

# Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme

## Pharmacovigilance: An Evaluation with Regard to Turkish Regulations

Yusuf ERGÜN

Prof. Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, KAHRAMANMARAŞ

### Öz

Advers ilaç reaksiyonları hem hastaları hem de sağlık profesyonellerini zorlayan temel sağlık problemlerinden biridir. Bundan dolayı, bu reaksiyonlar iyi kurulmuş bir farmakovijilans sistemi aracılığıyla izlenmelidir. Sağlık profesyonelleri hasta ve toplum güvenliğinin sağlanması için bu sistemden haberdar olmalı ve eğitilmelidir. Bu derlemede, sağlık profesyonellerinin daha fazla aksiyon almasını stimüle etmek amacıyla farmakovijilans sistemi ulusal mevzuat açısından tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Advers ilaç reaksiyonları, farmakovijilans, mevzuat

### Abstract

Adverse drug reactions are one of the main health problems challenging both patients and health professionals. Therefore, these reactions should be monitored systematically via a well-established pharmacovigilance system. Health professionals should be aware of the system and educated for the sake of patient and community safety. In this review, national regulations regarding pharmacovigilance system are discussed in order to stimulate health professionals to take more action.

**Key Words:** Adverse drug reactions, pharmacovigilance, regulations

### GİRİŞ

Farmakovijilans Fransızlar tarafından türetilmiş bir sözcük olup yunanca ilaç anlamına gelen pharmakon kelimesi ile latince tetikte olmak, uyanık olmak anlamına gelen vigilans kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmakovijilansı “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer potansiyel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlamaktadır (2). İlaçla ilgili diğer potansiyel sorunlar ile “reçete yazma ve tarife göre ilaç hazırlanması, doz, kalite, ilaç etkileşimleri, adherans ve birçok diğer konudaki meseleler” kast edilmektedir (3). Günümüz farmakovijilansı ayrıca “ilaçların hastaların hayat kalitesine etkileri” ile de ilgilenmektedir (3).

### FARMAKOVİJİLANSIN AMACI VE KAPSAMI

Farmakovijilansın en önemli amacı “ilaçların güvenliliğini tanımlamak” ve “onların daha güvenli ve etkili kullanımlarını sağlamak” olarak tanımlanmaktadır (3, 4). Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (Y1) (5) yerine 2014’de yayımlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik (Y2)’in (6) ilk maddesinde ise amaç resmi dille şöyle tarif edilmektedir: “İlaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile ilgili usul ve esasları belirlemek.” Y2’de yarar/risk dengesi “bir ilacın tedavi edici etkilerinin, ilacın hastaların sağlığı ya da halk sağlığı açısından oluşturduğu

tüm kalite, güvenlilik ve etkililik riskleri ile birlikte değerlendirilmesi”, risk ise “hasta sağlığı veya halk sağlığı yönünden ilacın kalitesi, güvenliliği ya da etkililiği ile ilgili ve ayrıca çevre açısından arzu edilmeyen her türlü risk” olarak tanımlanmıştır (6). Y1’de kapsam sadece “ruhsatlandırılmış/izin verilmiş beşeri tıbbi ürünleri” iken (5) Y2’nin ikinci maddesine göre, güvenliliğinin sağlanması amacıyla gerçekleştirilen izleme, araştırma, kayıt, arşivleme ve değerlendirme faaliyetlerinin kapsamı Türkiye’de ruhsatlı ve ruhsat müracaatı olan ilaçlardır (6). Günlük sağlık hizmetleri pratiğinde ise başta hekimler olmak üzere sağlık mesleği mensuplarının sorumluluğunda olan ilaçlar sadece Türkiye’de ruhsatlı ilaçlardır.

### FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİ

Y2’de farmakovijilans sistemi “ruhsat sahipleri ve başvuru sahipleri, Kurum ve diğer kuruluşlar tarafından bu Yönetmelikte belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değişiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistem” olarak tarif edilmektedir (6). Bu perspektiften hareketle farmakovijilans sistemi içinde yer alan kurumlar uluslararası ve ulusal olmak üzere ikiye ayrılabilir (Tablo 1). Uluslararası kurumlar Dünya Farmakovijilans Merkezi ve Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi’nden oluşmaktadır. Ulusal kurumlar ise resmi ve gayri resmi olmak üzere iki kategoriden ibarettir. Resmi ulusal kurumlar hiyerarşik olarak Bakanlık (Sağlık Bakanlığı), Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK), Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM), İl Sağlık Müdürlüğü, resmi sağlık kuruluşları olarak sıralanabilir (6). Bu yapıya paralel olarak farmakovijilans sistemi içerisinde görev alan tüzel kişiler ise sırasıyla Sağlık Bakanı,

İletişim: Dr. Yusuf Ergün. KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, Kahramanmaraş

DOI: 10.17517/ksutfd.538002

Tel : 0532 561 04 23

E-Posta : yusufergun@ksu.edu.tr

Geliş Tarihi : 11.03.2019

Kabul Tarihi : 03.07.2019

TİTCK Başkanı, TÜFAM başkanı, Farmakovijilans İl Sorumlusu ve Farmakovijilans İrtibat Noktası (FİN)'dir. Ulusal gayri resmi kuruluşları ise ruhsat sahipleri (ilaç firmaları) ile özel hastanelerden müteşekkildir.

