-Organ Sınıflarına Göre Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında AİR içeren 84 anket olduğu ve bunların 42 tanesinde birden fazla reaksiyon yer aldığı (% 50) saptanmıştır. Anketlerde saptanan AİR'ler teker teker değerlendirildiğinde tüm anketlerde bulunan toplam AİR sayısı 144'dür. Ancak birden fazla AİR içeren anketlerde bulunan reaksiyonlar, aynı ya da farklı Sistem-Organ Sınıfı içinde yer almaktadır. AİR'lerce etkilenen Sistem-Organ Sınıfı değerlendirilmesi yapılırken, aynı ankette bulunan ve aynı Sistem-Organ Sınıfını etkileyen birden fazla AİR olsa dahi, bu AİR'lerce etkilenen Sistem-Organ Sınıfı sayısı tektir. Bu nedenle anketlerde bulunan AİR'ler Sistem-Organ Sınıfına göre değerlendirildiğinde toplam sayı 116 olarak bulunmuştur.

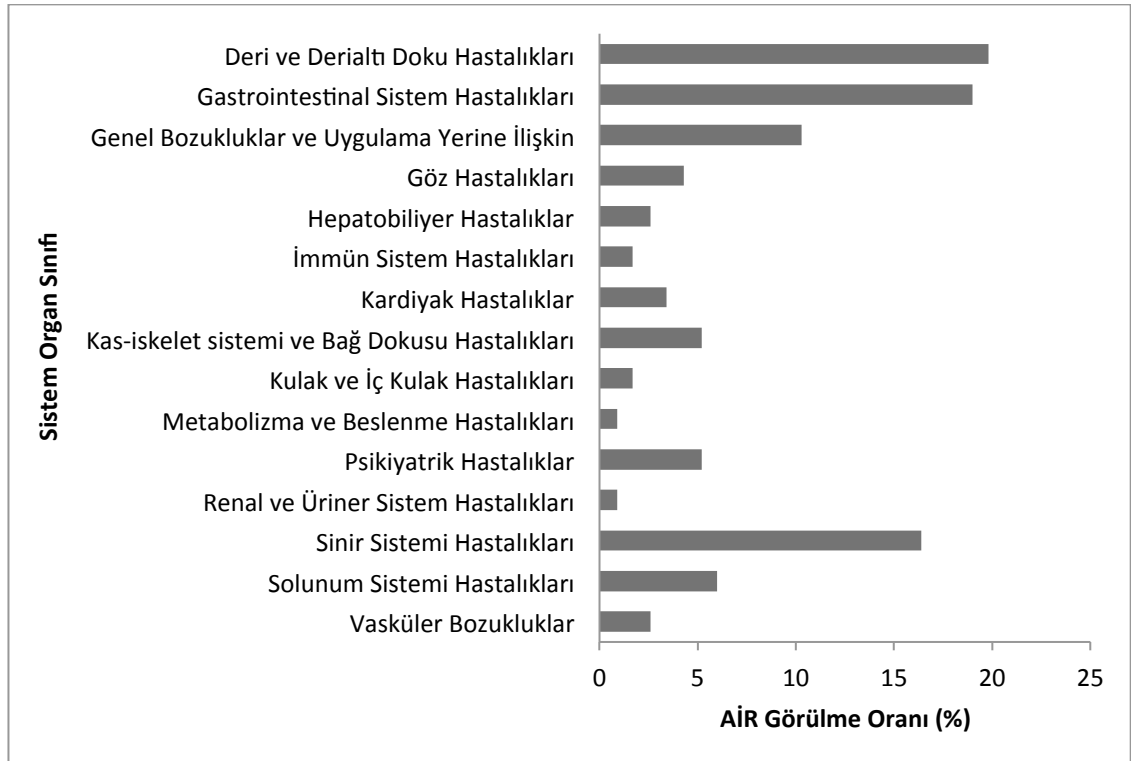
Advers ilaç reaksiyonlarının Sistem-Organ Sınıflarına göre dağılımı incelendiğinde; % 19,8 (n=23) oranla "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları" en sıklıkla etkilenen sınıf olarak tespit edilmiştir. Diğer sınıflar ise sırasıyla, "Gastrointestinal Sistem Hastalıkları" % 19,0 (n=22), "Sinir Sistemi Hastalıkları" % 16,4 (n=19), "Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar" % 10,3 (n=12), "Solunum Sistemi Hastalıkları" % 6,0 (n=7), "Kas-iskelet sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları" % 5,2 (n=6), "Psikiyatrik Hastalıklar" % 5,2 (n=6), "Göz Hastalıkları" % 4,3 (5), "Kardiyak Hastalıklar" % 3,4 (n=4), "Hepatobiliyer Hastalıklar" % 2,6 (n=3), "Vasküler Bozukluklar" % 2,6 (n=3), "İmmün Sistem Hastalıkları" % 1,7 (n=2), "Kulak ve İç Kulak Hastalıkları" % 1,7 (n=2), "Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları" % 0,9 (n=1), "Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları" % 0,9 (n=1) olarak bulunmuştur (Tablo 4.12 ve Şekil 4.3).

Araştırma kapsamında Sistem-Organ Sınıflarına göre gözlenen AİR'lerin ayrıntıları Tablo 4.13'de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre dağılımı

Etkilenen Sistem-Organ Sınıfı	n	% *
Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları	23	19,8
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	22	19,0
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar	12	10,3
Göz Hastalıkları	5	4,3
Hepatobilyer Hastalıklar	3	2,6
İmmün Sistem Hastalıkları	2	1,7
Kardiyak Hastalıklar	4	3,4
Kas-iskelet sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	6	5,2
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	2	1,7
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	1	0,9
Psikiyatrik Hastalıklar	6	5,2
Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları	1	0,9
Sinir Sistemi Hastalıkları	19	16,4
Solunum Sistemi Hastalıkları	7	6,0
Vasküler Bozukluklar	3	2,6

\* Anketlerde yer alan toplam AİR sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır (n=116).

**Şekil 4.3.** AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre dağılımı

Tablo 4.13. Sistem-Organ Sınıfına göre AİR'ler

Etkilenen Sistem-Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonu (n)*
Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları	<b>Kaşıntı (11)</b> , Döküntü (4), Dudaklarda kuruluk (1), kızarıklık (6), Ağız içinde baloncuk şeklinde kabarıklık (1), Ciltte kuruluk (2), Ciltte kabarıklık (1), Ağız içinde beyazlıklar (1), Saç dökülmesi (1)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	<b>Bulantı (7)</b> , Mide ağrısı (3), Karın ağrısı (2), İshal (8), Kanlı ishal (1), Mide yanması (2), Kusma (1), Kabızlık (2), Şişkinlik (1), Yutkunmada güçlük (1)
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar	<b>Halsizlik (5)</b> , Yara iyileşmesinde gecikme (1), Etkisizlik (1), Ateş (1), Enjeksiyon yerinde kızarıklık (1), Enjeksiyon yerinde ağrı (1), Yüzde şişlik (1), Güçsüzlük (1)
Göz Hastalıkları	Gözlerde şişlik (1), Gözlerde kızarıklık (1), Gözlerde kaşıntı (1), Görme bozukluğu (1), Göz kapaklarında şişme (1)
Hepatobilyer Hastalıklar	Karaciğer büyümesi, Karaciğer yağlanması (2), KC değerlerinde yükselme (1), AST yüksekliği (1), ALT yüksekliği (1)
İmmün Sistem Hastalıkları	Alerjik reaksiyon (2)
Kardiyak Hastalıklar	Kalp spazmı (1), Taşikardi (2), Çarpıntı (1), Göğüs ağrısı (2)
Kas-iskelet sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	Çenede kasılma (1), Kas ağrısı (2), Kemik ağrısı (1), Eklem ağrısı (2), Kas erimesi (tahlil sonuçlarına göre) (1), Bel ağrısı (1), Sırt ağrısı (1)
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	Kulaklarda kaşıntı (1), Kulak çınlaması (1)
Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları	Kolesterol yüksekliği (1)
Psikiyatrik Hastalıklar	Uykusuzluk (2), Cinsel isteksizlik (1), Halusinasyon (1), Kabus görme (2), Depresyon (1)
Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları	Böbrek ağrısı(1)
Sinir Sistemi Hastalıkları	<b>Uyku (7)</b> , Baş ağrısı (3), Anksiyete (2), Sersemlik (3), Baş dönmesi (4), Denge bozukluğu (1), Sedasyon (1), Konsantrasyon güçlüğü(1), Elektrik çarpması benzeri atma (1)
Solunum Sistemi Hastalıkları	Öksürük (2), Ses kısıklığı (2), Larinks ödemi (2), Solunum güçlüğü (2), Yutkunma güçlüğü (1)
Vasküler Bozukluklar	Sıcak basması (1), Hipertansiyon (2)

\*(n): Değerlendirilen anketlerde görülme sayısı

#### 4.2.4. Advers İlaç Reaksiyonu İçeren Anketlerin Cinsiyetlere Göre Değerlendirilmesi

Tez çalışmasına katılan tüm kadın hastaların % 20,8'inde, erkek hastaların ise % 17,5'ünde AİR saptanmıştır. Kadın ve Erkek hastalar AİR görülme sıklığına göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### Anketlerde Yer Alan Tüm İlaçların ATC Gruplarının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Anketlerde yer alan tüm ilaçların dahil olduğu ATC grupları, kullanan hastanın cinsiyetine göre değerlendirildiğinde “Kadın hasta anketlerinde” en çok yer alan ilaç grubunun “Solunum Sistemi İlaçları” ve “Kas-İskelet Sistemi İlaçları” olduğu gözlenmiştir. Erkeklerde ise “Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları”, “Solunum Sistemi İlaçları” ve “Sistemik Kullanılan Antiinfektifler”in sayıca diğer gruplardan fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Anketlerde bulunan ilaçların ATC grubu ve cinsiyetlere göre dağılımı

ATC Grubu	E	K
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	2	6
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar	3	2
Dermatolojik İlaçlar	14	29
Duyusal Organ İlaçları	5	19
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	2	8
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	13	24
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	34	23
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	38	102
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	59	71
Sinir Sistemi İlaçları	22	71
Sistemik Hormonal Preparatlar	3	12
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	56	84
Solunum Sistemi İlaçları	57	108

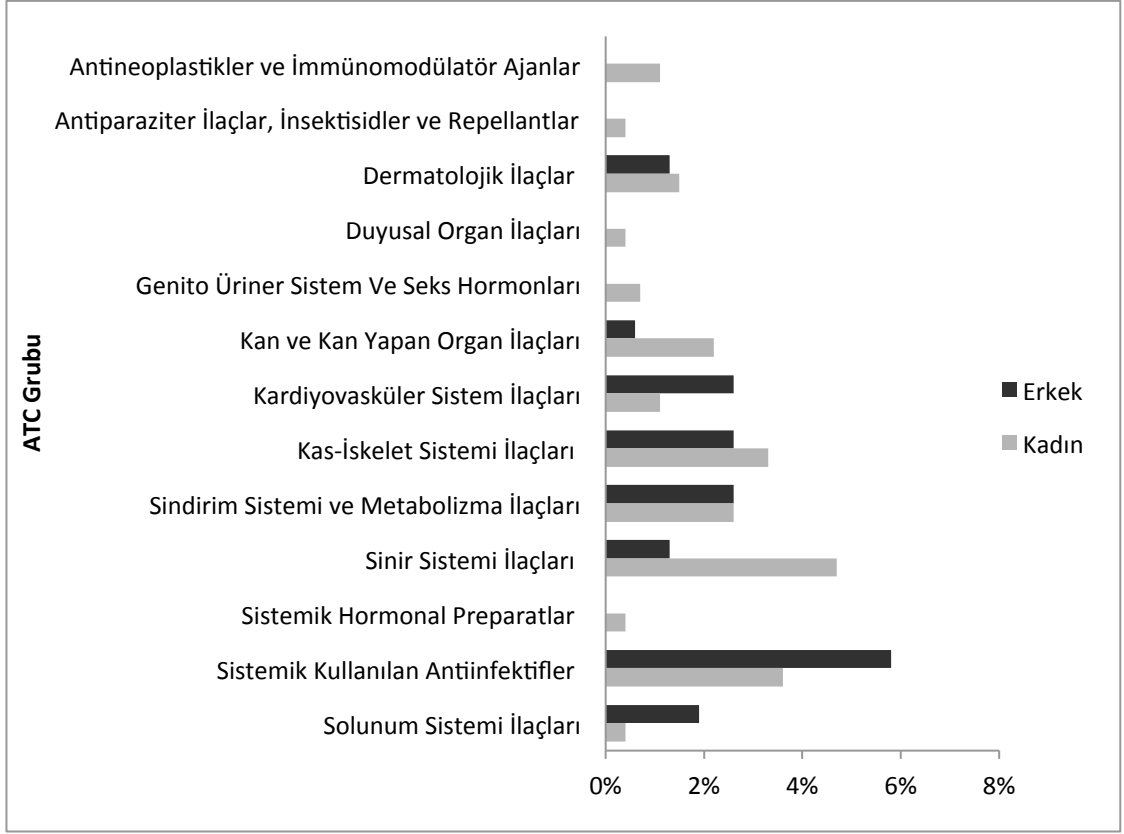
### Cinsiyetlere Göre Advers İlaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaç Gruplarının Dağılımı

Tüm erkek hastalar içinde en çok AİR neden olduğundan şüphelenilen ilaç grupları “Sistemik Kullanılan Antiinfektifler” % 5,8 (n=9), “Kardiyovasküler Sistem İlaçları” % 2,6 (n=4), “Kas-İskelet Sistemi İlaçları” % 2,6 (n=4). Kadın hastaların tamamında ise “Sinir Sistemi İlaçları” % 4,7 (n=13), “Sistemik Kullanılan Antiinfektifler” % 3,6 (n=10), “Kas-İskelet Sistemi İlaçları” % 3,3 (n=9) olarak saptanmıştır (Tablo 4.15, Şekil 4.4). AİR’ye neden olan ilaçlar ve cinsiyet değişkenlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 4.15.** AİR’ye neden olan ilaç gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

ATC Grubuna Göre İlaçlar	Cinsiyet				p
	Erkek		Kadın		
	n	% *	n	% *	
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	0	0	3	1,1	<b>0,101</b>
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar	0	0	1	0,4	<b>0,345</b>
Dermatolojik İlaçlar	2	1,3	4	1,5	<b>0,891</b>
Duyusal Organ İlaçları	0	0	1	0,4	<b>0,345</b>
Genito Üriner Sistem Ve Seks Hormonları	0	0	2	0,7	<b>0,181</b>
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	1	0,6	6	2,2	<b>0,195</b>
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	4	2,6	3	1,1	<b>0,251</b>
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	4	2,6	9	3,3	<b>0,688</b>
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	4	2,6	7	2,6	<b>0,979</b>
Sinir Sistemi İlaçları	2	1,3	13	4,7	<b>0,113</b>
Sistemik Hormonal Preparatlar	0	0,0	1	0,4	<b>0,345</b>
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	9	5,8	10	3,6	<b>0,416</b>
Solunum Sistemi İlaçları	3	1,9	1	0,4	<b>0,110</b>

\*Araştırmaya katılan toplam Kadın/Erkek sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır (Kadın n=274, Erkek n=154).



**Şekil 4.4.** AİR'ye neden olan ilaç gruplarının cinsiyetlere göre dağılımı

Advers ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki yüzdelerinin, cinsiyetlere göre değerlendirilmesi yapılmıştır. Buna göre erkeklerde “Sistemik Kullanılan Antiinfektifler” ve “Dermatolojik İlaçlar”ın daha yüksek oranla AİR'ye neden olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda ise “Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar” ve “Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar”ın AİR'ye neden olma oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ATC grupları içinde ilaçların AİR'ye neden olma oranları cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.16, Şekil 4.5).

