

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN İSTENMEYEN ETKİLERİ NASIL İZLENMELİ ?

Lütfiye EROĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
erfiye@istanbul.edu.tr

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü istenmeyen ilaç etkisini/advers drog reaksiyonunu (ADR); "ilaçların profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldıkları dozlarda ortaya çıkan hedeflenmemiş ve zararlı etkiler" olarak tanımlamaktadır. ADR'ler oldukça sık ve değişik klinik biçimlerde çıkmaktadır. ADR'lerin hastaneye yatışa ve uzun süre hastanede kalmaya hatta ölüme neden olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle her ülkenin etkin bir ADR sistemi kurması zorunludur. Yakınlarda Türkiye'de TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) kurulmuştur. ADR'leri, özellikle ülkemizde başlıca tüketilen ilaç grubu olan antibiyotiklere bağlı ADR'leri saptama ve TÜFAM'a rapor etmede sağlık çalışanlarına büyük sorumluluk düşmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotikler, farmakovijilans, istenmeyen etkiler

SUMMARY

How Adverse Effects of Antibiotic Therapy Can be Detected ?

Adverse drug reaction (ADR) is described by the WHO as "any noxious, unintended, and harmful effects of a drug which occur at doses that are used in humans for prophylaxy, diagnosis or therapy". ADRs occur quite commonly and can present in different clinical forms. It has been widely claimed that reactions to drugs have become a major cause of hospitalization, prolonged hospital stays and even death. Thus, every country should establish an effective ADR reporting system in order to protect the public. Recently, such a system was held in Turkey, named as TÜFAM (Pharmacovigilance Centre of Turkey). Health professionals have great responsibility both for detecting ADRs, particularly those which are related to antibiotics, the mainly utilized drug group in Turkey and reporting them to the TÜFAM.

Keywords: adverse drug reactions, antibiotics, pharmacovigilance

"Tedavi olmak için çok sağlıklı olmalısınız, çünkü hastalığınız bir yana ilaçlara da dayanmanız gerekir."

(Moliere).

Genel anlamda ilacın tarihi insanlık tarihi kadar eski olmakla birlikte, ilaçların istenmeyen etkilerinin gündeme gelmesi ve bu etkilerin önlenmesine ilişkin çalışmalar çok da eski tarihlere dayanmamaktadır. Genel anestezi kullanıma bağlı ölümlerin artması üzerine The Lancet dergisi bir komisyon kurarak bu bulguları değerlendirmiş ve rapor 1893'de dergide yayımlanmıştır. Bu girişim, istenmeyen etkilere ilişkin spontan raporlama sisteminin ilk öncüsü olmuştur⁽¹⁹⁾. Özellikle talidomid faciasından sonra başta ABD (1962) ve İngiltere (1964) olmak üzere ülkeler ilaçlarda güvenlik sorununa yönelik hukuki düzenlemeler yapmaya başla-

mışlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1963'de başlayan girişimleri 1968'de Uppsala'da Uluslararası İlaç İzleme Merkezi'nin kurulması noktasına gelmiştir. Günümüzde bu merkezde veri tabanına kayıtlı 3.5 milyon olgu raporu bulunmakta ve 79 asil 19 "associated" ülke üye olarak yer almaktadır. Ülkemizde ise başarısız TADMER (Türkiye advers etki izleme merkezi) deneyiminden sonra 22 Mart 2005'de yayımlanan "Beşeri Ve Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" 30 Haziran 2005'de yürürlüğe girmiş ve TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) kurulmuştur. Bu yönetmeliğin amacı "Beşeri tıbbi ürünlerin güvenli kullanımlarının sağlanması için; advers etkilerin sistematik bir şekilde izlenmesi, bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması, advers etkilerin yol aç-

bileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile ilgili usul ve esasları belirlemek" olarak ifade edilmiştir. Bu merkezin çalışma ilkeleri ve yönetmeliğin getirdiği yükümlülükleri incelemeyen önce tanımlar konusunda bazı açıklamalar getirilmesi yararlı olacaktır.