**Tablo 1. Farmakovijilans sisteminin aktörleri**

<b>Uluslararası kurumlar</b>
Dünya Farmakovijilans Merkezi
Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi
<b>Resmi Ulusal kurumlar</b>
Bakanlık (Sağlık Bakanlığı)
Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK)
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)
İl Sağlık Müdürlüğü
Sağlık kuruluşları
<b>Gayri Resmi Ulusal kurumlar</b>
Ruhsat sahipleri (ilaç firmaları)
Özel hastaneler

Farmakovijilans sisteminin en tepesinde İsveç Uppsala'daki DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) bulunur. Kısaltılmış adı Uppsala Monitorizasyon Merkezi (UMC: Uppsala Monitoring Centre)'dir. Bu merkezin belli başlı görevleri Tablo 2'de özetlenmiştir (1)

**Tablo 2. Uppsala Monitorizasyon Merkezi'nin görevleri**

Ulusal farmakovijilans merkezlerinin kurulmasına ve işletilmesine yardım etmek
Her yıl asil (T.C. 1987'den beri asil üyedir) ve asosiyer ülkeler için "Ulusal Merkezler Toplantısı" düzenlemek
Ulusal merkezlerden kendisine ulaşmış formları arşivlemek, analiz etmek ve ilgili makamlara bildirmek
İlaç güvenliliği konusunda bir ülkenin aldığı kararları diğerlerine duyurmak
DSÖ ilaç sözlüğünü hazırlamak ve güncellemek
Oluşturulan sinyalleri SIGNAL adlı dergide yayınlamak ve ulusal merkezlere yollamak
İlaçların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili olarak ulusal makamların aldığı kararları ve ulusal merkezler tarafından yayımlanan dergilerde yer alan ilaçlarla ilgili sorunları duyuran WHO Pharmaceuticals Newsletter adlı derginin yayınlanması için işbirliği yapmak
Uppsala Reports adlı haber bülteni yayınlamak

Daha alt kademedeki, ülkemizi de yakından ilgilendiren, AB'de Avrupa İlaçları Değerlendirme İdaresi (EMA: European Medicines Evaluation Agency) çatısı altında Avrupa Birliği Farmakovijilans Sistemi oluşturulmuştur (1). Bu sistemde AB'nin üye ülkeleri ve EMA, güvenli bir intranet (EudraNet) aracılığıyla farmakovijilans bilgilerinin değiş tokuşu için birbirine bağlanmıştır (1). AB'de ilaç ürünlerinin geliştirilmesi sırasında ve ruhsatlandırılmasından sonra kuşku edilen

advers reaksiyonların raporlanması ve değerlendirilmesi için bir veri işlem ağı ve idare sistemi kurulmuştur (1). Bu sistemin adı Eudravigilance olup böylece üye ülkeler arasında koordinasyon sağlanmaktadır (1).

**Tablo 3. TÜFAM'ın görevleri**

İlaçlarla ilgili risklere dair bilgi toplamak üzere bir farmakovijilans sistemi kullanır. Gerektiğinde ilaç kullanımından kaynaklanabilecek riskleri azaltabilmek amacıyla sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşları ile müşterek çalışmalar yürütür.
Tüketicileri ve sağlık mesleği mensuplarını karşılaştıkları şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri yönünde teşvik edici faaliyetlerde bulunur, bu görevlerin yerine getirilmesi hususunda hastaları ve sağlık mesleği mensuplarını temsil eden organizasyonlara görev verebilir.
Türkiye'de ortaya çıkan ve sağlık mesleği mensupları ve tüketiciler tarafından bildirilen şüpheli advers reaksiyonları kayıt altına alır ve DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezine gönderir.
Şüpheli ciddi advers reaksiyonlara ilişkin raporu, bildirimini izleyen on beş gün içinde ruhsat sahibine iletir.
İlacın güvenli kullanımını sağlamaya yönelik olarak sağlık mesleği mensuplarından belli bazı yükümlülükler talep edebilir.
Ruhsat sahibini ve ilgili uluslararası kuruluşları, bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda aldığı tedbirlerden haberdar eder.
Farmakovijilans konusunda temel eğitim programları düzenler.
Ek izlemeye tabi ilaçların listesini uluslararası uygulamaları da göz önüne alarak hazırlar ve gerektiğinde günceller (Bakınız TİTCK internet sitesi). Türkiye'de ruhsat almasından beş yıl sonra bu ilacı listeden çıkarır veya bu süreyi uzatabilir. Kurum risk yönetim sistemi ile kullanılması gereken ilaçları da bu listeye dahil edebilir.
Ruhsatlı veya ruhsat başvurusu olan bir ilacın yarar/risk dengesini etkileyen bir hususun ortaya çıkması halinde, ruhsat veya başvuru sahibine risk yönetim sistemini sunma zorunluluğu getirebilir.
Risk yönetim planında yapılan güncellemeleri değerlendirir, riski en aza indirmeye yönelik tedbirlerin sonuçlarını izler.
Yarar/risk dengesini sürekli olarak değerlendirebilmek için, ruhsat sahibinden yarar/risk dengesinin olumluluğunu koruduğunu gösteren verileri isteyebilir.
Ruhsat sahibinden farmakovijilans sistem ana dosyasını sunmasını isteyebilir. Bu durumda dosyanın bir örneği yedi gün içinde Kuruma teslim edilir.