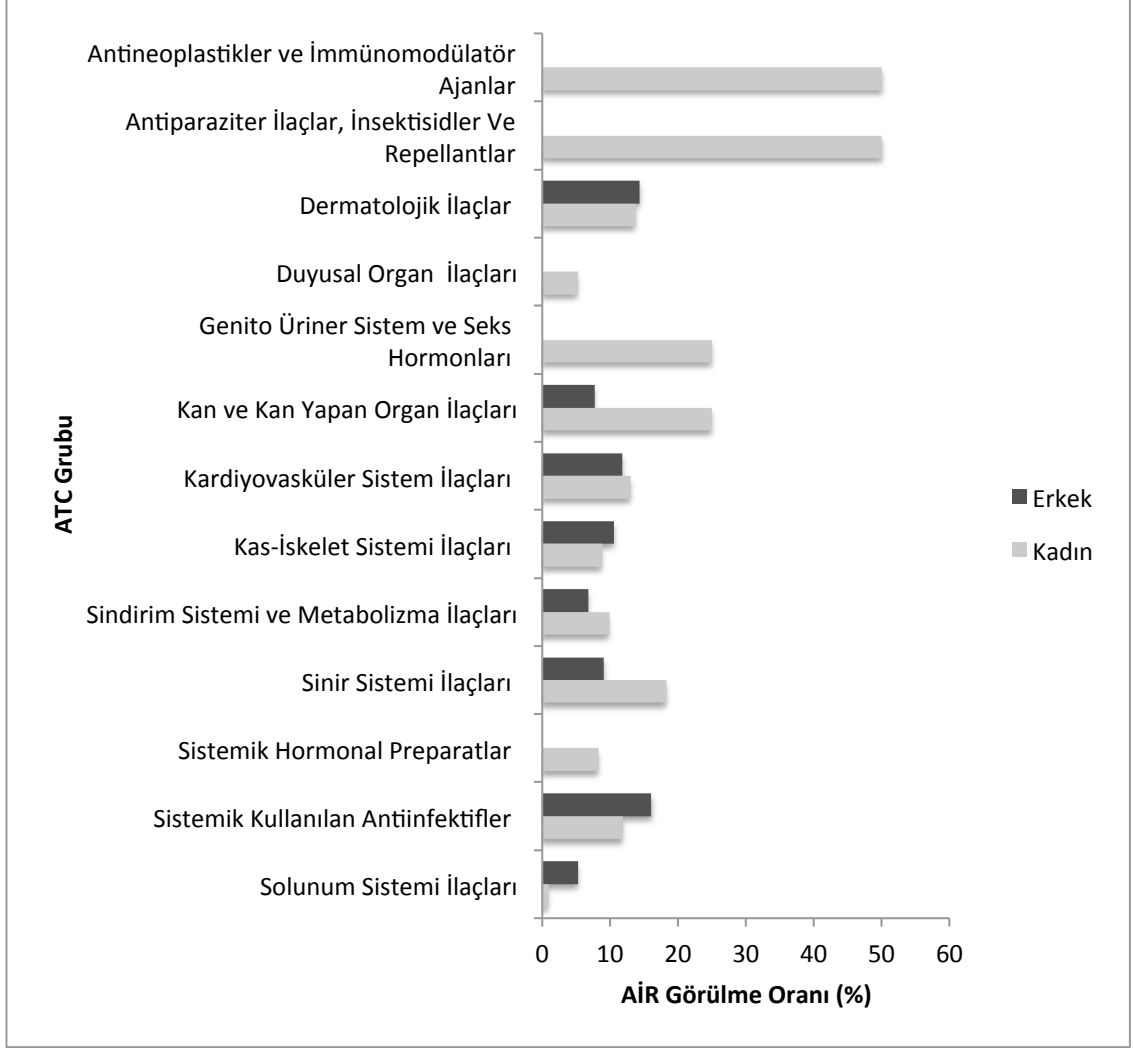
**Tablo 4.16.** AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki dağılımının cinsiyetlere göre değerlendirilmesi

ATC Grubu	Cinsiyet						p
	Erkek			Kadın			
	n1	n2	% *	n1	n2	% *	
Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	2	0	0,0	6	3	50,0	-
Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler Ve Repellantlar	3	0	0,0	2	1	50,0	-
Dermatolojik İlaçlar	14	2	14,3	29	4	13,8	0,649
Duyusal Organ İlaçları	5	0	0,0	19	1	5,3	-
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	2	0	0,0	8	2	25,0	-
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	13	1	7,7	24	6	25,0	0,204
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	34	4	11,8	23	3	13,0	0,596
Kas-iskelet Sistemi İlaçları	38	4	10,5	102	9	8,8	0,490
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	59	4	6,8	71	7	9,8	0,381
Sinir Sistemi İlaçları	22	2	9,1	71	13	18,3	0,251
Sistemik Hormonal Preparatlar	3	0	0,0	12	1	8,3	-
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	56	9	16,1	84	10	11,9	0,322
Solunum Sistemi İlaçları	57	3	5,3	108	1	0,9	0,119

n1: Tüm çalışma kapsamında ilgili cinsiyette ilgili ATC grubu ilacı kullanan hasta sayısı

n2: İlgili cinsiyette AİR'ye neden olan ilgili ATC grubu ilacı kullanan hasta sayısı

\*% =  $100 \times (n2/n1)$



**Şekil 4.5.** AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki dağılımının cinsiyetlere göre değerlendirilmesi

#### **Adverse İlaç Reaksiyonu Sonucu Etkilenen Sistem-Organ Sınıflarının Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi**

Tez çalışması kapsamında saptanan AİR sonucu etkilenen Sistem-Organ Sınıfı dağılımı incelendiğinde, tüm erkek hastalar içinde “Gastrointestinal Hastalıklar” % 6,5 (n=10), “Sinir Sistemi Hastalıkları” % 4,5 (n=7), “Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları” % 3,9 (n=6) ilk üç sırada yer almaktadır. Tüm kadın hastalar içinde ise ilk üç sırada “Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları” % 6,2 (n=17), “Sinir Sistemi Hastalıkları” % 4,4 (n=12) ve “Gastrointestinal Hastalıklar” % 4,4 (n=12) yer

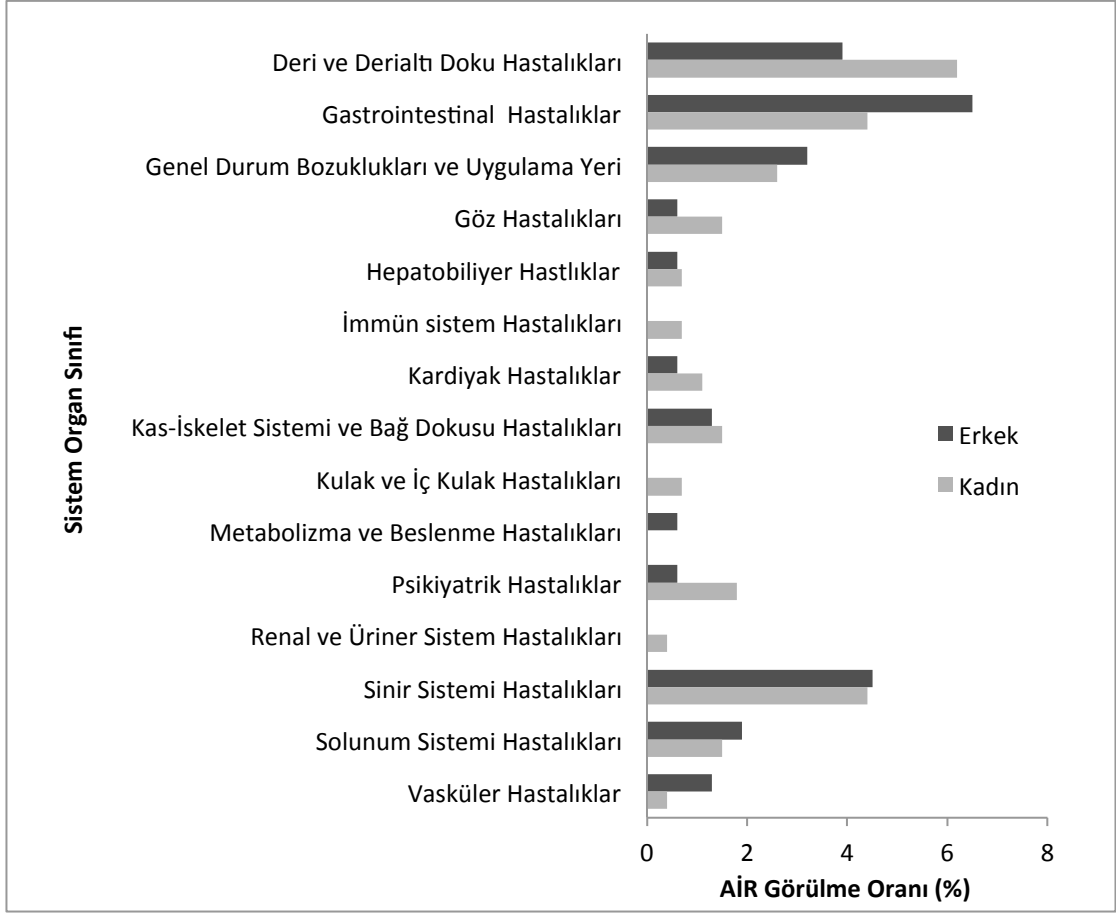


almaktadır (Tablo 4.17 ve Şekil 4.6). Saptanan AiR'ler ve cinsiyet değişkenlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.17.** Cinsiyetlere göre Sistem-Organ Sınıfı dağılımı

	Cinsiyet				p
	Erkek		Kadın		
	n	% *	n	% *	
<b>Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları</b>	6	3,9	17	6,2	<b>0,428</b>
<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b>	10	6,5	12	4,4	<b>0,470</b>
<b>Genel Durum Bozuklukları ve Uygulama Yeri Hastalıkları</b>	5	3,2	7	2,6	<b>0,680</b>
<b>Göz Hastalıkları</b>	1	0,6	4	1,5	<b>0,433</b>
<b>Hepatobiliyer Hastalıklar</b>	1	0,6	2	0,7	<b>0,923</b>
<b>İmmün sistem Hastalıkları</b>	0	0	2	0,7	<b>0,181</b>
<b>Kardiyak Hastalıklar</b>	1	0,6	3	1,1	<b>0,636</b>
<b>Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları</b>	2	1,3	4	1,5	<b>0,891</b>
<b>Kulak ve İç Kulak Hastalıkları</b>	0	0	2	0,7	<b>0,181</b>
<b>Metabolizma ve beslenme Hastalıkları</b>	1	0,6	0	0	<b>0,152</b>
<b>Psikiyatrik Hastalıklar</b>	1	0,6	5	1,8	<b>0,292</b>
<b>Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları</b>	0	0	1	0,4	<b>0,345</b>
<b>Sinir Sistemi Hastalıkları</b>	7	4,5	12	4,4	<b>1,000</b>
<b>Solunum Sistemi Hastalıkları</b>	3	1,9	4	1,5	<b>0,706</b>
<b>Vasküler Hastalıklar</b>	2	1,3	1	0,4	<b>0,279</b>

\*Araştırmaya katılan toplam Kadın/Erkek sayısı içindeki oran dikkate alınmıştır. (Kadın n=274, Erkek n=154).



**Şekil 4.6.** Cinsiyetlere göre etkilenen Sistem-Organ Sınıflarının dağılımı

#### 4.2.5. Ciddi Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirmesi

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlar ciddi olarak değerlendirilmiştir. Araştırma kapsamında saptanan 84 tane AİR reaksiyonu içeren anketin 33 (% 39,3) tanesi bu kriterlerden bir tanesini sağlamaktadır. Ciddi olarak değerlendirilen AİR içeren 33 ankette, 35 adet AİR'ye neden olduğundan şüphelenilen ilaç ve birden fazla AİR içeren anketler nedeniyle toplam 52 adet AİR bulunmaktadır.

Ciddi olarak değerlendirilen AİR içeren 33 anketin % 72,7'si (n=24) kadın hasta, % 27,3'ü (n=9) erkek hasta anketidir. AİR saptanan tüm kadın hasta anketlerinin % 42,1'i, AİR saptanan tüm erkek hasta anketlerinin ise % 33,3'ü ciddi AİR içermektedir (p>0,05).

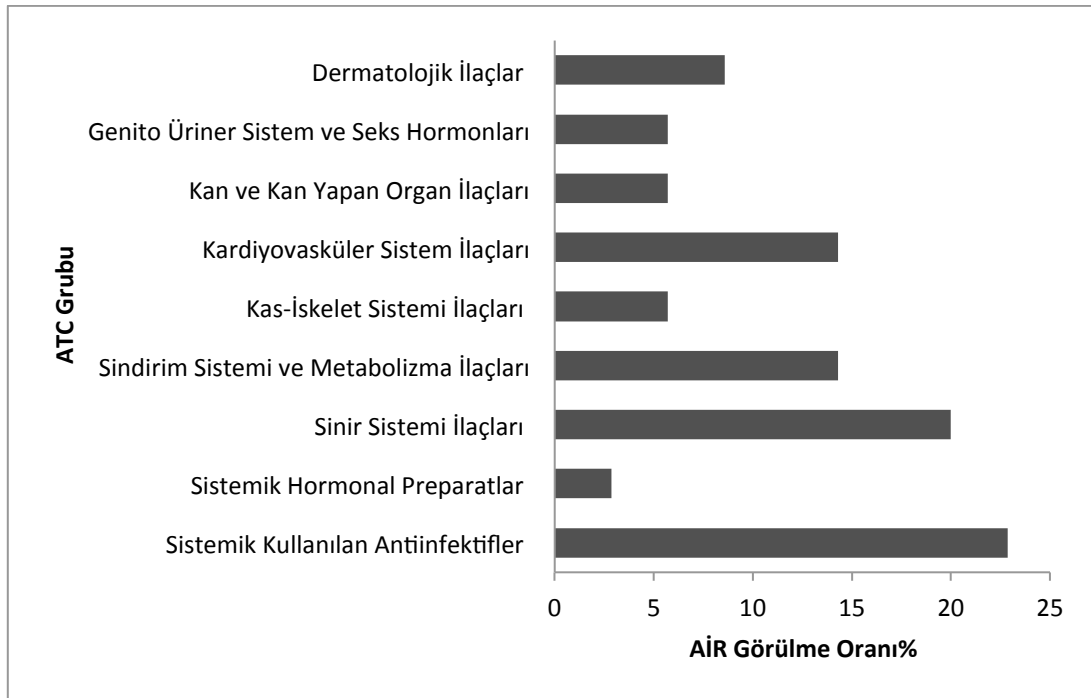
### Ciddi Advers İlaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaç Gruplarının Dağılımı

Tüm ciddi AİR'ye neden olan ilaçların ATC gruplarına göre oranları değerlendirildiğinde, Sistemik Kullanılan Antiinfektifler % 22,9 (n=8), Sinir Sistemi İlaçları % 20,0 (n=7) , Kardiyovasküler Sistem İlaçları ile Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları % 14,3 (n=5)'lük oranlarla ilk üç sırada yer almaktadır (Tablo 4.18 ve Şekil 4.7).

**Tablo 4.18.** Ciddi AİR'lere neden olan ilaç gruplarının dağılımı

İlaçların ATC Grubu	n	%
Dermatolojik İlaçlar	3	8,6
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	2	5,7
Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları	2	5,7
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	5	14,3
Kas-İskelet Sistemi İlaçları	2	5,7
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	5	14,3
Sinir Sistemi İlaçları	7	20,0
Sistemik Hormonal Preparatlar	1	2,9
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	8	22,9
<b>TOPLAM</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

\* Ciddi AİR 'ye neden olan ilaç sayısı (n=35) içindeki oran alınmıştır.



**Şekil 4.7.** Ciddi AİR'lere neden olan ilaç gruplarının dağılımı

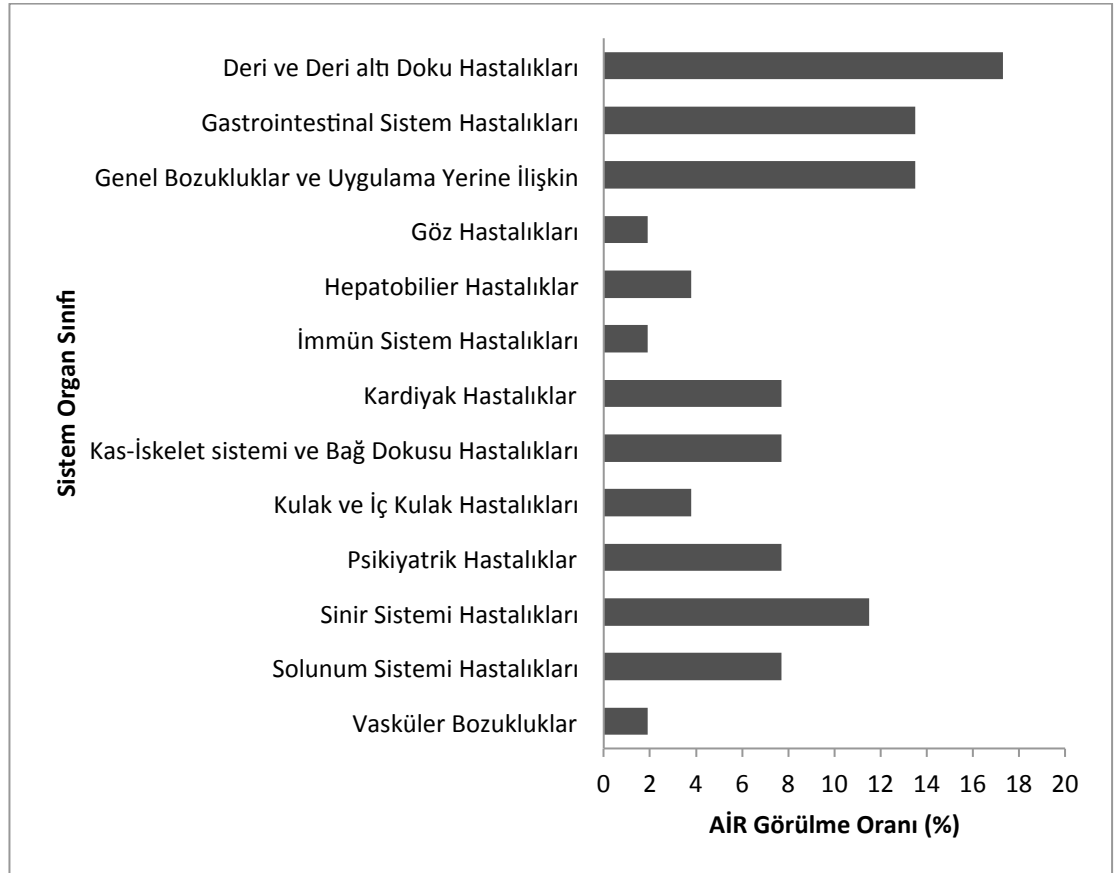
#### **Ciddi Advers İlaç Reaksiyonları Sonucu Etkilenen Sistem-Organ Sınıfı Dağılımı**

Ciddiyet kriterlerine bağlı olarak ciddi olarak değerlendirilen Ciddi AİR'ler Sistem-Organ Sınıfına göre gruplandırıldığında, "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları"nın % 17,3 (n=9), "Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar"ın % 13,5 (n=7), "Gastrointestinal Sistem Hastalıkları"nın % 13,5 (n=7), "Sinir Sistemi Hastalıkları"nın % 11,5 (n=6) oranında görüldüğü saptanmıştır (Tablo 4.19 ve Şekil 4.8).

**Tablo 4.19.** Ciddi AİR'lerin etkilenen Sistem-Organ Sınıfına göre dağılımı

Etkilenen Sistem-Organ Sınıfı	n	% *
Deri ve Deri altı Doku Hastalıkları	9	17,3
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	7	13,5
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar	7	13,5
Göz Hastalıkları	1	1,9
Hepatobilier Hastalıklar	2	3,8
İmmün Sistem Hastalıkları	1	1,9
Kardiyak Hastalıklar	4	7,7
Kas-İskelet sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	4	7,7
Kulak ve İç Kulak Hastalıkları	2	3,8
Psikiyatrik Hastalıklar	4	7,7
Sinir Sistemi Hastalıkları	6	11,5
Solunum Sistemi Hastalıkları	4	7,7
Vasküler Bozukluklar	1	1,9

\* Toplam ciddi AİR sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır (n=52).

