

İLACA BAĞLI ADVERS ETKİ TAKİBİ VE TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİKLERİN KAYITLI ADVERS ETKİLERİ

Nilüfer N. TURAN

1900'lerin başında Alman bilimadamı Paul Ehrlich ideal ilacı "sihirli mermi" olarak tarif etti. Bu tip bir ilaç doğrudan hastalık bölgesine ulaşmalı ve sağlıklı dokulara zarar vermemelidir. Yeni ilaçların birçoğu önceki versiyonlardan daha seçici olmalarına rağmen mükemmel ilaç henüz bulunamamıştır. İlaçların birçoğu Ehrlich tarafından öngörülen tanımdan uzaktır. Hastalıklara karşı etki gösterebilir bile bazı istenmeyen etkileri vardır.

Dünya Sağlık Örgütü, Advers İlaç Reaksiyonu'nu "İnsanda, normal kullanım dozlarında meydana gelen, ilacın zararlı ve istenmeyen bir tepkisi" olarak tanımlamaktadır (3).

Avrupa Birliği, 1975 yılında tıbbi ürünün arz ettiği yararlar ve risklerin toplanması ve bu bilgilerin bilimsel olarak değerlendirilmesine yönelik olarak üye devletler arasında "Farmakovijilans" sistemini kurmuştur. Birliğin olayın çerçevesini belirlemek amacıyla verdiği tanımlar şu şekildedir.

Advers etki: İnsanda, hastalıklardan korunma, hastalığın teşhisi veya tedavisi veya fiziksel fonksiyonunun iyileştirilmesi, değiştirilmesi ve düzeltilmesi için ilacın normal kullanım dozlarında oluşan zararlı ve istenmeyen bir tepkisi.

Ciddi advers olay: Ölümle sonuçlanan, yaşamı tehdit eden, hastanede tedavi görmeyi gerektiren ve hastanede kalma süresini uzatan, kalıcı ve belirgin bir yetersizlikle sonuçlanan veya konjenital anomali/doğum kusuru olarak ortaya çıkan bir advers etki.

Beklenmeyen advers reaksiyon: Yapısı, şiddeti veya sonucu kısa ürün bilgisinde yer almayan bir advers etki.

Ruhsat sonrası güvenlik çalışması: Ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürüne dair bir güvenlik riskini tanımlamak veya ölçmek amacıyla yapılan ve pazarlama ruhsatı şartlarına göre yürütülen farmako-epidemiolojik çalışma veya klinik araştırma.

Avrupa Birliği'nde ilaç güvenliğinin sağlanması ve değerlendirilmesinden sorumlu kuruluş Avrupa İlaç Ajansı'dır. Ajans özellikle advers olayların meydana geldikten sonra bildirme zamanları ile ilgili kuralları koymuştur. Ciddi advers olaylarda 7 gün, diğer advers olaylarda ise 15 gün içinde merkeze bildirme zorunluluğu getirmiştir. Ayrıca, ilacın pazarda bulunma süresine bağlı olarak "Periyodik Advers İzleme Raporu" istemektedir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bünyesinde bulunan Uppsala İzleme Merkezi (İsveç) ise 67 ülkeden gelen advers ilaç reaksiyonlarının toplanması ve değerlendirmesini yapmaktadır. Bugüne kadar 2.5 milyondan fazla olgu alan bu merkeze gelen veriler kaydedilmekte ve uzmanlar tarafından değerlendirilmektedir (1).

lendirilmektedir (1).

Ülkemizde ilaç güvenliğini ve etkinliğini sağlamak amacıyla İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde 1987 yılında "Türk Advers İlaç İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER)" kurulmuştur. DSÖ, ile sürekli iş birliği halinde bulunan TADMER gerek ülkemizde görülen gerekse diğer ülkelerde meydana gelen bütün advers etkiler ile ilgili bilgi almaktadır. TADMER, sağlık kuruluşları, sağlık personeli, ruhsat sahibi firmalar tarafından gönderilen advers etkileri kaydedip değerlendirmekle görevlidir. Ancak,

- Advers etkinin ilaç ile ilgili olduğunun düşünülmemesi
 - Bildirimlerin veya işleyişlerin iyi bilinmemesi,
 - Bildirim formlarının eksikliği, zamansızlık veya ihmal,
 - Personelin bildirim sonrası korkusu,
 - Zarara neden olma veya olaydan sorumlu olma gibi suçlamalar,
 - Teşhiden emin olunmadığı zamanlarda bildirilen olayın şüpheli olması,
- gibi nedenlerden dolayı advers etki formlarının TADMER'e ulaşması geçikmekte veya eksik olmaktadır.