Farmakovijilans etkinlikleri kapsamında ülkemizde ilk defa 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkileri İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur (7). Daha sonra, 2005 yılında yayınlanan yönetmeliğe paralel olarak bu merkezin adı TÜFAM olarak değiştirilmiştir (5). TÜFAM, T.C.'de farmakovijilans faaliyetlerinde sorumluluk sahibi kurum olan TİTCK bünyesinde çalışmakta olan ulusal farmakovijilans merkezidir. 2014 yılında güncellenen Y2'ye göre TİTCK tarafından

yapılması gereken işler, ki büyük kısmı TÜFAM aracılığıyla yürütülür, 12 madde halinde özetlenmiştir (Tablo 3) (6).

Bunlara ek olarak TÜFAM internet sitesinde yürütülen faaliyetler olarak şöyle sıralanmıştır (8): (i) Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlilik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler doğrultusunda yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlar için gerekli tedbirlerin alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemlerin yapılması; (ii) Risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması; (iii) Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması.

Y2'nin yedinci maddesinin ilk fıkrasında il sağlık müdürlüğünün sorumlulukları tanzim edilmiştir (6). Buna göre; il sağlık müdürü Farmakovijilans İl Sorumlusu olarak, il sağlık müdür yardımcısını görevlendirir ve bu kişinin isim ve iletişim bilgilerini Kuruma bildirir (6). Bu bağlamda Y2'de Farmakovijilans İl Sorumlusu "görev yaptığı ildeki farmakovijilans irtibat noktalarının koordinasyonundan, eğitiminden, yürüttükleri çalışmaların kontrolünden sorumlu olan ve çalışmalarını Türkiye Halk Sağlığı Kurumu il halk sağlığı müdür yardımcısı, Kamu Hastaneleri Kurumu Genel Sekreterliği Tıbbi Hizmetler Başkanı ile koordineli olarak yürüten Bakanlık il sağlık müdür yardımcısı" olarak tanımlanmıştır (6).

Benzer bir şekilde Y2'nin yedinci maddesinin ilk fıkrasında "hastaneler, advers ilaç reaksiyonlarının en doğru şekilde ve en kısa zamanda TÜFAM'a bildirilmesini sağlamak amacıyla, kuruluş içi farmakovijilans sistemini kurar ve bu Yönetmeliğe göre faaliyet gösterirler" denmekte ve ayrıca ikinci fıkrada da "TÜFAM'a bilgi akışını sağlamak üzere; hastane yönetimi tarafından farmakovijilans irtibat noktası (FİN) görevlendirilir ve bu kişinin ismi, mesleki özgeçmişi ile iletişim bilgileri Kuruma ve farmakovijilans il sorumlusuna bildirilir" hükmü vurgulanmaktadır (6). Buna paralel olarak Y2'nin tanımlar bölümünde FİN'in niteliği ve sorumlulukları "görev yaptığı sağlık kuruluşunda advers reaksiyonların bildirilmesini teşvik etmekten, eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan, kendisine ulaşan advers reaksiyon bildirimlerini TÜFAM'a iletmekten sorumlu hekim, eczacı, bunların bulunmadığı yerlerde diş hekimi" şeklinde tanımlanmaktadır (6). Üniversite hastanelerinde Tıbbi Farmakoloji uzmanı hekimlerin bu rolü üstlenmesi farmakovijilansın klinik farmakolojinin çalışma alanlarından biri olması nedeniyle yerinde olur. FİN'ler kendilerine ulaşan ya da kendilerinin tespit ettikleri advers ilaç reaksiyonlarını TÜFAM'a faks, e-posta ya da posta ile bildirebilirler (8). Eğer FİN'ler kendilerinin tespit ettikleri AİR'yi bildiriyorlarsa, formdaki "Bildirim Yapan Kişiye Ait Bilgiler" bölümüne kendi bilgilerini yazmalıdır (8). Eğer kendilerine ulaşan bildirimleri TÜFAM'a iletiyorlarsa, "Bildirim Yapan Kişiye Ait Bilgiler" bölümü ilk raportöre ait bilgileri içermeli, FİN'ler formun altına parafalarını ekleyerek TÜFAM'a iletmelidir (8).