**Şekil 4.8.** Ciddi AİR'lerin etkilenen Sistem-Organ Sınıfına göre dağılımı

#### **4.2.6 Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Şüphe Edilen İlaç İle İlişkisinin Değerlendirilmesi**

Anketlerde saptanan AİR'ler teker teker değerlendirildiğinde tüm anketlerde bulunan toplam AİR sayısı 144 olarak bulunmuştur. Nedensellik değerlendirmesi yapılırken Sistem-Organ Sınıfından bağımsız olarak her bir AİR ayrı ayrı değerlendirilmiştir. AİR'ler ile şüphenilen ilaç arasındaki olasılığı belirlemek üzere nedensellik değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirme için en sık kullanılan iki yöntem olan Naranjo Olasılık Skalası ve TÜFAM tarafından da kullanılan ve DSÖ-UİM tarafından uluslar arası ilaç izleme programına dahil ülkeler için geliştirilmiş olan değerlendirme kriterleri kullanılmıştır (73).

##### **Naranjo AİR Olasılık Değerlendirmesi**

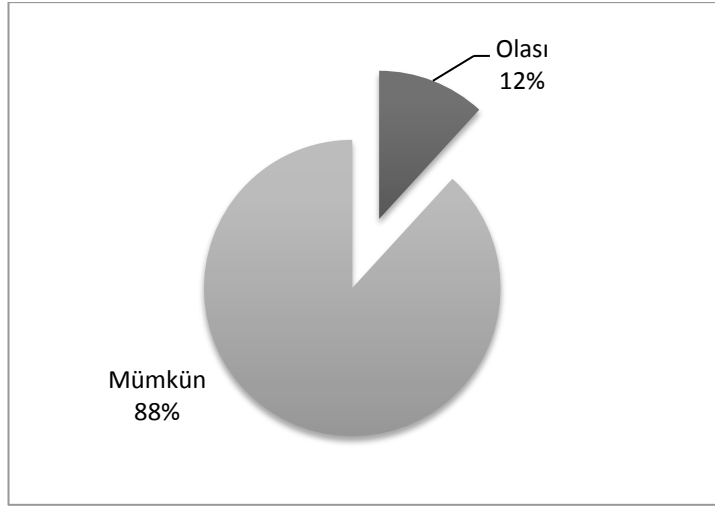
Tez çalışması kapsamında hazırlanan ankette, saptanan AİR'lerin ilaç ile ilişkisinin değerlendirilmesini sağlamak üzere, Naranjo AİR Olasılık Skalası'nda bulunan sorulara yer verilmiştir.

Hastaların sorulara verdikleri cevaplara göre skalada belirtilmiş puanlar verilmiş ve toplam puan üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Naranjo AİR Olasılık Skalası'na göre toplam puan; >9 ise "Kesin", 5-8 ise "Olası", 1-4 ise "Mümkün" ve <1 ise "Kuşkulu" olarak sınıflandırılmıştır.

Araştırmada kapsamında saptanan 144 AİR'nin 17 tanesinde toplam puan 5-8 arasında, 127 tanesinde ise toplam puan 1-4 arasında bulunmuştur. Puanlamaya göre AİR-ilaç ilişkisi 17 AİR'de "olası" ve 127 AİR'de "mümkün" olarak saptanmıştır. Araştırmada 9 ve üzeri puan alıp "kesin" ve 0'dan küçük puan alıp "kuşkulu" olarak değerlendirilen AİR bulunmamıştır (Tablo 4.20 ve Şekil 4.9).

**Tablo 4.20.** Naranjo Puanlamasına göre dağılım

Toplam Puan	n	%
Kesin (>9 puan)	0	0
Olası (5-8 puan)	17	12
Mümkün (1-4 puan)	127	88
Kuşkulu (<1 puan)	0	0

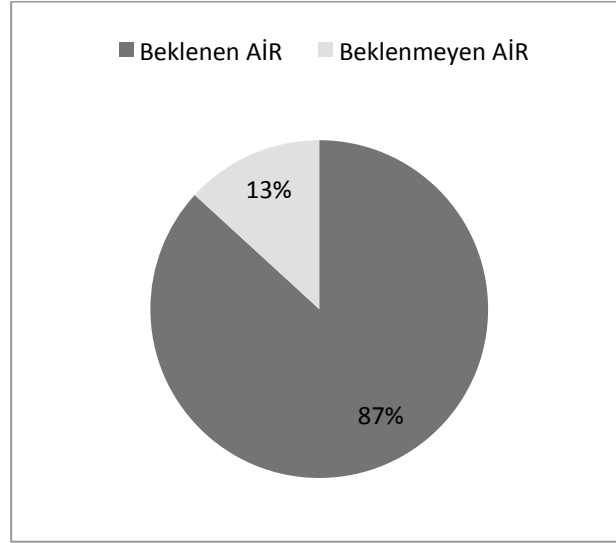
**Şekil 4.9.** Advers reaksiyon-ilaç ilişkisi

### Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik Değerlendirmesi

Dünya Sağlık Örgütü nedensellik değerlendirme kriterleri dikkate alınarak değerlendirme yapıldığında, ilaç ile AİR ilişkisi “Kesin”, “Olası/Olabilir”, “Mümkün”, “Olasılık Dışı”, Koşullu/Sınıflanmamış”, “Değerlendirilemez” olarak kategorize edilmektedir. Araştırma kapsamında saptanan AİR’ler DSÖ değerlendirme kriterleri dikkate alınarak incelenmiştir. Bu inceleme sonucu AİR’lerin % 19,4’ünün ilaç ile ilişkisi “Olası/Olabilir”, % 80,6’sının ise “Mümkün” olarak saptanmıştır. Diğer kategorilere dahil edilebilecek AİR bulunmamıştır.

#### 4.2.7. Saptanan Advers İlaç Reaksiyonunun İlacın Kısa Ürün Bilgisinde Bulunması

Saptanan 144 AİR'nin 125 (% 86,8) tanesi, ilacın KÜB'ünde verilen bilgiler arasında yer almaktadır ve "beklenen AİR" olarak değerlendirilmiştir. 19 (% 13,2) reaksiyon ise ilacın kısa ürün bilgisinde bulunmamaktadır ve "beklenmeyen AİR" olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** İlacın KÜB'de bulunan/bulunmayan AİR Yüzdesi

Saptanan AİR, ilacın kısa ürün bilgisinde bulunmayan ilaçlar ve oluşan reaksiyonlar Tablo 4.21'de verilmiştir.



**Tablo 4.21.** Beklenmeyen AİR'ye neden olan ilaçlar ve reaksiyonlar

Farmakolojik Grup	İlaç Adı	Advers ilaç reaksiyonu
Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	Naprasyn EC®	Yara İyileşmesinde Gecikme
	Dolorex®	Kanlı İshal
	Nurofen®	Ses Kısıklığı
	Bi-Profenid®	Sedasyon
Biguanidler	Matofin®	Uyku
	Glifor®	Uyku
Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri	Duxet®	Göğüs Ağrısı
	Prozac®	Karaciğer Yağlanması
Selektif beta2 adrenoreseptör agonistleri	Ventolin Şurup®	Yüzde Kızarıklık
Proton Pompası İnhibitörleri	Razogen®	Kalp Spazmı
İmidazol Türevleri	Biteral®	Ağız İçinde Baloncuk Şeklinde Kabarcıklar
Amfetaminler	Concerta®	Çenede Kasılma
Sentetik Kuvaterner Amonyum Bileşikleri	Nospazm®	Halusinasyon
Demir Preparatları	Ferro Sanol®	Kulak Çınlaması, Çarpıntı
Topikal oftalmik antiinflamatuvar ilaçlar	Restasis®	Vücutta Kızarıklık
Anjiyotensin II Antagonistler	Atacand®	Uyku
Glukokortikoidler	Depomedrol®	Eklem Ağrısı
ADE İnhibitörü ve Diüretik Kombinasyonları	Delix Plus®	Ses Kısıklığı
Antitrombotik İlaçlar	Plavix®	Kolestrol Yüksekliği

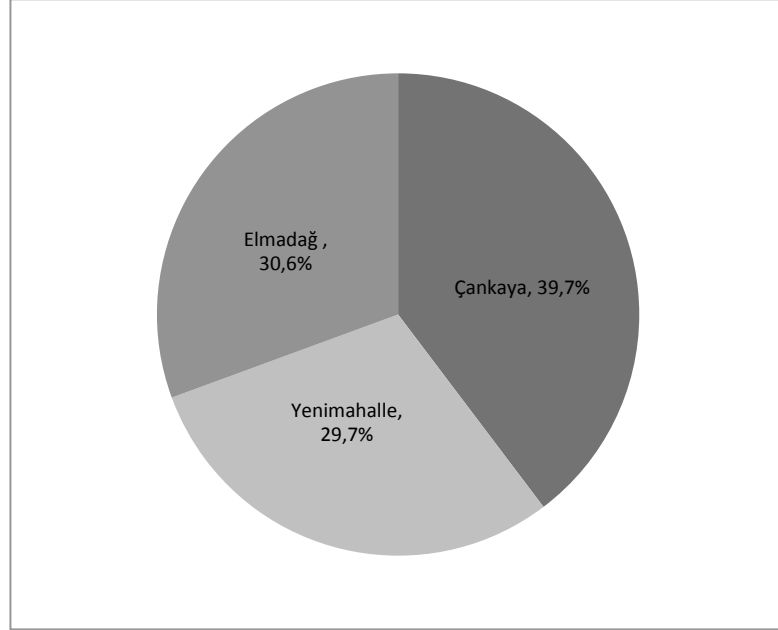
### 4.3. İlçelere Göre Anketlerin Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında yapılan toplam 428 anketten 170 anket (% 39,7) Çankaya, 127 anket (% 29,7) Yenimahalle ve 131 anket (% 30,6) Elmadağ bölgesinde yapılmıştır (Tablo 4.22 ve Şekil 4.11).

**Tablo 4.22.** İlçelere göre toplam anket sayısı

	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ	
	n	% *	n	% *	n	% *
<b>Toplam Anket Sayısı</b>	170	39,7	127	29,7	131	30,6

\*Toplam anket sayısı içindeki yüzdesi

**Şekil 4.11.** İlçelere göre toplam anket sayısı

#### 4.3.1. İlçelere Göre Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri ilçelere göre değerlendirilmiştir. Çankaya ilçesinde yaş ortalaması 39,3 olup, hastaların % 61,2'si kadın, % 38,8'i erkektir. Yenimahalle ilçesinde yaş ortalaması 36,6, hastaların % 66,9'u kadın ve % 33,1'i erkektir. Elmadağ bölgesinde ise yaş ortalaması 39,6'dır; hastaların % 64,9'u kadın, % 35,1'i erkektir (Tablo 4.23). İlçeler arası cinsiyetlerin dağılımı değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.23.** İlçelere göre hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

İlçe	Ort Yaş	Yaş aralığı	Cinsiyet			
			K (n)		E (n)	
Çankaya	39,31	3-64	104	% 61,2	66	% 38,8
Yenimahalle	36,59	1-65	85	% 66,9	42	% 33,1
Elmadağ	39,59	2-65	85	% 64,9	46	% 35,1

Hastaların eğitim düzeylerine göre ilçeler arası dağılımı Tablo 4.24'de verilmiştir. Eğitim düzeyleri lise ve üstü düzey olanlar ile lise altı düzey olanların oranları, ilçelere göre değerlendirilmiş ve ilçeler arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.24.** Hastaların eğitim düzeylerinin ilçeler arası dağılımı

Eğitim Düzeyi	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ	
	n	%	n	%	n	%
Okul öncesi	14	8,2	11	8,7	9	6,9
Okur-yazar değil	1	0,6	1	0,8	2	1,5
Okur-Yazar	3	1,8	1	0,8	5	3,8
İlkokul-Ortaokul	14	8,2	17	13,4	66	50,4
Lise	77	45,3	39	30,7	24	18,3
Yüksekokul/Üniversite	52	30,6	44	34,7	22	16,8
Lisansüstü/Doktora	9	5,3	14	11	3	2,3

Araştırmaya katılan hastaların çalışma alanlarına göre ilçeler arası dağılımı Tablo 4.25'de verilmiştir.

**Tablo 4.25.** İlçelere göre hastaların çalışma alanları

Çalışma Alanı	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ	
	n	%	n	%	n	%
Kamu	21	12,4	23	18,1	16	12,2
Özel sektör	19	11,2	27	21,3	9	6,9
Serbest	34	20	19	15	15	11,5
Emekli	29	17,1	13	10,2	9	6,9
Ev hanımı	30	17,7	22	17,3	52	39,7
Öğrenci	21	12,4	10	7,9	18	13,7
Okul öncesi	14	8,2	11	8,7	9	6,9
Çalışmıyor	2	1,2	2	1,6	3	2,3

#### 4.3.2. İlçelere Göre Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirmesi

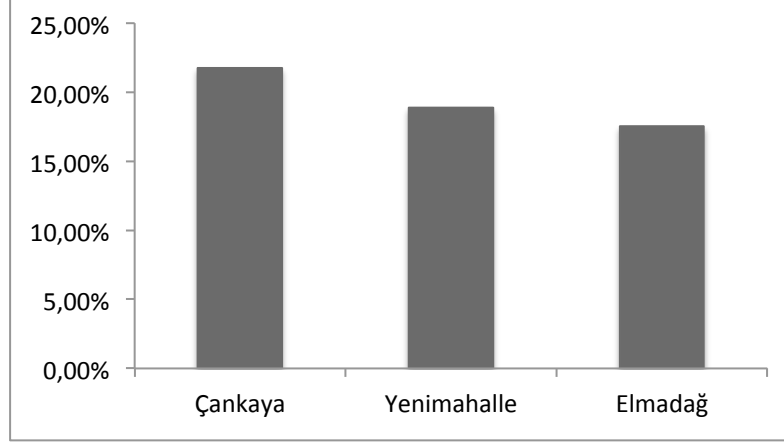
Tez çalışması kapsamında tamamlanan anketlerde yer alan tüm ilaçların ilçelere göre dağılımı Tablo 4.26'da verilmiştir. Araştırma kapsamında tamamlanan anketlerde bulunan tüm ilaçlar değerlendirilmiş; Çankaya ve Yenimahalle ilçelerinde, sırasıyla % 21,1 ve % 19,7'lik oranla Solunum Sistemi İlaçlarının, Elmadağ ilçesinde ise % 19,3'lük oranla Kas-İskelet Sistemi İlaçlarının ilk sırada yer aldığı bulunmuştur.

**Tablo 4.26.** İlçelere göre tüm ilaçların dağılımı

ATC Grubu	Çankaya	%	Yenimahalle	%	Elmadağ	%
<b>Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar</b>	5	1,4	0	0	3	1,1
<b>Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar</b>	1	0,3	2	0,9	2	0,7
<b>Dermatolojik İlaçlar</b>	21	5,8	13	5,7	9	3,3
<b>Duyusal Organ İlaçları</b>	10	2,8	12	5,3	2	0,7
<b>Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları</b>	4	1,1	5	2,2	1	0,4
<b>Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları</b>	11	3	8	3,5	18	6,6
<b>Kardiyovasküler Sistem İlaçları</b>	26	7,2	11	4,8	20	7,3
<b>Kas-İskelet Sistemi İlaçları</b>	52	14,3	34	14,9	53	19,3
<b>Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları</b>	57	15,7	23	10,1	50	18,3
<b>Sinir Sistemi İlaçları</b>	38	10,5	31	13,6	24	8,8
<b>Sistemik Hormonal Preparatlar</b>	5	1,4	2	0,9	8	2,9
<b>Sistemik Kullanılan Antiinfektifler</b>	56	15,4	42	18,4	42	15,3
<b>Solunum Sistemi İlaçları</b>	77	21,2	45	19,7	42	15,3
<b>Toplam</b>	<b>363</b>	<b>100</b>	<b>228</b>	<b>100</b>	<b>274</b>	<b>100</b>

#### 4.3.3 Advers İlaç Reaksiyonu İçeren Anketlerin İlçelere Göre Değerlendirilmesi

Çankaya ilçesindeki anketlerin % 21,8 (n=37)'i, Yenimahalle ilçesinde % 18,9 (n=24)'u ve Elmadağ ilçesinde % 17,6 (n=23)'sü bir veya birden fazla AİR içermektedir (Şekil 4.12). İlçeler arası AİR sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).



**Şekil 4.12.** AİR içeren anketlerin ilçelere göre dağılımı

Çankaya bölgesinde AİR saptanan 37 anketin % 51,4'ü birden fazla AİR içermektedir, % 27'sinde saptanan AİR tedavi gerektirmiştir ve % 45,9'u bu AİR'yi hekim veya eczacıya bildirilmiştir.

Yenimahalle bölgesinde AİR içeren anketlerin yarısı birden fazla AİR içermektedir, % 12,5'inde AİR tedavi gerektirmiştir ve % 50'si hekim veya eczacıya bildirilmiştir.

Elmadağ bölgesinde ise AİR içeren anketlerin % 47,8'i birden fazla AİR içermektedir, % 13'ünde saptanan AİR tedavi gerektirmiştir ve % 52,7'si hekim veya eczacıya bildirilmiştir (Tablo 4.27).

Birden fazla AİR içeren anket sayısı, tedavi gerektiren AİR içeren anket sayısı, hekim ya da eczacıya bildirilen AİR içeren anket sayıları, ilçelere göre değerlendirildiğinde, ilçeler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.27.** AİR içeren anketlerin genel değerlendirilmesi

	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ		p
	n	% *	n	% *	n	% *	
<b>Birden fazla AİR içeren anket</b>	19	51,4	12	50	11	47,8	0,965
<b>Tedavi gerektiren AİR içeren anket</b>	10	27	3	12,5	3	13,0	0,256
<b>AİR hekim veya eczacıya bildirilmiş anket</b>	17	45,9	12	50	12	52,2	0,887

\* İlçelerde AİR içeren toplam anket sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır (Çankaya n=37, Yenimahalle n=24, Elmadağ n=23).