Fransızca kökenli bir sözcük olan "vijilans"; "tehlikeden korunmak ya da güvenliliği sağlamak için dikkatli izleme" anlamına gelmektedir. Yönetmeliğin "farmakovijilans" tanımı ise "Advers reaksiyonların ve beşeri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmalar" biçimindedir.

"İstenmeyen" gibi türkçe bir sözcük varken "advers" kelimesinin resmi dile girmesi anlaşılabilir bir durumdur. Yönetmelik, DSÖ'nün tanımına benzer biçimde, advers drog reaksiyonunu (istenmeyen drog etkisi/reaksiyonu/ADR); bir beşeri tıbbi ürünün, hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi, bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla, kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış etki olarak tanımlamaktadır. Ciddi ADR ise ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatışa, hastanede kalış süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa, iş görmezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkidir. İstenmeyen olay (adverse event/ADE); hastanın bir farmasötik ajanla tedavisi sırasında ortaya çıkan, droglu ilgisi olan/olmayan herhangi bir istenmeyen olay, deneyim olarak kabul edilmektedir. Pratikte çok karşılaşılan yanlı, istenmeyen etki ile yan etki kavramlarının birbirleri yerine kullanılmasıdır. Yan Etki (Side Effect) drogün farmakolojik özellikleri arasında olan ama tedavide hedeflenmeyen farmakolojik etkisi sonucu ortaya çıkan bir istenmeyen etki çeşitidir⁽¹⁵⁾.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki biçimde bölümlenebilir:

Tip A: Drogün farmakolojik özelliklerinin abartılı biçimde ortaya çıkmasıdır ve genellikle doza bağımlıdır. Büyük ölçüde öngörülebilir ve drogün geliştirilme aşamasında yapılan klinik

deneyler sırasında saptanma olasılığı çok yüksektir. Morbidite yüksek ama mortalite düşüktür. Beta-blokerlerin bradikardi ve hipotansiyona, opiat analjeziklerin kabızlığa, insülinin hipoglisemiye neden olması bu tür etkilere girer. Tüm ADR'ler içindeki yeri % 80-90 (görülme sıklığı % 0.1) olup, drog yeterli dozda verildiğinde tüm hastalarda bu çeşit etkiler görülebilir^(2,15).

Tip B: Drogün bilinen farmakolojik etkilerinden farklı, öngörülemeyen, dozdan bağımsız, düşük morbidite, yüksek mortalite gösteren, görülme sıklığı seyrek olan ve genellikle klinik deneyler sırasında saptanamayan istenmeyen etkilerdir. Allerjik reaksiyonlar, idyosinkratik reaksiyonlar, genetik olarak belirlenen etkiler olarak örneklenebilir. Bu çerçevede hidralazinle sistemik lupus riski, izoniazidle periferik nöropati riski, penisilinlerle deri döküntüleri, sulfonamidlerle Stevens-Johnson sendromu, statinlerle miyosit, miyalji ve miyopati gibi problemler sayılabilir⁽¹⁰⁾.

Tip C (kronik): Uzun süreli tedavi sonucu ortaya çıkan istenmeyen etkilerdir. Steroidlerle tedavide osteoporoz görülmesi gibi.

Tip D (gecikmiş); Teratogenesis, karsinogenesis.

Tip E: Uzun süreli kullanımdan sonra ani drog kesilme sendromu (withdrawal).

İlk kontrollü-karşılaştırmalı klinik çalışmanın 1946'da streptomisin ile gerçekleştirilmesinden sonra, bu yöntem ilaçların geliştirilmesi ve değerlendirilmesinde altın kural olarak kabul edilmiştir. İlacın geliştirilmesi bir dizi aşamaları içermektedir. Klinik öncesi deneylerden başarı ile çıkan ilaç adayının güvenliliği Faz 1'de 60-100, etkinliği Faz 2'de 250-500 ve etkinliği ve güvenliliği Faz 3'de 3000 gibi sınırlı sayıda denek üzerinde incelenmektedir⁽³⁾. Klinik çalışmaların bu aşamalarında ilacın etkinliği ve A tip istenmeyen etkilerinin çoğunluğu hakkında önemli bilgiler elde edilebilmekte ve bazı durumlarda ilacın geliştirilmesi durdurulabilmektedir. İlaç geliştirme aşamalarında toksisite nedeniyle durdurulan antibiyotikler % 10 iken bu oran diğer ilaçlarda % 16'dır. Örneğin, 1990'dan beri 10,000 kinolon patent almış, ancak 12 tanesi tedaviye girebilmiştir⁽²⁰⁾.