Y2'nin beşinci maddesinde ruhsat sahibinin

sorumlulukları detaylı bir şekilde izah edilmiştir (6). Özetle her bir ruhsat sahibi ilaçlarının güvenliliğini garanti etmek amacıyla bir farmakovijilans sistemi kurmak ve bunun için de bir Farmakovijilans Yetkilisi istihdam etmek zorundadır (6). Y2 Farmakovijilans Yetkilisini "ruhsat sahibinin veya sözleşmeli farmakovijilans hizmet kuruluşunun bu Yönetmeliğin gereklerini yerine getirmek üzere ulusal düzeyde istihdam ettiği hekim veya eczacı" şeklinde tanımlamaktadır (6). Y2, ruhsat sahibinin farmakovijilansla ilgili görevlerinin tümünü veya bir kısmını yazılı olarak belirlemek kaydı ile devrettiği, en az bir kişiyi farmakovijilans yetkilisi ve bir kişiyi de onun vekili olarak tam zamanlı istihdam eden, ilgili kılavuzda belirtilen şartları haiz ve Kurumca denetlenerek onaylanmış kuruluşlar olan Sözleşmeli Farmakovijilans Hizmet Kuruluşlarını da sisteme dahil etmiştir (6). Yukarıda resmi sağlık kuruluşları için belirtilen hükümler özel hastaneler için de geçerlidir. Y1'de A1 sınıfı hastaneler özellikle belirtilmişken (5) Y2'de böyle bir vurgulama yapılmamıştır (6).

### FARMAKOVİJİLANS SİSTEMİNİN İŞLEYİŞİ

Rutin tanı ve tedavi hizmetleri sırasında farmakovijilans ile alakalı olarak olağan akış şu sırayla cereyan etmektedir (3): (i) İlk önce herhangi bir hasta bir ya da birden fazla advers ilaç reaksiyonu (AİR) ile karşılaşmaktadır; (ii) ardından hasta bu problemi başta doktor olmak üzere sağlık mesleği mensuplarına iletmektedir veya doğrudan ulusal farmakovijilans merkezine bildirebilmektedir; (iii) problem sağlık mesleği mensubu ile tartışılmakta, olası nedenler (yanlış tanı, ilaçlarla ya da besinlerle etkileşim, zayıf adherans, vb.) değerlendirilmektedir; (iv) hasta için ne yapılacağına karar verilmektedir (Doz/interval değişikliği, alternatif ilaç, AİR tedavisi, vb.); (v) sağlık mesleği mensubu problemi ulusal farmakovijilans merkezine bildirmektedir (spontan bildirim); (vi) merkez problemi diğer benzer raporları ve veri bankalarını tarayarak değerlendirmektedir; (vii) eğer kanıtlar bir problem olduğuna işaret ediyorsa merkez ulusal düzenleme makamına tavsiye göndermektedir; (viii) düzenleme makamı aksiyona geçmeye karar verebilir; (ix) DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'na dahil olan ülkelerin merkezleri DSÖ'yü UMC üzerinden uarmaktadır; (x) UMC ilaçla ilgili uluslararası verileri taramaktadır; eğer advers reaksiyon ile ilaç arasında makul bir bağlantı var gibi duruyorsa UMC bu problemi bir sinyal olarak üye ülkelerle paylaşmaktadır; (xi) dünyadaki düzenleme makamları aksiyona geçilip geçilmeyeceğine karar vermektedir; eğer aksiyona geçilecekse bilgi yayımlanmakta ve sağlık meslek mensupları ve hastalara sunulmaktadır.

Bu olağan akış içerisindeki ilk aktör olan tüketici Y2'nin tanımlar kısmında "hasta ya da bir hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/ebeveyni/çocuğu gibi sağlık mesleği mensubu olmayan kişiler" olarak tanımlanmıştır (6). Tüketici TÜFAM bildirim formuna TÜFAM internet sitesindeki "hastalar için bilgiler" ya da "formlar" kısmından ulaşabilir (8). İndirdiği bu formları doldurduktan sonra TÜFAM'a posta, e-posta veya faks ile ulaştırabilir (8). Ek olarak TÜFAM internet sitesi "online başvuru" kısmındaki "İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu Online Başvuru" linki üzerinden yapabilir (8).



Ayrıca Kurum (TİTCK) ana sayfasında bulunan “İlaç Yan Etki Bildirimi” bölümünü tıklayarak elektronik bildirim yapabilir (8). Ayrıca ücretsiz 0 800 314 00 08 numaralı hattı sabit hatlardan 09:00-18:00 saatleri arasında arayarak bildirim yapabilir (8). Son olarak TİTCK internet sitesinde “kozmetik istenmeyen etki” linki üzerinden “online” bildirim yapılabilmektedir (8).