#### 4.3.4. İlçelere Göre Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında AİR tespit edilen anketler ilçelere göre değerlendirildiğinde, Çankaya bölgesinde AİR içeren anketlerde ortalama yaş 39,15 olup AİR tespit edilen hastalardan 26'sı (% 70,3) kadın, 11'i (% 29,7) erkektir. Yenimahalle bölgesinde AİR içeren anketlerde ortalama yaş 40,2 ve kadın/erkek sayısı sırasıyla 15 (% 62,5) ve 9 (% 37,5)'dur. Elmadağ bölgesinde ise AİR içeren anketlerde ortalama yaş 39,5 ve hastalardan 16'sı (% 69,6) kadın, 7'si (% 30,4) erkektir (Tablo 4.28). Araştırma kapsamında ilçelerde tüm kadın ve erkek hastalar içinde Çankaya'da kadınların % 25'i, erkeklerin % 16,7'si, Yenimahalle'de kadınların % 17,6'sı ve erkeklerin % 21,4'ü , Elmadağ'da ise kadınların % 18,8'i ve erkeklerin % 15,2'sinde AİR saptanmıştır. İstatistiksel olarak yapılan değerlendirmede ilçeler arası cinsiyet özelliklerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.28.** İlçelere göre, AİR saptanan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

	n	Ortalama Yaş	Yaş Aralığı	Cinsiyet	
				K (n)	E (n)
<b>Çankaya</b>	37	39,15	3-58	26	11
<b>Yenimahalle</b>	24	40,23	1-64	15	9
<b>Elmadağ</b>	23	39,52	7-62	16	7

Advers ilaç reaksiyonu tespit edilen hastaların eğitim düzeylerinin ilçelere göre dağılımı incelenmiş ve dağılımı Tablo 4.29'da verilmiştir. AİR reaksiyonu saptanan hastaların eğitim düzeyleri lise ve üstü düzey olanlar ile lise altı düzey olanların oranları ilçelere göre değerlendirilmiş ve ilçeler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.29.** AİR tespit edilen hastaların eğitim düzeylerinin ilçelere göre dağılımı

Eğitim Düzeyi	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
Okul öncesi	2	5,4	1	4,1	0	0	3
Okur-yazar değil	0	0	1	4,1	1	4,3	2
Okur-Yazar	1	2,7	0	0	0	0	1
İlkokul	2	5,4	4	16,6	7	30,4	13
Lise	18	21,6	5	20,8	6	26	29
Yüksekokul/Üniversite	12	32,4	8	33,3	8	34,7	28
Lisansüstü/Doktora	2	5,4	5	20,8	1	4,3	8

Advers ilaç reaksiyonu tespit edilen hastaların çalışma alanına göre dağılımına bakıldığında, Çankaya ve Elmadağ'da ev hanımı, Yenimahalle'de ise özel sektör çalışanlarının çoğunlukta olduğu bulunmuştur (Tablo 4.30).

**Tablo 4.30.** AİR tespit edilen hastaların çalışma alanına göre dağılımı

Çalışma Alanı	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
Kamu	7	18,9	6	25	7	30,4	20
Özel sektör	6	16,2	7	29,2	3	13,0	16
Serbest	4	10,8	2	8,3	0	0	6
Emekli	4	10,8	3	12,5	3	13,0	10
Ev hanımı	9	24,3	5	20,8	8	33,3	22
Öğrenci	5	13,5	0	0	2	8,69	7
Okul öncesi	2	5,4	1	4,2	0	0	3



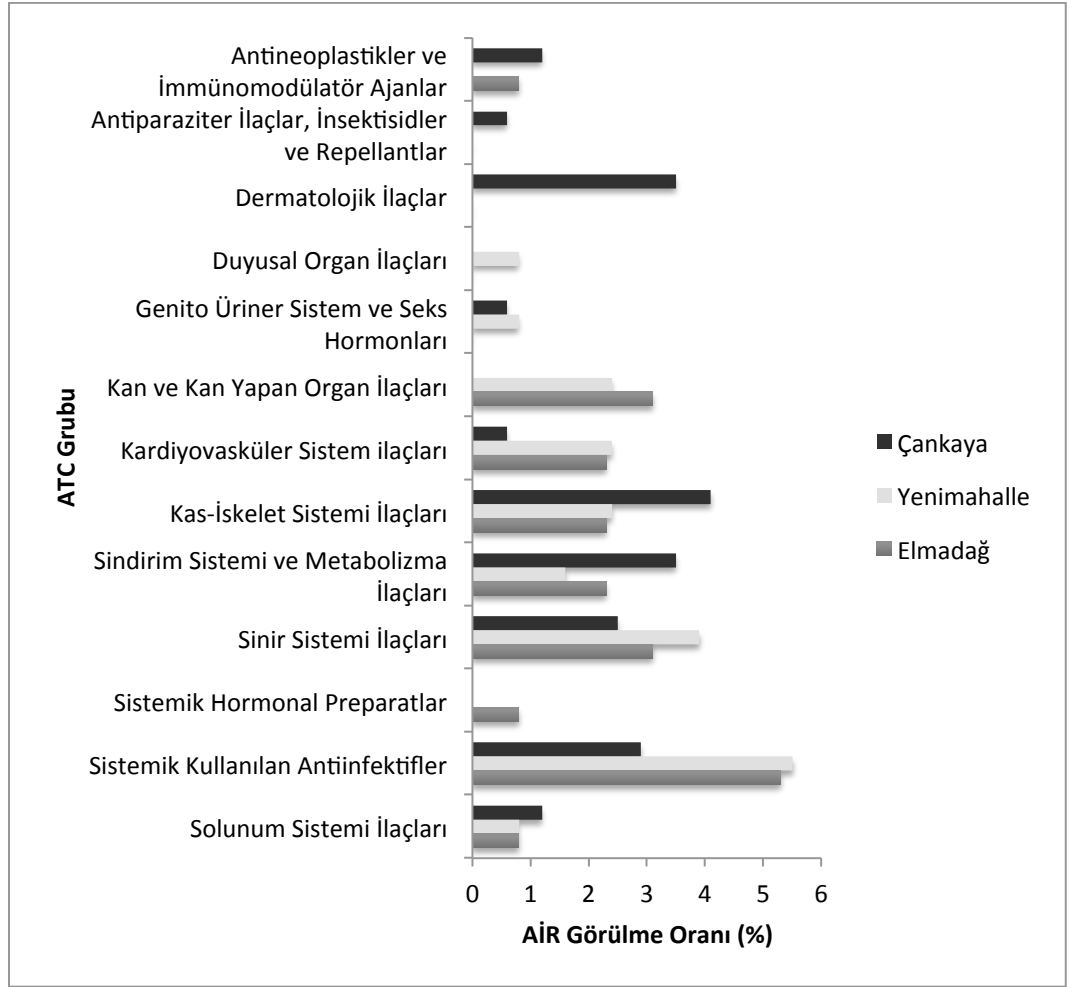
#### 4.3.5. İlçelere Göre Advers İlaç Reaksiyonuna Neden Olan İlaçların Değerlendirilmesi

Çankaya ilçesinde yapılan tüm anketlerde AİR'ye neden olan ilaçların ATC grubuna göre dağılımı Tablo 4.31 ve Şekil 4.13'de verilmiştir. Bu değerlendirmede toplam anketler içinde AİR'ye neden olma oranı Kas-İskelet Sistemi İlaçları % 4,1 (n=7), Sinir Sistemi İlaçları % 3,5 (n=6), Dermatolojik İlaçlar % 3,5 (n=6), Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları % 3,5 (n=6), Sistemik Kullanılan Antiinfektifler % 2,9 (n=5)'dur. Yenimahalle ilçesinde AİR görülme oranı Sistemik Kullanılan Antiinfektifler ile % 5,5 (n=7), Sinir Sistemi İlaçları ile % 3,9 (n=5), Kardiyovasküler Sistem ilaçları ile % 2,4 (n=3), Kan Ve Kan Yapan Organ İlaçları ile % 2,4 (n=3), Kas-İskelet Sistemi İlaçları ile % 2,4 (n=3) olarak bulunmuştur. Elmadağ ilçesinde ise Sistemik Kullanılan Antiinfektifler ile % 5,3 (n=7), Sinir Sistemi İlaçları ile % 3,1 (n=4), Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları ile % 3,1 (n=4), Kardiyovasküler Sistem ilaçları ile % 2,3 (n=3), Kas-İskelet Sistemi İlaçları ile % 2,3 (n=3) ve Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları ile % 2,3 (n=3) oranlarında tespit edilmiştir (Tablo 4.31). AİR'ye neden olan tüm ilaçlar ve ilçe değişkenlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Dermatolojik ilaçlar için ilçeler arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Yenimahalle ve Elmadağ'da bu grup ilaçlar ile hiçbir AİR gözlenmezken, Çankaya'da 6 hastada saptanmış olup, ilçe içindeki değerlendirmesi anketlerin % 3,5'ine karşılık gelmektedir. Ayrıca Kan ve Kan Yapıcı Organ İlaçları için de ilçeler arasında anlamlı bir fark bulunduğu ( $p<0,05$ ); Çankaya ilçesinde bu grup ilaçlar ile AİR gözlenmezken diğer 2 ilçede gözleendiği belirlenmiştir.

**Tablo 4.31.** AİR neden olan ilaçların ilçelere göre dağılımı

	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar</b>	2	1,2	0	0	1	0,8	<b>0,324</b>
<b>Antiparaziter İlaçlar, İnsektisidler ve Repellantlar</b>	1	0,6	0	0	0	0	<b>0,396</b>
<b>Dermatolojik İlaçlar</b>	6	3,5	0	0	0	0	<b>0,004</b>
<b>Duyusal Organ İlaçları</b>	0	0	1	0,8	0	0	<b>0,296</b>
<b>Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları</b>	1	0,6	1	0,8	0	0	<b>0,470</b>
<b>Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları</b>	0	0	3	2,4	4	3,1	<b>0,026</b>
<b>Kardiyovasküler Sistem ilaçları</b>	1	0,6	3	2,4	3	2,3	<b>0,331</b>
<b>Kas-İskelet Sistemi İlaçları</b>	7	4,1	3	2,4	3	2,3	<b>0,580</b>
<b>Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları</b>	6	3,5	2	1,6	3	2,3	<b>0,553</b>
<b>Sinir Sistemi İlaçları</b>	6	2,5	5	3,9	4	3,1	<b>0,928</b>
<b>Sistemik Hormonal Preparatlar</b>	0	0	0	0	1	0,8	<b>0,305</b>
<b>Sistemik Kullanılan Antiinfektifler</b>	5	2,9	7	5,5	7	5,3	<b>0,455</b>
<b>Solunum Sistemi İlaçları</b>	2	1,2	1	0,8	1	0,8	<b>0,916</b>

\*Her bir ilçe için toplam anket sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır. (Çankaya n=170, Yenimahalle n=127, Elmadağ n=131).



**Şekil 4.13.** AİR neden olan ilaçların ilçelere göre dağılımı

Advers ilaç reaksiyonlarına neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki yüzdeleri ilçelere göre değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo 4.32 ve Şekil 4.14’de verilmiştir. AİR’ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubu içindeki oranları sayısal olarak istatistiksel değerlendirmeye uygun olan Kardiyovasküler Sistem ilaçları, Kas-İskelet Sistemi İlaçları, Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları, Sinir Sistemi İlaçları, Sistemik Kullanılan Antiinfektifler, Solunum Sistemi İlaçları için değerlendirilmiş ve bu gruplarda ilçeler arası anlamlı bir fark bulunmamıştır.

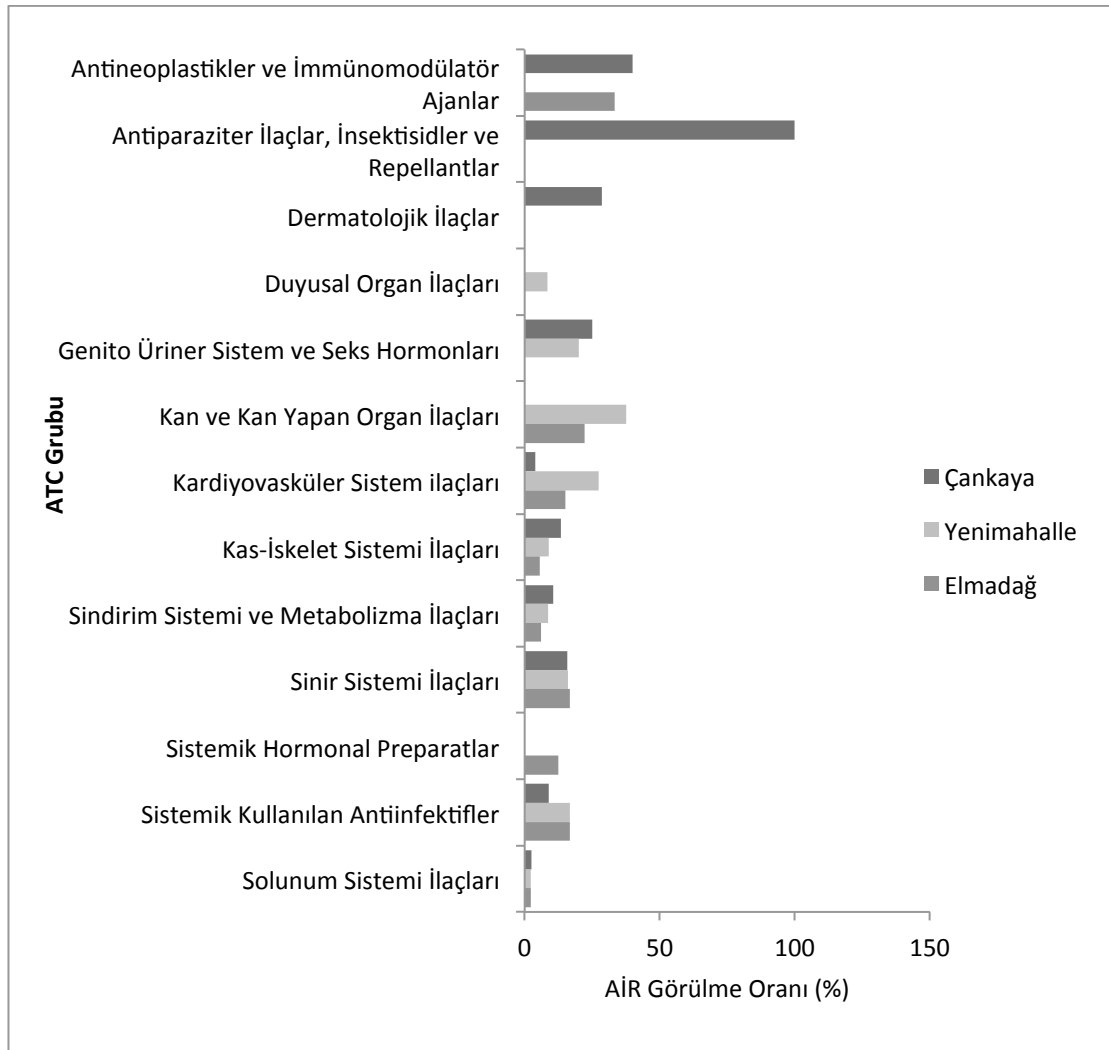
Tablo 4.32. AİR neden olan ilaçların ATC grupları içindeki oranlarının ilçelere göre dağılımı

ATC Grubu	Çankaya			Yenimahalle			Elmadag			p
	n1	n2	%*	n1	n2	%*	n1	n2	%*	
Antineoplastikler ve immünomodülatör ajanlar	5	2	40	0	0	0	3	1	33,3	-
Antiparaziter ilaçlar, insektisidler ve Repellantlar	1	1	100	2	0	0	2	0	0	-
Dermatolojik ilaçlar	21	6	28,6	13	0	0	9	0	0	-
Duyusal Organ ilaçları	10	0	0	12	1	8,3	2	0	0	-
Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları	4	1	25	5	1	20	1	0	0	-
Kan ve Kan Yapan Organ ilaçları	11	0	0	8	3	37,5	18	4	22,2	-
Kardiyovasküler Sistem ilaçları	26	1	3,9	11	3	27,3	20	3	15	0,123
Kas-İskelet Sistemi ilaçları	52	7	13,5	34	3	8,8	53	3	5,7	0,384
Sindirim Sistemi ve Metabolizma ilaçları	57	6	10,5	23	2	8,7	50	3	6	0,695
Sinir Sistemi ilaçları	38	6	15,8	31	5	16,1	24	4	16,7	0,996
Sistemik Hormonal Preparatlar	5	0	0	2	0	0	8	1	12,5	-
Sistemik Kullanılan Antiinfektifler	56	5	8,9	42	7	16,7	42	7	16,7	0,407
Solumum Sistemi ilaçları	77	2	2,6	45	1	2,2	42	1	2,4	0,988

n1: İlgili ilçede ilgili ATC grubunda kullanılan ilaç sayısı

n2:İlgili ilçede AİR'ye neden olan ilgili ATC grubundaki ilaç sayısı

\*% = 100 x (n2/ n1)