Spontan bildirimlerde gerek sağlık kuruluşlarının ve personelinin gerekse firmaların zorunlu olmaması advers etkilerin sayısını ve kalitesini de düşüren bir diğer etmendir.

Oysa ilaçların advers etkilerinin doğru olarak değerlendirilebilmesi için sağlık personeli ve ilgili tüm kuruluş ve firmalar tarafından advers etki bildirim formunda (Şekil) bulunan soruların doğru olarak doldurulması gerekmektedir. Bildirim yapan kişilerin isimleri ve bildirim detayları kesinlikle gizli tutulmaktadır.

Advers olayların bildirilmesi neden önemlidir?

- Kullanılan ilacın advers etkilerini tanımlamak,
- Teşhisin doğruluğunu kesinleştirmek,
- Çıkabilecek muhtemel advers etkiye karşı uygun ve çabuk cevap almayı sağlamak,
- Ciddi olayların meydana geliş oranlarını tespit etmek
- İlacın yarar/zarar ilişkisini karşılaştırmak
- Ürünleri karşılaştırmak
- Ruhsat öncesi verilerini onaylamak
- O ilaç için toplumdaki advers etki riskini -toplum sağlığı riskini- belirlemek)
- İlacın kontrendike olduğu durumlar ile uyarı/önlemler bölümünün yeniden değerlendirilmesini sağlaması açısından önemlidir.

Advers Etki Bildirim Formu

Bu form, ilaç verilen bir kişide, teşhis ve tedavi dozlarında meydana gelen ve mutlaka tedavi ile nedensel ilişkisi olması gerekmeyen herhangi bir olumsuz tıbbi olay için doldurulacaktır. Bu kapsamda bildirilmesi gereken durumlar: 1) Nedeni açıklanamayan tüm beklenmedik durumlar (ölüm dahil), 2) İlacın etkisiz olduğu durumlar, 3) Prospektüste bildirilen veya bildirilmeyen tüm reaksiyonlar.

Hastanın

Adı Soyadı	Cinsiyeti	Yaşı	Kilosu	Özel Durum		
	E K			Gebelik Hafta/ay		Laktasyon var yok

Özel Durum (Diyabet, hipertansiyon, allerji, karaciğer, renal hastalıklar vb.)

İlaçlar

Şüphelenilen İlacın Adı	Firması ve Seri no'su	Endikasyonu	İlacın Başlama ve Bitiş Tarihleri	İlacın Dozu, Sıklığı ve Veriliş Yolu	Günlük doz ve sıklığı (mg/kg)	Tedavinin Durumu İlaç; 1) kesildi 2) azaltıldı 3) devam edildi 4) diğer
1.						
2.						
3.						
Kullanılan Diğer İlaçların Adı	Firması ve Seri no'su	Endikasyonu	İlacın Başlama ve Bitiş Tarihleri	İlacın Dozu, Sıklığı ve Veriliş Yolu	Günlük doz ve sıklığı (mg/kg)	Tedavinin Durumu İlaç; 1) kesildi 2) azaltıldı 3) devam edildi 4) diğer
4.						
5.						

24 saat içinde yenen yiyecekler:

Klinik Bulgular

Akut Kronik Advers etkinin başlama tarihi: Advers etkinin bitiş tarihi:

Semptomlar, Uygulanan Tedavi (varsa Lab. Bulguları)

ETKİ(LER)

Son Buldu Sevk Sekel Devam Ediyor Öldü Diğer

Advers reaksiyonun (veya ölüm) ilaçla ilgisi : Kesin Şüpheli İlgisiz

Bildiren Kişi

Adı soyadı: Telefon: Tarih ve saat:

Adres: e-mail:

Şekil. TADMER advers etki bildirim formu.