Olağan akıştaki ikinci aktör olan sağlık mesleği mensupları Y2'nin tanımlar kısmında hekimler, diş hekimleri, eczacılar, hemşireler ve ebeler şeklinde belirtilmiştir (6). Sağlık mesleği mensuplarının sorumlulukları Y2'nin altıncı maddesinde şu şekilde düzenlenmiştir (6): “Hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan advers reaksiyonların TÜFAM'a spontan bildirim, advers reaksiyonları gözlemleyen sağlık mesleği mensubunun mesleki sorumluluğunda olup bu bildirimler, 21'inci maddede öngörülen şekilde gerçekleştirilir.” Bu hükümde geçen ilaç ise tanımlar kısmında şöyle ifade edilmiştir (6) (Y2): “İnsanlarda bir hastalığı teşhis etme, tedavi etme ya da önleme özelliğine sahip olduğu belirtilerek sunulan ya da farmakolojik, immünolojik ya da metabolik bir etki yoluyla bir fizyolojik fonksiyonu eski haline döndürmek, düzeltmek, değiştirmek amacıyla insanlarda kullanılan madde veya maddeler kombinasyonu.” Madde ise Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde “kaynağı insan (insan kanı ve insan kanından elde edilen ürünler), hayvan (mikroorganizmalar, bütün hayvanlar, organ parçaları, hayvan salgıları, toksinler, özler, kan ürünleri), bitki (mikroorganizmalar, bitkiler, bitkilerin bölümleri, bitki salgıları, bitki özleri), kimyasal (elementler, doğal olarak oluşan kimyasal maddeler, kimyasal değişiklik ya da sentez yoluyla elde edilen kimyasal ürünler) olabilen her türlü madde” olarak tanımlanmaktadır (9).

Y2'nin tanımlar kısmında spontan bildirim şu şekilde tanımlanmıştır (6): “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 bilgiler.” Y1'deki “rutin kullanımı esnasında” ifadesi kaldırılarak (5) Y2'de spontan bildirim kapsamı genişletilmiştir (6). Bildirimler zorunluluktan ziyade gönüllülük esasına dayanır. Öte yandan, UMC'nin internet sitesinde daha hatasız ve kapsayıcı olan farmakovijilans bildirim teriminin yaygınlaşmaya başladığı ifade edilmektedir (3).

Öncelikle vurgulanması gereken nokta bir advers reaksiyonun raporlanabilmesi için ilacın advers reaksiyona sebep olduğundan emin olunmasının gerekmemesidir (8). Advers reaksiyonun ilaçla ilişkili olabileceğinden şüphelenilmiş olunması yeterlidir (8). Y2'nin 21'inci maddesi şöyledir (6): “Sağlık mesleği mensupları, ilaç kullanımı ile ortaya çıkan ve ilaca bağlı olabileceği düşünülen advers reaksiyonları, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde TÜFAM'a bildirirler.” Öte yandan Y2'nin tanımlar kısmındaki spontan bildirim tanımına göre ruhsat sahibine de bildirim yapılabileceği sonucu çıkmaktadır (6). Bu bağlamda Y2'nin tanımlar kısmında advers reaksiyon/şüpheli advers reaksiyon şu

şekilde ifade edilmiştir (6): “Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmamış cevap (Nedensellik açısından en azından makul bir olasılık bulunmalıdır).” Y1'deki “kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan” ibaresi (5) Y2'de kaldırılarak advers reaksiyonun kapsamı genişletilmiştir (6). Dolayısıyla Y2'nin bu hükümlerine göre sağlık mesleği mensuplarından her türlü AİR bildirim yapmaları mümkündür (6). Öte yandan ilacın kasten veya yanlışlıkla aşırı dozda alınmasına bağlı zehirlenmeler doğrudan farmakovijilansın ilgi alanına girmez; bu olayların izlenmesi zehir kontrol merkezleri tarafından yapılır (1). Ancak ilacın intihar eğilimine ve bunun sonucu olarak o ilacın veya başka ilaçların doz aşımına neden olduğuna işaret eden durumlar ortaya çıktığında bunların TÜFAM'a bildirilmesi gerekir (1).

AİR'nin kapsamındaki iki alt-tip reaksiyon daha Y2'de tanımlanmıştır (6). Bunlardan ilki beklenmeyen advers reaksiyon olup “ilaca ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyon” şeklinde tarif edilmiştir (6). Kısa ürün bilgilerinde belirtilen ancak bu ürünle oluşturduğu spesifik olarak/özellikle tanımlanmış olmayan sınıfla ilgili reaksiyonlar (sınıf etkisi) da bu kapsam içindedir (10). Diğeri ise ciddi advers reaksiyonlar olup çeşitli senaryolar buna dahil edilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Ciddi Advers Reaksiyonlar

Ölüm
Hayati tehlike
Hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinin uzaması
Kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş göremezlik
Doğumsal anomali veya doğumsal bir kusur
Tıbbi olarak önemli olaylar

Doğumsal anomali hallerinde annenin son menüstruasyon tarihi ve/veya maruziyet anındaki gestasyon dönemi ve fetüsün gestasyon yaşı belirtilmelidir (10). Hayati tehlike, reaksiyon meydana geldiği sırada hastanın ölüm riski altında olduğu bir reaksiyon anlamına gelmekte olup daha şiddetli olsaydı ölüme neden olabilecek bir reaksiyon bu tanıma dâhil değildir (10). Hepatik nekroz ve anafilaktik şok gibi herhangi bir girişim yapılmazsa hastanın ölümüne yol açabilen olaylar buna örnek gösterilebilir (1). Hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olan AİR'ye gelince, hastane odasında yatma buna örnek olarak verilmektedir; ancak acilde bir gece gözetim altında tutulma bazılarında göre bu kapsamdadır, bazılarında göre değildir (1). Bir AİR'nin ciddi olması hastanın durumunun ağır olduğu anlamına gelmez çünkü ciddi olma AİR'nin sonlanımı ağır olma ise onun klinik tablosunun derecesini yansıtır (1). Örneğin, ilaca bağlı melena ya da hematüri hastanın hastaneye yatması nedeniyle ciddi sayılabilir fakat klinik bakımda ağır bir kanama olmayabilir (1). Tersine ilaca bağlı ürtiker çok ağır seyredebilir ama hastanın hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ciddi olmayabilir (1). Kalıcı veya belirgin sakatlığa neden olan AİR olarak aminoglikozidlere bağlı sağırlık ile hidroklorokin kaynaklı retinopati örnek gösterilebilir (1). Ayrıca hemen kesilmeyen bulantı, kusma ve ishal, ortostatik