**Şekil 4.14.** AİR neden olan ilaçların ATC grupları içindeki oranlarının ilçelere göre dağılımı

#### 4.3.6. İlçelere Göre, Saptanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

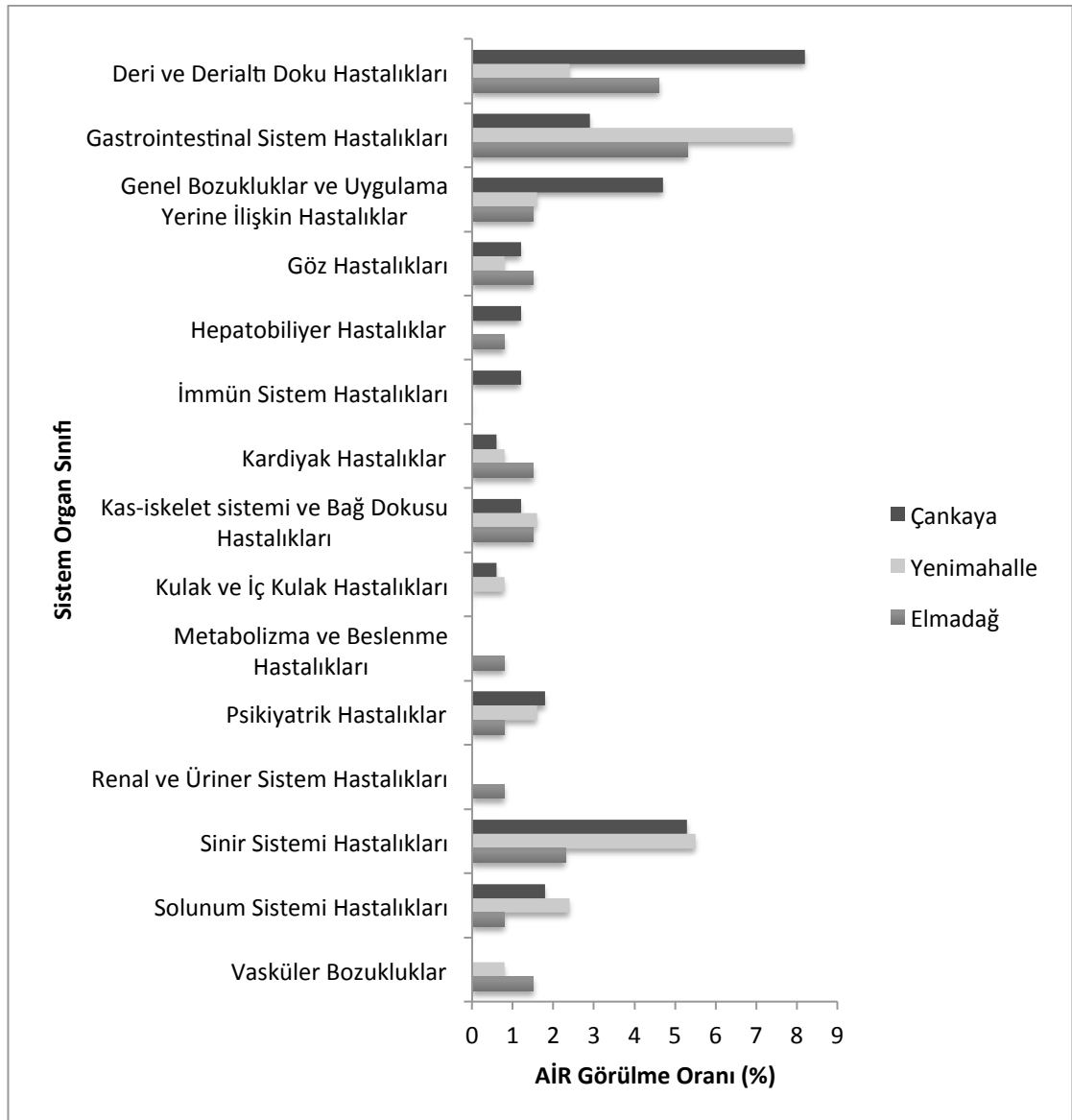
Çankaya ilçesinde yapılan tüm anketler arasında en sık karşılaşılan AİR, “Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları” [% 8,2 (n=14)], “Sinir Sistemi Hastalıkları” [% 5,3 (n=9)] ve “Genel Durum Bozuklukları ve Uygulama Yeri Hastalıkları” [% 4,7 (n=8)]’dir. Yenimahalle ilçesinde ise ilk sırada “Gastrointestinal Sistem Hastalıkları” [% 7,9 (n=10)] 2. sırada “Sinir Sistemi Hastalıkları” [% 5,5 (n=7)] ve 3. sırada “Deri Ve Deri Altı Doku Hastalıkları” ile “Solunum Sistemi Hastalıkları” [% 2,4 (n=3)] yer almaktadır. Elmadağ ilçesinde de Yenimahalle ilçesine benzer şekilde

“Gastrointestinal Sistem Hastalıkları” % 5,3 (n=7), “Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları” [% 4,6 (n=6)] ve “Sinir Sistemi Hastalıkları” [% 2,3 (n=3)] bunu takip etmiştir (Tablo 4.33 ve Şekil 4.15). Tespit edilen AİR’ler ilçelere göre değerlendirildiğinde; etkilenen Sistem-Organ sınıfları arasında ilçeler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 4.33.** AİR’lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre ilçeler arası dağılımı

	Çankaya		Yenimahalle		Elmadağ		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları</b>	14	8,2	3	2,4	6	4,6	<b>0,068</b>
<b>Gastrointestinal Sistem Hastalıkları</b>	5	2,9	10	7,9	7	5,3	<b>0,159</b>
<b>Genel Bozukluklar ve Uygulama Yerine İlişkin Hastalıklar</b>	8	4,7	2	1,6	2	1,5	<b>0,161</b>
<b>Göz Hastalıkları</b>	2	1,2	1	0,8	2	1,5	<b>0,855</b>
<b>Hepatobiliyer Hastalıklar</b>	2	1,2	0	0,	1	0,8	<b>0,324</b>
<b>İmmün Sistem Hastalıkları</b>	2	1,2	0	0	0	0	<b>0,157</b>
<b>Kardiyak Hastalıklar</b>	1	0,6	1	0,8	2	1,5	<b>0,704</b>
<b>Kas-iskelet sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları</b>	2	1,2	2	1,6	2	1,5	<b>0,948</b>
<b>Kulak ve İç Kulak Hastalıkları</b>	1	0,6	1	0,8	0	0	<b>0,470</b>
<b>Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları</b>	0	0	0	0	1	0,8	<b>0,305</b>
<b>Psikiyatrik Hastalıklar</b>	3	1,8	2	1,6	1	0,8	<b>0,727</b>
<b>Renal ve Üriner Sistem Hastalıkları</b>	0	0	0	0	1	0,8	<b>0,305</b>
<b>Sinir Sistemi Hastalıkları</b>	9	5,3	7	5,5	3	2,3	<b>0,314</b>
<b>Solunum Sistemi Hastalıkları</b>	3	1,8	3	2,4	1	0,8	<b>0,561</b>
<b>Vasküler Bozukluklar</b>	0	0	1	0,8	2	1,5	<b>0,186</b>

\* Her bir ilçe için toplam anket sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır. (Çankaya n=170, Yenimahalle n=127, Elmadağ n=131).



**Şekil 4.15.** AİR'lerin Sistem-Organ Sınıflarına göre ilçeler arası dağılımı

#### 4.4. Çocuk Hasta Anketlerinin Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında toplam 69 çocuk hasta anketi tamamlanmıştır. Bu anketlerin % 10,1 (n=7)'inde AİR saptanmıştır. AİR saptanan hastalardan 2 tanesi kız çocuk, 5 tanesi erkek çocuktur.

AİR'ye neden olan ilaçlar ATC grubuna göre değerlendirildiğinde "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" (n=4), Solunum Sistemi İlaçları (n=2) ve Dermatolojik ilaçların (1) ilk 3 sırada yer aldığı olarak bulunmuştur. Sistem-Organ Sınıfına göre

yapılan değerlendirme sonucuna Solunum Sistemi Hastalıkları sınıfında yer alan bir AİR (solunum sıkıntısı) dışında diğerlerinin “Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları” sınıfında (n=6) yer aldığı ve en sıklıkla karşılaşılanların yüzde kızarıklık, ciltte kuruluk, kaşıntı, döküntü, ciltte kabarıklık olduğu görülmüştür.

Çocuk hastalarda yapılan anketlerde ciddi olarak değerlendirilen AİR bulunmamaktadır. Bir ankette yer alan AİR (yüzde kızarıklık) ilacın “Kısa Ürün Bilgisi” yer almadığı için beklenmeyen AİR olarak nitelendirilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Advers ilaç reaksiyonları, bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan yanıtlardır ve tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olarak tanımlanır. İlaçlar piyasaya çıkmadan önce yapılan prelinik ve klinik çalışmalar ile güvenilirlik profilleri ortaya konmaya çalışılmakla birlikte yetersiz kalabilmekte; klinik çalışmalarda tespit edilemeyen AİR'ler ancak ilaçların piyasaya çıktıktan sonra izlenmesi ile tespit edilebilmektedir (20). FAERS'in 2006'dan 2015 yılının ilk çeyreğine kadar olan sonuçları dikkate alınarak yapılan istatistiklerde ölüm, hastaneye yatma, yaşamı tehdit eden durumlar, sakatlık, konjenital anomali ve/veya diğer ciddi sonuçların sayısının yıllar içinde artış gösterdiği belirlenmiştir. Ciddi ve ölümlü sonuçlanan AİR içeren rapor sayısı 2014 yılında 2006 yılına oranla yaklaşık 3 katına yükselmiştir (21, 22). Buna bağlı olarak, gözlenen AİR'lerin sağlık sistemi üzerinde oluşturduğu ekonomik yük de hızla artmaktadır (20). Bu nedenle, güvenli ilaç kullanımında hastalar ve sağlık çalışanları tarafından AİR bildirim ve bu konuda farkındalığın oluşturulması son derece önemlidir. Gerek insan sağlığı açısından önemi gerekse gözlenen bu istenmeyen etkilerin tedavisi için harcanan kaynakların büyüklüğü dikkate alındığında, ilaçlara bağlı advers etkilerin öngörülebilmesi ve önlenmesinin gerekliliği daha iyi görülmektedir.

Advers reaksiyonlar ve ilaçla ilişkili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılıp önlenmesi amacıyla yürütülen tüm faaliyetler ve bilimsel çalışmalar 'Farmakovijilans' olarak adlandırılmaktadır (8). Dünyada farklı ülkelerde AİR'lerin takip edilmesi ve ilaç güvenliliği konusunda alınan kararlar yol gösterici olabilmektedir. Ancak, genetik yapı, gözlenen hastalıklar, beslenme alışkanlıkları, uyunç, kullanılan ilaç doz ve kullanım farklılıkları, ilaç etkileşmelerine yol açabilen bitkisel ürün kullanımlarındaki farklılıklar gibi sıralanabilecek pek çok nedenden dolayı AİR'lerin toplumlar arasında farklılık gösterebileceği ve ulusal bir izleme sisteminin gerekliliği bildirilmektedir. Ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı TITCK bünyesinde 1985 yılından beri oluşturulan ve geliştirilen yapı, bu alanda hizmet vermektedir. Ancak, Türk toplumunda ilaçlara bağlı gelişen AİR'ler konusunda

ülkemize ait sınırlı veri bulunmaktadır. Farmakovijilans sisteminin uygulanabilirliği incelendiğinde, eğitim ve farkındalık yönünden mevcut bazı eksikliklere bağlı olarak geliştirilmesi gerektiği görülmektedir.

Bu bilgiler ışığında planlanan bu tez çalışması ile Ankara ilinde gözlenen AİR görülme sıklığını belirlemek üzere veri toplanması ve Ankara içinde bölgesel farklılığın tespit edilebilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca, sıklıkla AİR'lere neden olan ilaç grupları ve sıklıkla etkilenen sistem/organ sınıflarının saptanması da tez çalışmasının amaçları arasında sıralanabilir. Tespit edilen AİR ile şüphelenilen ilaç ilişkisi; tespit edilen AİR'nin ciddiyeti ve saptanan ciddi AİR'lere neden olan ilaç grubu ve etkilenen sistem/organ sınıfları; tespit edilen AİR'lerin daha önceden bilinen bir etki olup olmadığı, tedavi gerektirip gerektirmediği, eczacı/hekim/TÜFAM'a bildirilip bildirilmediği; tespit edilen AİR ile hastaların demografik bilgileri arasındaki ilişki; ankete katılanların TÜFAM'a bildirim yapabilecekleri konusundaki bilgisinin tespit edilmesi ve değerlendirilmesi çalışmanın diğer hedefleridir. Hastaların AİR bildirimlerinin önemi vurgulanarak farkındalığın artırılmasına katkı sağlanması da amaçlanmıştır.

### **5.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Demografik Bilgilerinin Değerlendirilmesi**

Tez çalışması kapsamında değerlendirilen anket/hasta sayısı; Ankara ilinde ilaç kullanımına bağlı advers etkilerin görülme olasılığını % 95 güvenlilik aralığı ve % 5 hata sınırı ile yansıtabilecek şekilde, sağlık çalışmalarında örnekleme büyüklüğünün belirlenmesi için kullanılan yöntem ile hesaplanmış ve bu sayı en az 384 olarak belirlenmiştir. Çalışma kapsamında tamamlanan anket sayısı 428 olup, hesapla belirlenen örneklem sayısının üzerindedir. Çalışmanın yürütüleceği ilçelerin seçiminde de, Bölgesel Gelişme ve Yapısal Uyum Genel Müdürlüğü tarafından İlçelerin Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Sıralaması Araştırması dikkate alınmış ve Ankara ili 1. ve 2. düzey ilçeleri arasından seçim yapılmıştır. Araştırmanın belirlenen plan dahilinde yürütülmesi için 2 ilçe 1. düzeyde yer alan merkez ilçelerden (Çankaya, Yenimahalle) seçilirken, 1 ilçe de (Elmadağ) 2. düzey ilçeler arasından

seçilmiştir. 170 anket Çankaya ilçesinde; 127 anket Yenimahalle ilçesinde ve 131 anket Elmadağ ilçesinde tamamlanmıştır.

Anket uygulanan hastaların ~% 84'ü yetişkin ve % 16'sı çocuk hastadır. Yaşlı hastalar (65 yaş ve üstü) kronik hastalıklar ve polifarmasi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların 274'ü kadın (% 64) ve 154'ü (% 36) erkek hastadır. Tüm hastaların ~% 65'i lise ve üstü eğitim düzeyine sahiptir. Meslekler değerlendirildiğinde hastaların % 25 oranında ev hanımı olduğu görülmüştür. Bu grubu % 15,9 ile serbest meslek sahipleri ve % 12,9 ile özel sektör çalışanları izlemektedir.

İlçelere göre değerlendirildiğinde ise; Çankaya ilçesinde hastaların % 61,2'si kadın, % 38,8'i erkek, Yenimahalle ilçesinde hastaların % 66,9'u kadın ve % 33,1'i erkektir, Elmadağ bölgesinde ise hastaların % 64,9'u kadın, % 35,1'i erkektir ve ilçeler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Mesleklere göre dağılıma bakıldığında ise Çankaya'da serbest meslek sahibi olanların (% 20), Yenimahalle'de özel sektör çalışanlarının (% 21,3), Elmadağ'da ise ev hanımı (% 39,7) olanların çoğunlukta olduğu dikkat çekmiştir. Hastaların eğitim düzeyleri incelendiğinde, Çankaya ve Yenimahalle'de lise ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlar çoğunlukta iken (sırasıyla ~% 80, ~% 76), Elmadağ ilçesinde ise lise altı eğitim düzeyine sahip olanların (~% 62) çoğunlukta olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

## 5.2. Anketlerde Yer Alan İlaçların Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında tamamlanan anketlerde toplam 867 ilaç bulunmaktadır. İlaçların ATC gruplarına göre dağılımları değerlendirildiğinde çalışma süresince Ankara ilinde en sıklıkla tüketilen ilaç grubunun Solunum Sistemi ilaçları (% 19) olduğu tespit edilmiştir. Bu grubu, Sistemik Kullanılan Antiinfektif İlaçlar (% 16,2) ile Kas İskelet Sistemi İlaçları (% 16,2) ve Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları (% 15) izlemektedir. Araştırma kapsamında anketlerde yer alan ve sıklıkla tüketilen ilaç gruplarının, Sağlık Bakanlığı 2015 sağlık istatistikleri verilerine ile

Türkiye’de ilaç tüketim miktarlarına göre yapılan sıralamada yer alan ilk 5 ilaç grubu ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (74).

Anketlerde yer alan ilaçların ATC gruplarının ilçelere göre dağılımı incelendiğinde, Çankaya (% 21) ve Yenimahalle (% 19,7) ilçelerinde Solunum Sistemi ilaçları ilk sırada yer alırken, Elmadağ ilçesinde Kas-İskelet Sistemi ilaçlarının (% 19,3) daha fazla kullanıldığı belirlenmiştir. Bu farklılık, lokalizasyonları da dikkate alınarak ilçelerde yaşayan hastaların çevresel özellikler dahil yaşam koşullarındaki farklılıklara bağlı olarak gözlenen hastalık profilindeki değişiklikler ile açıklanabileceği gibi, hekimlerin reçeteleme davranışları arasındaki farklılıklara da bağlı olabilir. Hekimlerin ilaç seçimi konusunda ülkemizde yapılan bir çalışmada, hekimlerin ilaç seçiminde, öncelikle ilacın etkililiği ve güvenliliği hususuna dikkat ettikleri ifade edilmiş olmakla birlikte, hekimin cinsiyeti, bölgede yaşayan halkın sosyal güvence ve ekonomik durumu, hastaların hekimden beklentisi, firmalar tarafından yürütülen çalışmalar gibi pek çok faktörün reçeteleme davranışı üzerinde etkisi bulunduğu belirtilmiştir (75).

### 5.3. Anket Sonuçlarının Genel Değerlendirmesi

Çalışma kapsamında değerlendirilen anketlerin ~% 20’sinde **(84 adet) 1 ya da daha fazla sayıda AİR bulunduğu** saptanmıştır. Tüm anketler içinde birden fazla AİR saptanan anket oranı % 9,8 olup; AİR saptanan anketlerin yarısında birden fazla AİR bulunduğu belirlenmiştir. AİR içeren anketleri ilçelere göre değerlendirdiğimizde ise Çankaya’da 37 (% 21,8), Yenimahalle’de 24 (% 18,9) ve Elmadağ’da ise 23 (% 17,6) ankette bir veya birden fazla AİR saptanmıştır. Çankaya bölgesinde AİR içeren anketlerin % 51,4’ü, Yenimahalle bölgesinde % 50’si, Elmadağ bölgesinde ise % 47,8’i birden fazla AİR içermektedir.