Antibiyotiklerde görülen advers etkiler:

TADMER'e gelen advers ilaç reaksiyonları arasında antibiyotikler ilk sıralarda yer almaktadır. Toplumumuzda komşuya iyi gelmiş zihniyeti altında bilinçsiz ilaç kullanımının yaygın olması nedeniyle yanlış antibiyotik kullanımına bağlı advers etkilere çok sık rastlanmaktadır. Aşağıdaki tabloda TADMER'in kurulduğu tarihten bu yana sağlık personeli ve kurumları ile ilaç firmaları tarafından gönderilen kesin veya muhtemel olarak tanımlanmış ve prospektüslerde de bulunan advers etkiler yüzde olarak yer almaktadır. Ancak yukarıda saydığım nedenlerden dolayı bir etken maddeye ait yan etkilerin çok olması bazılarının ise az olması görülen advers et-

kilerin sıklığını tam olarak yansıtmamaktadır.

Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artık farmakovijilansın önemi anlaşılmıştır. Advers etki bildirimlerinin yaygınlaşması sadece güvenli ilaç kullanımı sağlamakla kalmayacak aynı zamanda o topluma ait spesifik bazı advers olayların belirlenmesini ve buna bağlı olarak daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Bu da gerek sağlık kuruluşlarının ve personelinin gerekse ilaç firmalarının bir mecburiyet olmadan da advers ilaç reaksiyonlarını bildirmeleri konusunda duyarlı olmaları ve halkın bilinçli ve doğru ilaç kullanımının sağlanması ile olacaktır.

Tablo. TADMER'e gelen 190 adet antibiyotik advers etki ve yüzdeleri (4).

Advers etki	Yüzde	Advers etki	Yüzde
Adele seyirmeleri	0.5	Hipertansiyon	0.5
Ağız kuruluğu	0.5	Hipokalsemi	0.5
Ağızda aft	1.0	Hipotansiyon	2.1
Ağızda tat bozukluğu	1.0	Hipotermi	0.5
Ajitasyon	0.5	Kanama diyatesi	0.5
Akut böbrek yetmezliği	0.5	Kanlı ishal	1.0
Allerjik reaksiyonlar	3.7	Karın ağrısı	4.7
Anaflaktik şok	1.6	Kaşıntı	4.7
Ateş	2.1	Konvulsiyonlar	1.0
Baş dönmesi	4.2	Krc. fonk. testlerinde bozulma	2.1
Bayılma	1.6	Kreatin seviyelerinde artış	0.5
Bulantı	6.3	Kulak çınlaması	0.5
Burun kanaması	1.0	Kusma	5.8
Dermatit	0.5	Oligoüri	0.5
Dilin keçeleşmesi	0.5	Oryantasyon bozukluğu	0.5
Diplopi	0.5	Ödem	6.3
Döküntü	7.4	Proteinüri	0.5
Eklemlerde ağrı	2.1	Sarılık	0.5
Enjeksiyon yerinde kızarıklık	0.5	Soğuk terleme	0.5
Enterit	7.4	Solunum yolu inhibisyonu	3.7
Eritem	3.7	Taşikardi	2.1
Etkisizlik	3.2	Terleme	0.5
Fankoni sendromu	0.5	Titreme	0.5
Flushing	0.5	Trombositopeni	0.5
Fotosensitiv reaksiyon	0.5	Uyuşma	1.0
Halsizlik	2.6	Üre artışı	0.5
Halusinasyon	0.5	Üşüme	0.5
Hiperemi	1.0		

KAYNAKLAR

- 1- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Orre R: A data mining approach for signal detection and analysis, *Drug Safety* 25:393 (2002).
- 2- Conduct of Pharmacovigilance for Centrally Authorised Products, EMEA (1997).
- 3- Safety Monitoring of Medicinal Products, The Uppsala Monitoring Centre (2000).
- 4- TADMER verileri (1987-2002).