Şekil 1. TÜFAM advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim algoritması

hipotansiyon, vertigo ve geçici iskemik atak gibi örnekler ise belirgin iş göremezlik ile alakalıdır (1).

Tıbbi olarak önemli olaylar ile ilgili olarak TÜFAM internet sitesinde Önemli Tıbbi Olay Listesi yayınlanmaktadır (8). Bazı tıbbi olaylar, hastayı tehlikeye atabilir ya da yukarıdaki sonuçlardan birinin önlenmesi için bir müdahale gerektirebilir (10). Bu durumlara örnek olarak; alerjik bronkospazm için acil serviste ya da evde yoğun tedavi görülmesi, hastaneye yatışa neden olmayan kan diskrazileri veya konvülsiyonlar, ilaca bağımlılık gelişmesi ve ilacın kötüye kullanılması ya da suistimal edilmesi verilebilir (10). Bulaşıcı bir ajanın bir tıbbi ürün yoluyla bulaştığı şüphesi de ciddi advers reaksiyon olarak değerlendirilmektedir (10).

Tüm bunlara ek olarak Y2'nin 30'uncu maddesine göre Kurum tarafından endikasyon dışı kullanımına izin verilen ve şahsi tedavi amacıyla kullanılan ilaçların advers reaksiyonlarının ve mesleki maruziyetle ilişkilendirilen advers ilaç reaksiyonlarının bildirim de beklenmektedir (6). Kurum tarafından 03.05.2016 yılında güncellenen Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu ve TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi bu konudaki yol gösterici düzenlemelerdir. Mesleki maruziyet ise "ilaca profesyonel ya da profesyonel olmayan bir meslek nedeniyle maruz kalınmasını" ifade eder (10). Ayrıca ruhsat şartları dışında kullanım babında doz aşımı, kötüye kullanım, suistimal ve ilaç kullanım hataları da eklenmiştir (8, 10). İlacın kötüye kullanılması "bir ilacın kasten ve uygun olmayan bir şekilde onaylı ürün bilgilerine aykırı kullanılması" ve ilaç suistimali ise "zararlı fiziksel veya psikolojik etkilerin eşlik ettiği, sürekli veya aralıklı olarak kasıtlı aşırı ilaç kullanımı" şeklinde tanımlanmaktadır (6, 10). Yine TÜFAM internet sitesindeki bilgilere göre bildirim yapılması istenen durumlar şunlardır (8): i) Etkisizlik bildirimleri veya kalite ile ilgili sorunlar (Özellikle hayati tehlike

taşıyan hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, aşılar ve kontraseptiflerde meydana gelen etkisizlik olaylarının bildirimini önem taşımaktadır ve bu durumlarda ilacın seri numarası, son kullanma tarihi ve kalite sorunu da bildirilmelidir, ii) plazma kaynaklı biyolojik ürünler/ilaçlar ve aşılar (Biyolojik ilaçlar ve aşılarla ilgili bildirimlerde ilacın seri numarasının belirtilmesi önem taşımaktadır.), iii) gecikmiş ilaç etkileri (İlaça maruziyetten aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilecek advers reaksiyon bildirimleri ilaçların gecikmiş etkilerinin tespiti açısından önem taşımaktadır. Örneğin; kanser, tardif diskinezi. Bu tip advers reaksiyonlar gecikmiş olarak meydana gelmeleri sebebiyle teşhis edilebilmeleri güçtür. Böyle bir ilişkiden şüphelenilmesi halinde mutlaka bildirim yapılmalıdır.), iv) bitkisel ürünler (Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler olarak Kurumca ruhsatlı ürünler dışında eczanelerde ya da çeşitli yollarla satılan pek çok bitkisel ürün bulunmaktadır. Kurumca ruhsatlı olan ya da olmayan ürünlerle ilgili advers reaksiyonların bildirilmesi, bu tür ürünlerin güvenliliğinin tespiti açısından önem taşımaktadır.).

Sonuç olarak TÜFAM AİR spontan bildirimlerinde uyulması için aşağıdaki algoritmayı internet sitesinde yayınlamıştır (Ek izlemeye tabii ilaçlar listesi Kurum'un internet sitesinde yayınlanmakta ve gerektiğinde güncellenmektedir.) (Şekil 1) (8).