Araştırma kapsamında tamamlanan anketlerin % 3,7’sinde oluşan AİR’ tedavi gerektirmiştir. AİR içeren anketler içinde bu oran % 19’dur. İlçelere göre ise Çankaya’da AİR içeren anketlerin % 27’si, Yenimahalle’de % 12,5’i, Elmadağ’da ise % 13’ü tedavi gerektirmiştir.

Diğer taraftan, TÜFAM tarafından 2005-2013 yılları arasında kaydedilen ve VigiBase'e gönderilen 8065 adet AİR raporunun yer aldığı ve toplam 16248 AİR'nin değerlendirildiği çalışmada, raporların % 88,8'inde AİR için tek bir şüpheli ilaç bulunurken; % 6,8'inde 2 ilaç ve % 3,9'unda AİR'ye neden olan 3 şüpheli ilacın bulunduğu belirtilmiştir (7). Benzer şekilde, tarafımızdan yapılan çalışmada da anketlerin % 93'ünde AİR için şüpheli tek bir ilaç olduğu; sadece % 7'sinde şüpheli 2 ilacın bulunduğu saptanmıştır.

Advers ilaç reaksiyonu tespit edilen hastaların % 59,5'inde AİR nedeniyle ilaç kullanımı kesilmiş, % 1,2'sinde ise ilacın dozu azaltılmıştır. Benzer şekilde gözlenen AİR'ler nedeniyle ilaç kullanımının bırakıldığını bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Portekiz Ulusal Farmakovijilans Merkezi tarafından yapılan çalışmada ise AİR'ye bağlı olarak ilaç kullanımının kesildiği rapor oranı % 17,1'dir (76). TÜFAM tarafından yapılan yayında AİR nedeniyle ilaç kullanımının nasıl sonuçlandırıldığı belirtilmemiştir (7).

Araştırmamızda, AİR nedeniyle ilaç kullanımı kesilen hastalardan, ilacın tekrar kullanılması ile aynı AİR'nin tekrar görüldüğü hastaların oranı tüm AİR saptananlar içinde % 2,4'dür. Advers ilaç reaksiyonu içeren anketlerin % 8,3'ünde ise hasta daha önce benzer ilaç ile benzer reaksiyonu yaşamış olduğunu ifade etmiştir. Bu hastaların daha önce kullandıkları ve advers etki ile karşılaştıkları ilaçlara dikkat etmeleri yönünde farkındalık sahibi olmaları, ya da hekimin ilacı reçete ederken hastadan daha önce ilaç kullanımları ile ilgili bilgi edinerek ilaç seçmesi ile bu advers ilaç reaksiyonlarının önlenabilir olabileceği düşünülmektedir.

#### **5.4. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Değerlendirilmesi**

##### **Hastaların Demografik Bilgilerine Göre Değerlendirme**

Yetişkin hastaların % 21,4'ünde; çocuk hastaların % 10,1'inde; kadın hastaların % 20,8'inde; erkek hastaların ise % 17,5'inde AİR saptanmıştır. AİR saptanan anketlerdeki hastaların % 77'si lise ve üstü eğitim düzeyine sahiptir.

Meslek dağılımına bakıldığında % 26,2 oranı ile ev hanımları birinci sırada yer almaktadır.

### **ATC Gruplarına Göre Değerlendirme**

Tüm anketler içinde AİR'ye neden olan ilaç sıralamasında ATC gruplarına göre, **Sistemik Kullanılan Antiinfektifler** (% 21,1); **Sinir Sistemi İlaçları** (% 16,7) ve **Kas-İskelet Sistemi İlaçları** (% 14,4) ilk üç sırada yer almaktadır. Sistemik Kullanılan Antiinfektifler içinde en fazla AİR görülen farmakolojik sınıf **Fluorokinolonlar (% 19)** olarak belirlenmiştir. Sinir Sistemi İlaçları içinde **Serotonin- Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (% 53)**; Kas-İskelet Sistemi İlaçları içinde ise **Non-Steroidall Antiinflamatuvar İlaçlar (% 14,4)** en fazla AİR görülen farmakolojik ilaç sınıflarıdır. Kardiyovasküler Sistem İlaçları içinde ADE İnhibitörleri; Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları içinde Biguanidler; Kan ve Kan Yapıcı Organ İlaçları içinde Demir Preparatları ve Dermatolojik İlaçlar içinde Sistemik Retinoidler AİR oluşturma konusunda ilk sırada yer almışlardır.

Türkiye Farmakovijilans Merkezi tarafından yayınlanan ve toplam 16248 AİR'nin değerlendirildiği çalışmada, ATC sınıflarına göre en sıklıkla AİR rapor edilen ilaç grubunun, **Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar (% 26,5)** olduğu bildirilmiştir. Bu grubu, **Sistemik Kullanılan Antiinfektifler (% 24,5)** ve **Sinir Sistemi İlaçlarının (% 14,3)** izlediği belirtilmiştir. 9 yıllık bir izleme süresini kapsayan bu çalışmada, her yıl için ilk üç sırada yer alan ilaç gruplarının değişmediği de rapor edilmiştir (7). 2000-2009 yılları arasında 96 ülke tarafından rapor edilen ve DSÖ veri tabanı Vigibase'e eklenen; 3013074 AİR içeren 3004910 adet AİR raporunda, milli gelir düzeyi yüksek olan ülkelerde AİR bildirim oranı en fazla olan ilaç grubunun Sinir Sistemi İlaçları (% 16); orta-yüksek gelir ve orta-düşük gelir düzeyi bandında yer alan ülkelerde ise tarafımızdan yapılan çalışmanın sonuçları ile benzer şekilde Sistemik Kullanılan Antiinfektifler (sırasıyla % 14, % 19) olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, antineoplastiklerin yüksek milli gelire sahip ülkelerde daha fazla kullanıldığı ve AİR'lerin daha fazla (% 9) görüldüğü bildirilmiştir. Düşük milli gelire sahip Afrika, Orta Amerika ve Doğu Asya gibi ülkelerde Sistemik Kullanılan

Antiinfektifler ile gözlenen AİR oranı daha da yüksek bulunmuştur (% 24,5). Söz konusu ülkelerde HIV/AIDS, sıtma, tüberküloz gibi hastalıkların tedavisinde bu grup ilaçların kullanıldığına vurgu yapılmaktadır (6). TÜFAM tarafından yayınlanan çalışmadaki sonuçların, Aagaard ve ark. (6) tarafından VigiBase bazlı hazırlanan çalışmada yer alan orta-yüksek milli gelire sahip olan ülkelerdeki sonuçlardan farklılık göstermesi sadece spontan raporların değil, TÜFAM'a gönderilen çalışma raporlarının da değerlendirilmiş olması ve çalışma periyodunun farklılığıyla açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca, Türkiye'de antineoplastikler ve immünomodülatör ajanların tüketim oranlarının hala yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir (7).

Tran ve ark. (77) tarafından Kanada'da 1986-1996 yılları arası raporlanan AİR'lere ait çalışmada da, AİR'ye neden olan ilaçlar arasında ilk 3 sırada **Antiinfektifler, Sinir Sistemi İlaçları ve Kas-İskelet Sistemi İlaçları** yer almıştır. Bu çalışmanın bulguları sunulan tez çalışmasının sonuçları ile örtüşmektedir. Bununla birlikte, söz konusu çalışmada farmakolojik sınıf olarak değerlendirildiğinde en fazla AİR'ye yol açan ilaçların penisilin, sülfonamid ve eritromisin grubu ilaçlar olduğu belirtilmiştir (77).

Portekiz'de farmakovijilans merkezinin 10 yıllık sonuçlarını içeren bir diğer çalışmada, 3165 vaka değerlendirilmiştir. AİR'ye en fazla neden olan ATC grubunun antiinfektifler (% 21,8) olduğu bildirilmiştir. Bu grup içinde ilk sırada yer alan farmakolojik grup penisilinlerdir (76).

Sunulan tez çalışmasında, yukarıda belirtilen çalışmalar ile uyumlu olarak **Sistemik Kullanılan Antiinfektifler** ile gözlenen AİR oranları ilk sırada yer almıştır. Bununla birlikte, AİR'ye neden olan ilaçların dahil oldukları ATC grubunda yer alan toplam ilaç sayısı içindeki oranları değerlendirildiğinde, Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar grubunda yer alan ilaçların kullanıldığı 8 anketten 3 tanesinde (% 37,5) AİR tespit edilmiştir. Bu bulgu da, TÜFAM verilerini destekler niteliktedir. Tez çalışması kapsamında yapılan değerlendirmede, ikinci sırada **Antiparaziter İlaçlar (% 20)** ve **Genito Üriner Sistem ve Seks Hormonları (% 20)** gelmektedir. En az AİR gözlenen grup ise **Solunum Sistemi İlaçları (% 2,4)**'dir.

TÜFAM verilerinde de Solunum Sistemi İlaçları ile AİR görülme sıklığı % 2,1 olarak belirlenmiştir; araştırma sonuçlarımız ile uyumludur (7).

Araştırmamız kapsamında saptanan AİR'lere neden olan ilaçlar arasında sadece 2 adet ek izleme tabii ilaç bulunmaktadır. Tiyokolşikosit etken maddesini içeren bu ilaçlara bağlı olarak bu çalışma kapsamında saptanan AİR'ler, ilacın ek izleme alınmasını gerektiren “ aneuplodi ” ile ilişkili değildir.

### **Sistem-Organ Sınıflarına Göre Değerlendirme**

Tüm anketler içinde Sistem-Organ Sınıfına göre yapılan değerlendirme sonucunda, **Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları** (~% 20); **Gastrointestinal Sistem Hastalıkları** (% 19) ve **Sinir Sistemi Hastalıkları** (% 16,4) etkilenen sistemler arasında ilk üç sırada yer almaktadır.

Aagaard ve ark. (6) tarafından Dünya Sağlık Örgütü veri tabanı VigiBase esas alınarak yapılan çalışmada, yüksek milli gelire sahip ülkelerde Sistem-Organ Sınıfına göre Sinir Sistemi Hastalıkları en fazla etkilenen sistem olarak saptanmıştır. Ancak, yüksek-orta; düşük-orta ve düşük milli gelire sahip ülkelerde **Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları (sırasıyla % 24; % 57 ve % 43)** ilk sırada bulunmaktadır. Benzer şekilde TÜFAM 2005-2013 verilerinde de **Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları** ilk sırada bulunmaktadır (**% 15,3**). Tran ve ark. (77) tarafından yayınlanan çalışmada da Deri Hastalıklarının % 49'luk bir oranla ilk sırada bulunduğu görülmektedir. Portekiz Farmakovijilans Merkezi verilerinin yayınlandığı çalışmanın sonuçları da Deri ve Deri altı Doku Hastalıklarının ilk sırada olduğunu göstermektedir (76). Tüm bu bulgular araştırma sonuçlarımız ile uyumludur.

Sistem-Organ Sınıfı içinde en çok gözlenen AİR'ler değerlendirildiğinde; benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak, Deri ve deri altı doku hastalıklarında 'kaşıntı', Gastrointestinal sistem hastalıklarında 'diyare'; Genel Bozukluklar ve Uygulama yerine ilişkin hastalıklarda 'halsizlik' ve Sinir sistemi hastalıklarında ise 'Uyku' dikkati çekmektedir.



### 5.5. Advers İlaç Reaksiyonu Saptanan Anketlerin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında tüm kadın hastaların % 20,8'inde ve tüm erkek hastaların ise % 17,5'inde AİR saptanmıştır. Kadın hastalardaki oran daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çankaya'da kadın hastaların % 25'inde, erkek hastaların % 16,7'sinde; Yenimahalle'de kadın hastaların % 17,6'sında, erkek hastaların % 21,4'ünde ve Elmadağ ilçesinde ise kadınların % 18,8'i ve erkeklerin % 15,2'sinde AİR saptanmıştır.

AİR'lerin gelişiminde pek çok risk etmeninin rol oynayabileceği belirtilmektedir. Cinsiyet bu etmenler arasında yer almaktadır (77-80). Kadınlarda daha fazla AİR gözleendiğini bildiren çok sayıda çalışma olmakla birlikte; her iki cinsiyet arasında fark olmadığı sonucunu vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (78, 81-83). Cinsiyete bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıkların, immünolojik ve hormonal etmenlerin bu farklılığı açıklayabileceği bildirilmiştir. İlaç metabolizmasında yer alan başta sitokrom P450 enzimleri olmak üzere enzim sistemlerinde kadın ve erkekler arasında farklılık olduğu; bu durumun biyotransformasyon sonucu oluşan bir toksik metabolit miktarını ya da bileşiğin etkisiz bir ürüne dönüşüm miktarı ve hızını etkileyebileceği belirtilmektedir (79). Ayrıca, vücut ağırlığı (yağ ağırlığının kadınlarda fazla olması), ilaç kullanım düzeylerindeki farklılıklar, ilaç kullanım oranının yüksek oluşu da kadınlarda AİR'lerin daha fazla görülmesini açıklayıcı diğer etmenler olarak sıralanmaktadır. Gerek kadın erkek arasında gerekse ülkeler arasında farklı sonuçların alınmış olmasının, ilaç kullanım alışkanlıklarındaki ve farmakogenetik özelliklerdeki farklılıklar ile açıklanabileceği de vurgulanmaktadır (77-79). TÜFAM verilerine ait çalışma incelendiğinde de, yıllık AİR raporlama oranının kadınlarda erkeklere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir (7). Sunulan tez çalışmasında, Çankaya ilçesinde daha fazla olmak üzere AİR görülme oranının kadınlarda fazla olma eğilimi bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenememiştir ( $p>0,05$ ).

Kadın hastalarda kullanılan tüm ilaçlar içinde en fazla AİR'ye neden olan ATC grubu Sinir Sistemi İlaçları (% 4,7)'dir. Erkek hastalarda ise Sistemik Kullanılan Antiinfektif İlaçlar (% 5,8) en fazla AİR görülmesine neden olmuştur.

Antineoplastikler ve İmmünomodülatör İlaçları kullanan kadın hastaların % 50'sinde (3/6) AİR gözlenmiştir. Aynı şekilde, Antiparaziter İlaçları kullanan kadın hastaların yarısında (1/2) AİR tespit edilmiştir. Erkek hastalarda ise Sistemik Kullanılan Antiinfektif İlaçların kullanımında % 16 oranında AİR gözlenmiştir ve tüm ATC grupları içinde en fazla AİR gözlenen gruptur.

Kadın hastalarda AİR sonucu en fazla etkilenen sistem-organ sınıfı incelendiğinde Deri ve Derialtı Doku Hastalıklarının (% 6,2) ilk sırada yer aldığı gözlenmiştir. Erkek hastalarda ise Gastrointestinal Hastalıklar (% 6,5) birinci sıradadır. Hem kadın hem erkeklerde Sinir Sistemi Hastalıkları ikinci sırada yer almaktadır.

### 5.6. Ciddi Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında tamamlanan tüm anketler içinde ciddi AİR içeren anket sayısı 33 (% 7,7); ciddi AİR'ye neden olduğundan şüphelenilen ilaç sayısı 35'dir. Ciddi AİR içeren anketlerin, tüm AİR içeren anketler içindeki oranı ise % 39,3 olarak saptanmıştır.

Türkiye Farmakovijilans Merkezi tarafından 2005-2013 yılları arasında kaydedilen ve VigiBase'e gönderilen 8065 adet AİR raporunun yer aldığı ve toplam 16248 AİR'nin değerlendirildiği çalışmada, % **70,5 oranında ciddi AİR** olduğu bildirilmiştir (7). Türkiye genelini yansıtan bu değer, tez çalışması kapsamında Ankara ilinde belirlemiş olduğumuz orana (~% 40) kıyasla yüksek olduğu görülmektedir. İsveç AİR Danışma komitesine 1996-2000 yılları arasında, hekimler tarafından bildirilen yıllık ortalama 3000 AİR'nin yaklaşık 1000 tanesinin ciddi olarak değerlendirildiği ifade edilmiştir ve bu sayı % 33'lük bir oranı yansıtmaktadır (84). Portekiz Farmakovijilans Merkezi tarafından 2000-2010 yılları arasında

değerlendirilen toplam 3165 vakanın içerdiği 5520 AİR değerlendirildiği çalışmada ciddi AİR oranının % 56 olduğu bildirilmiştir (76). Bu çalışmada hekim, eczacı ve hemşire bildirimlerinin değerlendirildiği ve sağlık çalışanlarının ciddi AİR bildirme eğilimlerinin ciddi olmayanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Çalışma kapsamında ciddi AİR'lere en fazla neden olan ilaç grubu Sistemik Kullanılan Antiinfektif İlaçlar (% 22,9) ve en sık etkilenen Sistem-Organ Sınıfı Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları (% 17,3) olarak saptanmıştır. Portekiz Farmakovijilans Merkezi tarafından yapılmış olan çalışmada AİR'ye sıklıkla neden olan ilaç grubunun "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" olduğu ve bunun % 64,1'inin ciddi AİR'ye neden olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde AİR'ye en sık neden olan ilaç grubu "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler"dir ve bunların içinde % 42,1'i ciddi AİR'ye neden olmuştur. Portekiz Farmakovijilans Merkezinin aynı çalışmasında, bulgularımızla uyumlu olarak "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları"ı ciddi AİR'ler içinde en sık etkilenen Sistem-Organ Sınıfı olarak belirtilmiştir (76). TÜFAM tarafından yayınlanan 2005-2013 yılları arasında VigiBase'e gönderilen AİR'lerin değerlendirildiği kapsamlı çalışmada, ciddi AİR'lere en çok hangi ilaç grubunun neden olduğu ve en sık etkilenen Sistem-Organ Sınıfı belirtilmemiştir.