TÜFAM bildirim formu iki şekilde temin edilebilir: (i) TÜFAM internet sitesindeki "sağlık mesleği mensupları için bilgiler" ya da "formlar" kısmından; (ii) sağlık kuruluşunun internet sitesinden veya basılı materyali olarak (8). Bir sağlık meslek mensubu AİR'den şüphelendiğinde öncelikle TÜFAM bildirim formunu (Tek bir hastada belli bir zaman noktasında belli bir ilaca karşı gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonu bildirirken kullanılan form) doldurmalıdır (6). Bu yapılırken asgari raporlanabilme kriterlerine

riayet edilmelidir (10). Bildirimlerde asgari olarak tanımlanabilir bir raportör, tanımlanabilir bir hasta, şüpheli bir advers reaksiyon ve şüpheli bir ilaç yer almalıdır (10).

Y2'nin 4'üncü ve 21'inci maddelerine göre doldurulan form dört şekilde TÜFAM'a ulaştırılabilir (6, 8): i) Formlar faks (0312 218 35 99), e-posta (tufam@titck.gov.tr) veya posta adresine yollanmak suretiyle doğrudan TÜFAM'a yollanabilir ya da telefon (0 800 314 00 08'i 09:00-18:00 saatleri arasında arayarak) aracılığı ile bildirilebilir, ii) TÜFAM internet sitesinden "online" başvuru yapılabilir, iii) hastanenin Farmakovijilans İrtibat Noktası aracılığıyla TÜFAM'a yollanabilir, iv) ruhsat sahibine bildirilebilir.

Bildirimler TÜFAM'a ulaştıktan sonra vaka bir bütün olarak değerlendirilir (8). Eğer bildirimde eksiklikler varsa ya da vakayı değerlendirmek için ilave bilgiler gerekiyorsa bunlar saptanır ve bildirim yapan kişiye dönülerek eksiklikler tamamlanmaya çalışılır (8). TÜFAM tarafından advers reaksiyon ile ilaç arasındaki ilişkinin derecesinin tespiti yani nedensellik değerlendirmesi yapılır (Aşağıya bakınız) (8). Vakanın değerlendirilmesinde bildirim kalitesi önemli bir parametredir (8). Formda yer alan bilgilerin tutarlılığı, bilgilerin doğru ve tam olarak forma aktarılması, yukarıda yer alan bilgilerin mümkün olduğunca tam olarak doldurulması sağlıklı bir nedensellik değerlendirmesi yapılmasını sağlar (8). TÜFAM tarafından nedensellik değerlendirmesi yapılırken araştırılan bir diğer bilgi de daha önce aynı advers reaksiyonun dokümanite edilip edilmediğidir (8). Öncelikle advers reaksiyonun ilacın kısa ürün bilgisinde yer alıp almadığına bakılır (8). İlacın kısa ürün bilgisinde yer almayan advers reaksiyonlar için öncelikle TÜFAM veri tabanı, DSÖ'nün global bireysel güvenilirlik raporu veri tabanı (VigiBase) ve ilaç bilgi kaynaklarında daha önce raporlanan benzer vakalar olup olmadığı kontrol edilir (8). Nedensellik değerlendirilmesinin ardından advers reaksiyon TÜFAM veri tabanına kaydedilir (8). Vakanın veri tabanına kaydı sırasında advers reaksiyonlar, ilaç endikasyonları ve laboratuvar bulguları dünya genelinde kullanılmakta olan bir sözlük (MedDRA) kullanılarak standart bir terminolojiye göre kodlanır. Standart terminoloji kullanımı veri analizi yapabilmek için gereklidir (8). Eğer kanıtlar bir problem olduğuna işaret ediyorsa TÜFAM TITCK'e tavsiye kararını göndermektedir (3).

Yapılan değerlendirmenin ardından Kurum farmakovijilansla ilgili durumlarda Y2'nin 24'üncü maddesindeki işlemlerden uygun olanları başlatır ve bunu ruhsat sahibine bildirir (6): (i) Ruhsatlandırma sonrası güvenilirlik çalışması yapılması, (ii) riski en aza indirecek tedbirlerin uygulanması, (iii) ruhsatın askıya alınması, iptali veya ruhsatın geçerlilik süresinin uzatılmasının reddi, (iv) ilaç tedarikinin yasaklanması, (v) yeni kontrendikasyon ilavesi, önerilen dozun azaltılması ve endikasyon kısıtlaması gibi ilaç bilgilerinde değişiklik. Ortaya çıkan sinyal sonucunda tavsiye edilen önlemlerin belirlenmesinde ilacın yarattığı risk yanında sağladığı yarar da hesaba katılarak yarar/risk analizi sonuçları, aynı endikasyonda mevcut alternatif tedaviler, ilacın kaldırılmasının hastaların prognozuna nasıl bir

yansıma yapacağı gibi faktörler de dikkate alınır (8). Sinyalin riski fazla bulunmamışsa önlem olarak dozlam değişikliği, veriliş yolu değişikliği, ilaç kutusuna veya kullanma talimatı/kısa ürün bilgisine uyarı konulması gibi önlemler alınabilir (8). Risk büyüdükçe farklı risk minimizasyonu faaliyetleri devreye girebilir ya da ilacın ruhsatının askıya alınması, iptal edilmesi ve piyasadan çekilmesi gerekebilir (8).

UMC biriken uluslararası verileri herhangi bir zararın birden fazla ülkede ortaya çıkıp çıkmadığını keşfetmek için düzenli olarak gözden geçirir (3). Bu raporlar uzmanlar grubu tarafından değerlendirilir ve bir ilacın bir zarara yol açtığı noktasındaki kararlar kanıtın gücüne göre alınır (3). Buradaki kanıtlar nadiren nihai karar verdirici niteliktedir (3). İleri araştırma ve tartışma gerektiren bir güvenilirlik sorunu varsa buna resmi dilde sinyal adı verilir (3). UMC daha sonra bulguları ulusal farmakovijilans merkezleri, DSÖ ve kamu ile UMC'nin SIGNAL ve DSÖ'nin Pharmaceuticals Newsletter gibi yayınları dahil çeşitli yollarla paylaşır (3). Amaç üye ülkelerin bulguları kendi kararlarında hesaba katmalarını ve kendi bölgelerindeki hastalarını korumalarını sağlamaktır (3).

Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündürülen ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgiler şeklinde Y2'de tanımlanan sinyalin DSÖ'deki klasik tanımı şudur (6): "Bir advers olay ile bir ilaç arasındaki muhtemel nedensel ilişki ile ilgili raporlanmış bilgi (ilişki daha önceden bilinmemektedir ya da yetersiz dokümanite edilmiştir)" (11). Genellikle bir sinyal üretmek için olayın ciddiyeti ve bilginin kalitesine bağlı olarak birden fazla rapor gerekmektedir (3). Sinyal, onu destekleyen tüm gerekli kanıtlarıyla birlikte riskin/zararın belirsiz ve eksik olarak tanımlandığı bir hipotezdir (3). Sinyal her zaman bir ilaçla bir advers reaksiyon arasındaki şüpheli (uncertain) ilişkinin derecesinin öncül analizidir (3). Bireysel olgu güvenilirlik raporları, yani AIR raporları, kaynaklı kanıtlar nadiren nihai karar verdirici niteliktedir (3). Genellikle sinyal hipotezinin teyidi sıklıkla daha geniş hasta popülasyonlarında yapılan ileri araştırmayı gerektirir (3). Bazen bir sinyal bir müdahalenin yararlı ya da advers etkileri ya da bir ilaç ile bir AIR arasındaki bilinen bir ilişki hakkında ek veya yeni bilgiler üretebilir (3). Bu ek bilgiler etki veya onun uç-noktasının şiddeti aralığı, bir mekanizmanın önerilmesi, bir risk grubunun belirtilmesi, daha riskli bir doz aralığının önerilmesi, bir ilaç grubu etkisi veya belirli bir ilacın etkisizliği hakkında olabilir (3). Ne zaman ki bir advers reaksiyon ile bir ilaç arasında makul bir ilişki olduğuna karar verilir, UMC bu değerlendirmeyi SIGNAL'de yayınlamakla DSÖ programına dahil ülkelerle paylaşır (3). Ardından kamusal olarak erişilebilen DSÖ Pharmaceuticals Newsletter'da yayımlanabilir (3). Ülkelerin düzenleme makamları ileri araştırma yapabilir ve ilacın kullanımını kısıtlayabilir (3).

## SONUÇ

Başta yeni olmak üzere tüm AIR'nin izlenmesi,

saptanması ve gerektiğinde müdahale edilmesi hasta ve toplum sağlığı açısından çok önemli bir husustur. Bununla ilintili olarak farmakovijilans sistemlerinin kurulması ve verimli işletilmesi tarafların sorumluluğundadır. Sağlık profesyonelleri de bu taraflardan biri olduğundan bunların konudan haberdar olmaları ve yeterli bir şekilde eğitilmeleri farzdır. Günümüz hekimleri ve diğer sağlık meslek mensuplarının farmakovijilansa ilişkin sorumluluklarından kaçmaları mümkün değildir. Bu nedenle sistemin ana iskeletini bilmek, bildirilmesi gereken AİR'nin farkında olmak ve spontan bildirim noktasında duyarlı olmak bir meslek etiği haline gelmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Farmakovijilans. Aydınkarahaliloğlu ND, Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları. Kayaalp SO. Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2008, 4. Baskı.
2. World Health Organization: Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions-why health professionals need to take action. Geneva 2002.
3. <https://www.who-umc.org/> (Erişim tarihi: 16/10/2018)
4. Ergün Y, Ergün TB, Toker E, Ünal E, Akben M. Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. Int Health. 2018 Sep 28. doi: 10.1093/inthealth/ihy073.
5. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Resmî gazete: 22.03.2005/25763.
6. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. Resmî gazete: 15.04.2014/28973.
7. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemitlu NT, Sen E, Aydınkarahaliloğlu 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. <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/farmakovijilans> (Erişim tarihi: 28/02/2019)
9. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Ruhsatlandırma Yönetmeliği (Resmi gazete: 19.01.2005/25705)
10. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu. EK I-Tanımlar (12/06/2014)
11. Delamothe T. Reporting adverse drug reactions. Br Med J. 1992;304:465.