Tez çalışması kapsamında saptanan ciddi AİR içeren 33 anketin % 72,7'si (n=24) kadın hasta, % 27,3'ü (n=9) erkek hasta anketidir. Farklı ülkelerde yürütülen benzer çalışmalar incelendiğinde ciddi AİR'lerin kadınlarda daha fazla gözlendiği görülmektedir. FDA'ya 1998-2005 yılları arasında raporlanan ciddi AİR'ler değerlendirildiğinde kadınların oranı (% 55,2) erkeklere (% 45,5) göre daha fazla olduğu ve bu oranın yıllar içinde stabil olduğu belirtilmiştir (85). Portekiz Farmakovijilans Merkezi tarafından değerlendirilen 10 yıllık süreçte, spontan raporlanan AİR'ler içinde, ciddi AİR'lerin % 67'sinin kadın, % 33'nün erkek hastalarda görüldüğü belirtilmiştir (76). Moore ve ark. (86) tarafından yapılan 329 hastayı kapsayan çalışmada, tez çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde kadın hastalarda ciddi AİR görülme oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Genel olarak kadın hastalarda AİR görülme sıklığının fazla oluşunu açıklamak üzere öne sürülen

gerekçeler, ciddi AİR'lerin görülme oranının yüksek olmasını da açıklayabilecek nedenler olarak düşünülebilir.

### 5.7. Advers İlaç Reaksiyonu- Şüphe Edilen İlaç İlişkisinin Değerlendirilmesi

Nedensellik değerlendirmesi, belirli bir tedavinin, gözlenen bir advers olayın nedeni olma olasılığının değerlendirilmesidir. Bir ilaç tedavisi ile advers olay arasındaki ilişki değerlendirilir ve bu değerlendirme farmakovijilansın önemli bir bileşenidir. Yapılan çalışmalarda farklı yöntemlerin tercih edilebilir olmasına rağmen "DSÖ-Nedensellik Değerlendirmesi" ve "Naranjo Olasılık Değerlendirmesi" en sık kullanılan yöntemlerdir (73). Bu nedenle çalışma kapsamında saptanan AİR'ler için nedensellik değerlendirilmesinde her iki yöntem de tercih edilmiştir.

Çalışmamızda Naranjo Olasılık Skalası kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda saptanan AİR'lerin ilaç ile ilişkisi açısından % 12'sinin **Olası**; % 88'inin ise **Mümkün** olarak tanımlanabileceği belirlenmiştir. DSÖ-Nedensellik Değerlendirmesi ile yapılan inceleme sonucunda ise AİR'lerin % 19,4'ünün ilaç ile ilişkisi "**Olası/Olabilir**", % 80,6'sının ise "**Mümkün**" olarak saptanmıştır. Saptanan AİR'lerin hiçbirisi "kesin" ya da "ilişkisiz" olarak değerlendirilmemiştir. Benzer çalışmalar değerlendirildiğinde, "kesin" ya da "ilişkisiz" olarak değerlendirilen olguların oranının genellikle düşük olduğu görülmektedir (73, 76, 87-89). Bununla birlikte, yapılan çalışmalar sonuçlarımıza benzer şekilde AİR-ilaç ilişkisinin en sık "mümkün" kategorisinde değerlendirildiğini göstermektedir (73, 90, 91). Hem DSÖ-Nedensellik Değerlendirmesi, hem de Naranjo Olasılık Değerlendirmesi yarı nicel yöntemlerdir ve ilişkinin olasılığını kesin olarak ölçemez. Özellikle "kesin" ya da "ilişkisiz" olarak net bir sonuç, ancak olguların çok azında mümkün olmaktadır (73).

Nedensellik değerlendirilmesi yapılırken sıklıkla tercih edilen bu iki yöntemi karşılaştırmak üzere yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde, çalışma sonuçlarımıza uyumlu olarak, iki yöntem ile elde edilen sonuçların farklı olduğu gösterilmiştir (73, 87, 89, 92). Nedensellik değerlendirmesinde kullanılan bu iki yöntemde yer alan kriterler arasında bazı temel farklılıklar mevcuttur. DSÖ-

Nedensellik Değerlendirmesi yöntemine kıyasla, Naranjo Olasılık Skalasına göre nedensellik değerlendirmesinde, spesifik antagonist uygulanması, plasebo verilmesine yanıt, ilacın dozu ve reaksiyonun şiddeti arasındaki ilişki, kanda ya da başka vücut sıvılarında toksik düzeyde ilaç tespit edilip edilmediği, önceki maruz kalma öyküsü ve bir laboratuvar testi ya da doğrudan klinik gözlem ile onaylanmaya ilişkin ek bilgi gerekmektedir (89, 92). Bu bilgiler beklenmeyen AİR'leri değerlendirmek için kullanışlı olmakla birlikte, pek çok olguda karşılığı bulunmamaktadır ve DSÖ-Nedensellik değerlendirme kriterleri ile kıyaslandığında farklılık oluşturmaktadır (92).

Saptanan AİR'lerin % 86,8'i 'Beklenen AİR' olarak tanımlanmıştır. % 13,2 oranında ise ilaçların KÜB'ünde yer almayan 'Beklenmeyen AİR'lere yol açtıkları saptanmıştır. En fazla beklenmeyen AİR'ye neden olan farmakolojik grup Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar'dır.

### **5.8. Anket Sonuçlarının İlçelere Göre Değerlendirilmesi**

Sosyo-ekonomik gelişmişlik düzeyleri yönünden seçilen 3 farklı ilçede (Çankaya, Yenimahalle, Elmadağ) tez çalışması yürütülmüştür. Çankaya ilçesinde yapılan anketlerde AİR görülme oranı % 21,8, Yenimahalle ilçesinde % 18,9 ve Elmadağ ilçesinde ise % 17,6'dır. İlçeler arası AİR görülme oranı değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

AİR'ye neden olan ilaçlar ATC grubuna göre sınıflandırıldığında Çankaya ilçesinde Kas-İskelet Sistemi İlaçları (% 4,1), Yenimahalle ve Elmadağ'da Sistemik Kullanılan Antiinfektifler (% 5,5, % 5,3) ilk sırada yer almaktadır. Dermatolojik ilaçlar ile gözlenen AİR oranları yönünden ilçeler arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu grup ilaçlara bağlı AİR'ler sadece Çankaya ilçesinde gözlenmiştir. Ayrıca, Kan ve Kan Yapıcı Organ İlaçları ile oluşan AİR oranı yönünden de ilçeler arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Saptanan AİR'lerin Sistem-Organ Sınıfına göre dağılımları ilçeler düzeyinde değerlendirildiğinde Çankaya ilçesinde Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları (% 8,2),

Yenimahalle ve Elmadağ ilçelerinde ise Gastrointestinal Sistem Hastalıkları (% 7,9, % 5,3) en sık etkilenen Sistem-Organ Sınıfı olarak belirlenmiştir. Ancak, ilçeler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Adverse ilaç reaksiyonlarını da kapsayan ilaç ile ilişkili problemler, ülkeler hatta bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıkların nedenleri, bölgede yaşayanların yaş ortalaması, gözlenen hastalık dağılımları, ilaç yazma uygulamaları/ alışkanlıkları ve bölgelere göre farklılıklar gösteren diyetel alışkanlıklar ve bitkisel ürün tüketimi ile ilişkilendirilebilir (80).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, araştırmamızda ilçeler arası farklılıklar görülmüştür. Bu farklılıklar o bölgede yaşayanların beslenme alışkanlıkları, sigara, alkol tüketimi gibi sosyal durumlarına bağlı hastalık dağılımı, ilaçlarla birlikte kullanılan bitkisel ürün/çay vs kullanımı ile açıklanabileceği gibi, o bölgede bulunan hekimlerin reçeteleme alışkanlıkları arasındaki farklılıklar ile de açıklanabilir (75). Yenimahalle ve Elmadağ bölgesinde Gastrointestinal Sistem Hastalıklarının daha sık görülmesi bu bölgelerde ilaç kullanılırken dikkat edilmesi gereken aç/tok kullanım, beraberinde alınan su miktarı gibi hususların doğru uygulanmamış olması ile ilişkilendirilebilir.

### **5.9. Çocuk Hasta Anketlerinin Değerlendirilmesi**

Çocuklarda ilaç güvenliliği ve ilaçların çocuklarda oluşturabileceği istenmeyen etkiler hakkında bilgi yetersizdir (93). Bu nedenle özellikle ciddi ve bilinmeyen AİR reaksiyonları hakkında bilgi edinebilmek üzere spontan AİR bildirimleri büyük önem taşımaktadır. Çocuklar 0-17 yaş arası heterojen bir gruptur ve ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ile birlikte yaş ile değişiklik gösteren fizyolojik gelişim olası AİR riskini artıran etmenler arasındadır (71, 94).

Tez çalışması kapsamında toplam 69 çocuk hasta anketi yapılmış ve bu anketlerin % 10,1 (n=7)'inde AİR saptanmıştır. AİR saptanan hastalardan 2 tanesi kız çocuk, 5 tanesi erkek çocuktur.

Çocuk hastalarda AİR'ye neden olan ilaçlar ATC grubuna göre değerlendirildiğinde ilk sırada "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler"ın yer aldığı

görülmüştür. Eudravigilance 2007-2011 yıllarına ait Eudravigilance tüketici bildirimlerine dayalı 240 adet AİR raporunda (0-17 yaş), 670 AİR incelenmiş ve çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde Sistemik Kullanılan Antiinfektifler ve aşuların ilk sırada olduğu görülmüştür (93). İtalyan Farmakovijilans Ağı'na 2001-2012 yılları arasında raporlanmış toplam 123.129 AİR raporunun değerlendirildiği bir çalışmada, raporların % 6.8'nin çocuk ve adölesanlara ait olduğu ifade edilmiş ve tez çalışmamıza benzer şekilde aşular içermediği belirtilen bu çalışmada da "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" AİR'ye neden olan ilaç grupları arasında ilk sırada yer almıştır (95).

Tez çalışmasında çocuk hastalarda saptanan AİR'ler Sistem-Organ Sınıfına göre değerlendirildiğinde, en sık görülen AİR'lerin; yüzde kızarıklık, ciltte kuruluk, kaşıntı, döküntü, ciltte kabarıklık gibi "Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları" sınıfında yer aldığı görülmüştür. Bu tip reaksiyonlar ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak değerlendirilebilir ve çocuk hastalarda sıklıkla karşılaşılan reaksiyonlardır (96). Çocuklarda yapılan farklı çalışmalarda da, tarafımızdan yapılan çalışmaya benzer şekilde sıklıkla karşılaşılan AİR'lerin "Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları" sınıfında bulunduğu ifade edilmiştir (97-99).

#### **5.10. Advers İlaç Reaksiyonu Bildirimi ve TÜFAM Hakkında Bilgi ve Farkındalık**

Araştırma kapsamında AİR saptanan anketlerde, AİR'nin hekim ya da eczacıya bildirildiği anket sayısı 41 (% 48,8)'dir. Çankaya, Yenimahalle ve Elmadağ'da bu oran sırasıyla % 45,9, % 50 ve % 52,7'dir. Anketlerin tamamında AİR'nin TÜFAM'a bildirilebileceği konusunda bilgisi olanlar ise 33'dür. Bununla birlikte, saptanan AİR'lerden TÜFAM'a bildirilen olmamıştır. TÜFAM'a bildirim yapılabileceği konusunda bilgi sahibi olanların büyük çoğunluğu (% 93,9) lise ve üstü eğitim düzeyine sahiptir ( $p<0,05$ ).

Farmakovijilans ve adverse etki bildirim konusunda bilgi ve farkındalığın hem toplumda hem de sağlık çalışanları arasında düşük olduğunu gösteren ve

farkındalığın artırılması ile advers etki bildiriminin artırılması gerekliliğini vurgulayan pek çok çalışma yapılmıştır (70, 100-104). Matos ve Ark.'larının (103) 1084 kişi ile yapmış oldukları çalışmada araştırmaya katılanların % 44,1' i Ulusal farmakovijilans Sistemini daha önce hiç duymadıklarını, % 13,3'ü AİR bildirim yapabileceklerini bilmediklerini ifade etmiştir. Araştırma sonucumuza benzer şekilde, ulusal farmakovijilans sistemi hakkında farkındalık sahibi olanların eğitim düzeyleri diğerlerinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada AİR yaşanlardan 543 kişiden sadece 1 tanesi doğrudan ulusal farmakovijilans merkezine bildirim yapmış ve katılımcıların % 35,9'u karşılaştıkları AİR'yi aile hekimine, % 33,7'si ise eczacıya bildirdiklerini ifade etmiştir. Çalışmamızda ise hekim/eczacı'ya bildirilme oranı oldukça düşüktür (% 9,6). Kabo Verde'de toplumunda yapılan bir çalışmada da eğitim ile farkındalık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (102). İstanbul Kadıköy bölgesinde bulunan 219 eczanenin eczacısının katılımı ile yapılan bir çalışmada "AİR'yi nereye bildirirsiniz?" sorusunu, eczacıların sadece % 6,7'si "TÜFAM" olarak yanıtlamıştır (70). Çalışma sonucumuzda da TÜFAM' a bildirim yapabileceğini bilen hasta oranı da benzer şekilde düşük (% 7,7) bulunmuştur.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile Ankara ilinde reçetelenen ilaçlara bağlı AİR görülme sıklığı, sıklıkla AİR'ye neden olan ilaç grupları, etkilenen Sistem-Organ sınıflarının dağılımı ve hastaların farmakovijilans konusunda farkındalık düzeyleri ve ilçeler arası farklılıklar incelenmiştir. Bununla birlikte AİR'ye neden olduğundan şüphe edilen ilaç ile AİR ilişkisi, daha önceden bilinen bir etki olup olmadığı, tedavi gerektirip gerektirmediği, eczacı/hekim/TÜFAM'a bildirilip bildirilmediği, AİR'nin ciddiyeti, ciddi AİR'ye neden olan ilaç grupları ile etkilenen Sistem-Organ sınıfları değerlendirilmiştir. Tüm bulgular ile hastaların demografik bilgileri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş, özellikle cinsiyet farklılığının ilaç grupları ve Sistem-Organ sınıflarına etkisi incelenmiştir. Ayrıca, hastalara AİR bildirimini önemi hakkında bilgi verilmiş ve farkındalık oluşturulmasına katkı sağlanmıştır. Tez çalışmasına ait sonuç ve öneriler aşağıda sıralanmıştır:

### 1. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular;

- Ankara ilinde AİR görülme oranının % 19,6 olduğunu; AİR görülme oranı açısından değerlendirilen ilçeler arasında farklılık bulunmadığını göstermiştir. AİR saptanan anketler içinde tedavi gerektirenlerin oranı % 19'dur, AİR nedeniyle ilaç kullanımının kesildiği hastaların oranı ~% 60'dır.
- Ankara ilinde saptanan AİR'lere en sıklıkla neden olan ilaç grubunun "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" olduğu ve "Fluorokinolonlar"ın ilk sırada yer aldığı, en sıklıkla etkilenen Sistem-Organ Sınıfının ise "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları" olduğu belirlenmiştir.
- AİR görülme eğiliminin, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu, kadınlar ile erkeklerde AİR'ye neden olan ilaç grupları (Kadınlar: Sinir Sistemi İlaçları, Erkekler: Sistemik Kullanılan Antiinfektifler) ve etkilenen Sistem-Organ sınıflarının

(Kadınlar: Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları, Erkekler: Gastrointestinal Hastalıklar) farklılık gösterdiği saptanmıştır.

- Ciddi AİR görülme oranının, AİR saptanan anketler içinde % 39,3 olduğu; ciddi AİR'ye en sıklıkla neden olan ilaç grubunun "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" ve ciddi olarak değerlendirilen AİR'lerden en sıklıkla etkilenen Sistem-Organ Sınıfının "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları" olduğu belirlenmiştir.
  - Ankara ilinde beklenmeyen AİR görülme sıklığının % 13 olduğu, bu AİR'lere neden olan ilaçlar arasında "non-steroidal antiinflamatuvar" ilaçların ilk sırada yer aldığı bulunmuştur.
  - Şüphelenilen ilaç ile AİR ilişkisinin, saptanan AİR'lerin ~% 20'sinde "olası" ve ~% 80'ninde "mümkün" olarak değerlendirilebileceği belirlenmiştir. "Kesin" ve "İlişkisiz" olarak değerlendirilebilecek AİR' ise bulunmamıştır.
  - AİR'ye neden olan ilaç grupları yönünden değerlendirilen ilçeler arasında "Dermatolojik İlaçlar" ile "Kan ve Kan Yapan Organ İlaçları" yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır. İlçeler arası etkilenen Sistem-Organ sınıfları arasında belirgin bir farklılık olmadığına işaret etmektedir.
  - Çocuklarda yapılan değerlendirmede ise yetişkinlere benzer şekilde AİR'lere en sıklıkla neden olan ilaç grubunun "Sistemik Kullanılan Antiinfektifler" ve en sıklıkla etkilenen Sistem-Organ Sınıfının "Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları" olduğu belirlenmiştir.
2. Saptanan AİR'lerin hekim veya eczacıya bildirilme oranının düşük olmamasına rağmen TÜFAM'a hiç bildirim yapılmamış olması, sadece hastalarda değil hekim ve eczacılarda da TÜFAM'a bildirim konusunda bilgi/farkındalık eksikliği olduğunu düşündürmektedir.

3. Hastalar arasında karşılaştıkları AİR'lerin TÜFAM'a bildirilmesi konusunda bilgi sahibi olanların oranının oldukça düşük olması (% 7,7) bu konudaki farkındalığın eksik olduğunu desteklemektedir. TÜFAM'ı bilen hastalar arasında eğitim düzeyi lise ve üzeri olanların oranının % 90'nın üstünde olması eğitimin önemine dikkat çekmektedir.
4. TÜFAM'a bildirilen yıllık AİR sayısı Türkiye nüfusu ile karşılaştırıldığında, AİR bildiriminin ne kadar düşük olduğu görülmektedir. Araştırma sonuçlarına göre saptanan AİR oranı içinde önceden bilinen AİR'lerin % 90'a yakın bir oranda olması, AİR saptanan hastaların bir bölümünde daha önce benzer bir ilaç kullanımı sonucu benzer/aynı AİR ile karşılaşmış olması, AİR konusunda farkındalık oluşturulması ile bir kısım AİR'nin önlenabilir olduğunu düşündürmektedir.
5. Tüm bu veriler ışığında Farmakovijilans konusunda farkındalığın artırılmasına ve AİR bildirim alışkanlığının kazandırılmasına yönelik olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu dikkati çekmiştir.
6. Bu konuda bir ilk çalışma niteliğinde olan çalışmamız, Ankara ilinde AİR sıklığı ve çeşitliliği hakkında bilgi vermekle birlikte, benzer çalışmaların ülke genelinde ya da farklı bölgelerde yapılması ile genel olarak ülkemizde AİR sıklığı, bölgesel farklılıkların gösterilmesi ve farkındalığın artırılması için gerekli olduğu düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharm Pharmacother.* 2013;4(5):73.
2. Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional. *J Eval Clin Pract.* 2004;10(4):483-9.
3. Lindquist M. The need for definitions in pharmacovigilance. *Drug Safety.* 2007;30(10):825-30.
4. Soni R, Kesari B. A review on pharmacovigilance. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2014;26(2):237-41.
5. Van Grootheest K. The dawn of pharmacovigilance. *Int J Psychiatry Med Int J Pharm mMed.* 2003;17(5-6):195-200.
6. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Hansen EH. Global patterns of adverse drug reactions over a decade. *Drug Saf.* 2012;35(12):1171-82.
7. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu 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;3:33-43.
8. WHO. The importance of pharmacovigilance. UMC, editor. UK: World Health Organization; 2002.
9. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf.* 1998;19(1):1-10.
10. Olsson S, Pal SN, Dodoo A. Pharmacovigilance in resource-limited countries. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(4):449-60.
11. Aydinkarahaliloglu ND, Aykac E, Kasap Y, Durmus N, Babacanoglu C, Basgut CE, et al. Pharmaceutical risk management in Turkey: The first national overview. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013;67(3):344-50.
12. Akıcı A. National pharmacovigilance system and the role of family physicians. *Turk J Fam Pract.* 2009;13(2):61-3.
13. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete (Tarih:15.04.2014, Sayı:28973).
14. Kasap Y, Aykac E, Aydinkarahaliloglu D. Comparative assessment of adverse reaction reports submitted to WHO–UMC by the Turkish Pharmacovigilance Center (TUFAM) through 2008/2009/2010. *Drug Saf.* 2011;34(10):1007.
15. Gülmez SE. Pharmacovigilance in Turkey. *Mann's Pharmacovigilance.* 3rd ed: Wiley; 2014. p. 225-7.
16. Moore N, Begaud B. Improving pharmacovigilance in Europe. *Br Med J.* 2010;340:c1694.

17. Selvan A, Mohan CJ, Sundari S, Suthakaran R. Study on role of postmarketing surveillance in new drug development. *Asian J Management*. 2013;4(1):12-5.
18. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994;10(2):93-102.
19. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Prevalence and perceived preventability of self-reported adverse drug events—a population-based survey of 7099 adults. *PloS one*. 2013;8(9):e73166.
20. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(3):275-80.
21. FDA. FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS) Statistics [Internet]. 2015. [Erişim Tarihi: 20 Aralık 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070461.htm>
22. FDA. FAERS Reporting by Patient Outcomes by Year [Internet]. 2015. [Erişim Tarihi: 20 Aralık 2016]. Erişim adresi: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070461.htm>.
23. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J*. 2004;329(7456):15-9.
24. Girgin MC, Yanturali S, Arici MA, Colak Oray N, Doylan O, Demiral Y, et al. Emergency department visits caused by adverse drug reactions: results of a Turkish university hospital. *Turk J Med Sci*. 2016;46(4):945-52.
25. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hagg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions—a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33236.
26. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40.
27. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
28. Meyboom RH, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*. 2000;22(6):415-23.
29. Meyboom RH. Causality assessment revisited. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998;7 Suppl 1:S63-5.
30. Edwards IR. Considerations on causality in pharmacovigilance. *TInt J Risk Saf Med*. 2012;24(1):41-54.
31. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf*. 2002;25(6):467-71.

32. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
34. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: terminology and causality assessment. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):3-8.
35. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997;17(6):374-89.
36. Loupi E. Causality assessment revisited in reply to Meyboom R.H.B. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999;8(5):353.
37. Hutchinson TA. Computerized Bayesian ADE assessment. *Drug Inf J.* 1991;25(2):235-41.
38. Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008;42(5):409-19.
39. WHO-UMC. WHO Programme Members [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 15 Kasım 2016]. Erişim adresi: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>.
40. ICH. International Harmonisation on Guidelines [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2016]. Erişim adresi: <http://www.ich.org/about/vision.html>.
41. Sjölin-Forsberg G, Gregory W. The Council for International Organizations of Medical Sciences Working Groups and Their Contributions to Pharmacovigilance. *Mann's Pharmacovigilance.* 2014:63-76.
42. CIOMS. CIOMS Working Groups [Internet]. 2015. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2016]. Erişim adresi: <http://www.cioms.ch/index.php/2012-06-10-08-47-53/working-groups>.
43. CIOMS. Suspect Adverse Reaction Report Form (CIOMS Form I) [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 20 Aralık 2016]. Erişim adresi: <http://cioms.ch/index.php/cioms-form-i>.
44. EMA. Eudravigilance [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 12 Eylül 2016]. Erişim adresi: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp).
45. Alvarez Y, Hidalgo A, Maignen F, Slattery J. Validation of statistical signal detection procedures in EudraVigilance post-authorization data. *Drug Saf.* 2010;33(6):475-87.
46. FDA. FDA Adverse Event Reporting System [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 20 Kasım 2016]. Erişim adresi:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>.

47. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999;20(2):109-17.
48. Nair GJ. Ensuring quality in the coding process: A key differentiator for the accurate interpretation of safety data. *Perspect Clin Res.* 2013;4(3):181.
49. WHO. WHO-Drug Dictionary (WHO-DD) [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2016]. Erişim adresi: [Available from: <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73588&mn1=1107&mn2=1139>].
50. WHO. International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 10 Eylül 2016]. Erişim adresi: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
51. Chen L, Zeng WM, Cai YD, Feng KY, Chou KC. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs by integrating chemical-chemical interactions and similarities. *PLoS One.* 2012;7(4):e35254.
52. Graham DJ, Ahmad SR, Piazza-Hepp T. Spontaneous reporting—USA. *Pharmacovigil.* 2002:219-27.
53. Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal SN, Olsson S, Sartori D, et al. Adverse drug reaction reporting in Africa and a comparison of individual case safety report characteristics between Africa and the rest of the world: analyses of spontaneous reports in VigiBase®. *Drug Saf.* 2016;39(4):335-45.
54. Yadav S. Status of adverse drug reaction monitoring and pharmacovigilance in selected countries. *Indian J Pharmacol.* 2008;40(7):4.
55. Johnson CL, Hutchinson JA. Pharmacovigilance in Europe. *Transplantation.* 2015;99(8):1542-3.
56. Obara T, Yamaguchi H, Iida Y, Satoh M, Sakai T, Aoki Y, et al. Knowledge of and Perspectives on Pharmacovigilance among Pharmacists in the Miyagi and Hokkaido Regions of Japan. *J Pharmacovigil.* 2016;2016.
57. Zhang L, Wong LY, He Y, Wong IC. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges. *Drug Saf.* 2014;37(10):765-70.
58. Zhou HH, Zeng FD, Tang J. Pharmacovigilance in China. *Mann's Pharmacovigilance.* 2014:263-5.
59. PvPI. Pharmacovigilance programme of india: Indian Pharmacovigilance Center [Internet]. 2013. [Erişim Tarihi: 09 Eylül 2016]. Erişim adresi: [http://www.ipc.gov.in/PvPI/pv\\_about.html](http://www.ipc.gov.in/PvPI/pv_about.html).
60. Kaya D, Sürmelioglu N, Karataş Y. Farmakovijilansın dünü, bugünü ve yarını. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2016;25(2):129-39.

61. TÜFAM. Hastalar ve Sağlık Çalışanları için Adverse Reaksiyon Bildirimi: TITCK[Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 10 Ocak 2017]. Erişim adresi: <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>.
62. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül 1-Adverse İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi, (2014).
63. Aykac E. Türkiye Farmakovijilans Merkezi Çalışmaları [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi: 12 Eylül 2016]. Erişim adresi: [http://www.tfd.org.tr/eski/KFCG\\_ilacguvenligi\\_06\\_aykac.pdf](http://www.tfd.org.tr/eski/KFCG_ilacguvenligi_06_aykac.pdf).
64. UMC. Vigiflow [Internet]. 2015. [Erişim Tarihi: 20 Ocak 2016]. Erişim adresi: <http://www.whoumc.org/DynPage.aspx?id=97223&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7254&mn4=7255>.
65. Nemutlu N OF, Sanalp N, Aykac E, Aydogan EH, Aydinkarahaliloglu ND, editor Farmakovijilans İrtibat Noktalarının Farmakovijilans Sistemi İçindeki Yeri ve Önemi. 3 Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi; 2016; Dalaman, Türkiye.
66. Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? Online J Public Health Inform. 2016;8(2):e193.
67. 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;13(7):457-64.
68. Granas AG, Buajordet M, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Horn AM. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(4):429-34.
69. Al-Hazmi NN, Naylor I. A Study of Community Pharmacists? Awareness and Contributions to Adverse Drug Reactions (ADRs) Reporting Systems in the Makkah, Kingdom of Saudi Arabia (KSA). J Clin Trials [Internet]. 2013; 3(1).
70. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. Pharm World Sci. 2008;30(5):556-62.
71. Stewart D, Helms P, McCaig D, Bond C, McLay J. Monitoring adverse drug reactions in children using community pharmacies: a pilot study. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(6):677-83.
72. Tezcan S. Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. 1st ed. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı; 1992.
73. Mittal N, Gupta MC. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. J Pharmacol Pharmacother. 2015;6(2):91.
74. Kose MR, Bora B, Güler AC, al. e. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2016.



75. Demirkıran M, Sahin B. Pratisyen Hekimlerin İlaç Seçimlerini Etkileyen Faktörlere İlişkin Değerlendirmeleri. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2010;13(1).
76. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Pereira AC, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract Res.* 2014;22(4):275-82.
77. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions 1998 [1003-9].
78. Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Fooladi A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002;16(5):343-6.
79. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(6):349-51.
80. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J.* 2014;22(2):83-94.
81. D'inciau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, Donati M, Salado I, Rodriguez L, et al. No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundamental & clinical pharmacology.* 2014;28(3):342-8.
82. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(5):505-11.
83. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann K, Rascher W, Hahn E, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(10):999.
84. Bäckström M, Mjörndal T, Dahlgvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):483-7.
85. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1752-9.
86. 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;45(3):301-8.
87. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *In J Pharmacol.* 2014;46(1):117.

88. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one*. 2009;4(2):e4439.
89. Rehan H, Chopra D, Kakkar AK. Causality assessment of spontaneously reported adverse drug events: Comparison of WHO-UMC criteria and Naranjo probability scale. *Int J Risk Saf Med*. 2007;19(4):223-7.
90. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):885-90.
91. Lei H, Rahman A, Haq A. Adverse drug reaction reports in Malaysia: Comparison of causality assessments. *Malays J Pharm Sci*. 2007;5:7-17.
92. Son MK, Lee YW, Jung HY, Yi SW, Lee KH, Kim SU, et al. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Korean J Med*. 2008;74(2):181-7.
93. Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions in children reported by European consumers from 2007 to 2011. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):295-302.
94. Anderson GD. Children versus adults: Pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002;43(s3):53-9.
95. Ferrajolo C, Capuano A, Trifirò G, Moretti U, Rossi F, Santuccio C. Pediatric drug safety surveillance in Italian pharmacovigilance network: an overview of adverse drug reactions in the years 2001–2012. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(sup1):9-20.
96. Tugcu G, Cavkaytar O, Sekerel B, Sackesen C, Kalayci O, Tuncer A, et al. Actual drug allergy during childhood: Five years' experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopath*. 2015;43(6):571-8.
97. Li H, Guo X-J, Ye X-F, Jiang H, Du W-M, Xu J-F, et al. Adverse drug reactions of spontaneous reports in shanghai pediatric population. *PLoS one*. 2014;9(2):e89829.
98. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(7):493-9.
99. Morales-Olivas F, Martínez-Mir I, Ferrer J, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(10):1076-80.
100. Abdel-Latif MM, Abdel-Wahab BA. Knowledge and awareness of adverse drug reactions and pharmacovigilance practices among healthcare professionals in Al-Madinah Al-Munawwarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2015;23(2):154-61.

101. Li Q, Zhang S-M, Chen H-T, Fang S-P, Yu X, Liu D, et al. Awareness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. *Chinese Med J.* 2004;117(6):856-61.
102. Reis CD, Veiga CE, Martins JJ. Pharmacovigilance in Cabo Verde: Measuring the Awareness and Knowledge of Consumers. *J Pharmacovigil.* 2016.
103. Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System?—a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015;71(7):883-90.
104. Rajesh R, Vidyasagar S, Varma DM. An Educational Intervention to assess Knowledge Attitude Practice of pharmacovigilance among Health care professionals in an Indian tertiary care teaching hospital. *Int J Pharm Tech Res.* 2011;3(2):678-92.

## 8. EKLER

## EK-1: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul İzni



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-591

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 29.04.2015 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2015/09  
**Proje No** : GO 15/247 (Değerlendirme Tarihi: 01.04.2015)  
**Karar No** : GO 15/247 - 15

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Belma GÜMÜŞEL'in sorumlu araştırmacı olduğu, Ecz. Nergiz Temiz NEMUTLU'nun tezi olan, GO 15/247 kayıt numaralı ve "Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)       | 9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)         |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)      | 10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)      |
| İZİNLİ                                    | 11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)      |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)       | İZİNLİ                                   |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)     | 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)     |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)        | 13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)             |
| İZİNLİ                                    | İZİNLİ                                   |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)   | 14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye) |
| İZİNLİ                                    | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye)              |
| 7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)             |  |
| 8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |  |

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Nergiz TEMİZ NEMUTLU

Doğum yeri ve tarihi: Ankara-1977

Uyruğu:TC

İletişim adresi ve telefonu: Yukarı Öveçler Mah. 1256. Cad. No:37/8  
Çankaya/Ankara, 0 532 763 44 85

### II- Eğitimi

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 1994-1998

Ankara Kocatepe Mimar Kemal Lisesi 1988-1994

Hüseyin Hüsnü Tekişik İlkokulu 1983-1988

### III- Mesleki Deneyimi

TC Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi 2007-

Mayo Klinik (MN,ABD) Epidemiyoloji Bölümü 2010-2011 (Araştırma Stajeri)

Mayo Klinik (MN,ABD) Nöroloji Bölümü, Moleküler Nörobiyoloji Laboratuvarı 2012 (Ocak-Nisan)(Araştırma Stajeri)

Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Birimi 1999-2007

### IV- Bilimsel Faaliyetleri

1. A. Çeliker, G. Özkaya, **N. Nemutlu**, F. Hıncal: "The Analysis Of Drug Poisoning Calls Of Hacettepe Drug and Poison Information Center". EUROTOX 2001, 13-16 Eylül 2001, İstanbul, Türkiye.
2. A. Çeliker, G. Özkaya, **N. Nemutlu**, F. Hıncal: "Ten Year Analysis of Paint Thinner Poisonings Received by Hacettepe Drug and Poison Information Center", 7th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, ISOPS-7, 24-27 Haziran, 2003, Ankara, Türkiye.
3. A. Çeliker, G. Özkaya, **N. Nemutlu**, F. Hıncal: "A Ten Year Survey of Poisoning Calls of Hacettepe Drug and Poison Information Center", 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, 30 Ekim - 2 Kasım , 2003, Antalya, Türkiye.

4. A. Çeliker, G. Özkaya, **N. Nemitlu**, F. Hincal: "A Ten Year Analysis of Pesticide Poisoning Cases of Hacettepe Drug and Poison Information Center", 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, 30 Ekim - 2 Kasım, 2003, Antalya, Türkiye.
5. G. Özkaya, A. Çeliker, **N. Nemitlu**, F. Hincal: "An Epidemiologic Survey of Hypochlorite Poisonings", 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, 30 Ekim - 2 Kasım, 2003, Antalya, Türkiye.
6. **N. Nemitlu**, A. Çeliker, G. Özkaya, F. Hincal: "Epidemiologic Pattern of Poisonings With Asphyxiants", 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, 30 Ekim - 2 Kasım, 2003, Antalya, Türkiye.
7. A. Çeliker, **N. Nemitlu**, G. Özkaya: "Pediatric Drug Intoxications And The Experiences Of Hacettepe Drug And Poison Information Center", in Implementing Clinical Pharmacy in Community and Hospital Settings: Sharing the Experience- 36th European Symposium on Clinical Pharmacy, 25-27 Ekim 2007, İstanbul, Türkiye.
8. A. Celiker, G. Ozkaya, **N. Nemitlu**: "The Profile of Drug Information Enquiries of Nurses in the Last Ten Years", in Implementing Clinical Pharmacy in Community and Hospital Settings: Sharing the Experience -36th European Symposium on Clinical Pharmacy, 25-27 Ekim 2007, İstanbul, Türkiye.
9. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, **Nemitlu NT**, Sen E, Aydinkarahaliloglu 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;3:33-43.
10. **Nemitlu N**, Ozel F, Sanalp N, Aykac E, Aydogan EH, Aydinkarahaliloglu ND. Farmakovijilans İrtibat Noktalarının Farmakovijilans Sistemi İçindeki Yeri ve Önemi. 3. Ulusal Hastane ve Kurum Eczacıları Kongresi; 2016; Dalaman, Türkiye.