Yukarıdaki verilerden de anlaşıldığı gibi, ilaç geliştirme döneminde yeterli sayıda hastada çalışmak imkansız olduğundan istenmeyen etkilerin tümü saptanamamaktadır. Diğer bir sorun da klinik çalışmaların kontrollü ve standardize koşullarda yapılması ve deneklerin/hastaların belirlenmiş özelliklere sahip olmasıdır. Oysa gerçek hayat klinik deneylerin yapıldığı ortamdan çok farklıdır. Eşlik eden hastalıklar, klinik deneylere alınmayan yaşlılar, çocuklar, gebeler, genetik farklılığı olanlar gibi özel populasyonlar ve ilaç etkileşimleri farklı tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir⁽³⁾. Bu nedenle ilacın güvenliği hakkında gerçek bilgiler ilaç tedavide kullanılırken yapılan izlemele- re dayanan Faz 4 çalışmaları, farmakoepidemi- yolojik araştırmalar ve spontan raporlarla elde edilmektedir⁽¹⁵⁾. Örneğin, temafloksasin tedavi- ye girdikten 6 ay sonra 1992'de hemoliz, karaci- ğer ve renal yetersizlik, pıhtılaşma bozuklukları (temafloksasin sendromu) ile kullanımdan kal- dırılmıştır. Yine trovafloksasin fatal sitolitik he- patit, grepafloksasin QT uzatıcı etki nedeniyle tedaviden çekilmişlerdir⁽²⁰⁾. Endüstri ilacı teda- viye verdikten sonraki ilk 2-3 yılda ilacın gü- venliğini izlemeye özel önem göstermelidir⁽⁹⁾. Çünkü yeni ilaçlarda bilinen ilaçlara göre ciddi ADR artışı % 60, hastaneye yatış % 45, ölüm % 61'dir⁽¹⁷⁾.

ADR iyileştirmeyi geciktirmesi, hastanın hekime ve tedaviye güvenini sarsmasının yanı- sıra çok daha ciddi olaylara yol açabilir. ABD'de ADR, kalp, kanser ve inmeden sonra 4. ölüm ne- deni olup ADR nedeniyle hastaneye yatış % 6.7'dir ve sonuç % 0.32 oranında ölümcüldür⁽¹²⁾. İngil- tere'de yeni yapılan prospektif bir çalışmada da hastaneye yatışların % 6.5'i ADR nedeniyle olup, fatalite % 0.15 'dir. ADR hastane yatağını işgali % 4 artırmakta ve ayrıca ekonomik yüke de neden olmaktadır. Oysa büyük çoğunluğu A tip olan ADR'lerin % 70'i önlenebilir özellikte- dir⁽¹⁸⁾. Meta analize dayanan bir çalışmada ise ADR nedeniyle hastaneye yatış % 7 olarak göz- lemlenmiş ve bunun % 59'nun önlenebilir ADR olduğu belirtilmiştir⁽²³⁾.

Bütün bu veriler ilaçların istenmeyen etki- lerinin izlenmesi ve onlardan korunulmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. İşte

ülkemizde yeni kurulan TÜFAM'a bu açıdan büyük sorumluluk düşmektedir. Ancak TÜ- FAM'ın başarısı sağlık çalışanlarının konuya duyarlı yaklaşımı ile mümkündür. Farmakoviji- lans Yönetmeliğine göre 50 yataklı ve üstü has- tanelerde Farmakovijilans irtibat noktalarının kurulması öngörülmektedir. Bu irtibat noktala- rını yönetmeliğin istediği biçimde kuran ve ele- manlarına gerekli eğitimi veren sağlık kuruluş- larından beklenen Farmakovijilans verilerini toplamak ve 15 gün içinde TÜFAM'a iletmektir.

İlaçların istenmeyen etkilerini, yönetmeli- ğin tanımı ile advers drog reaksiyonlarını izle- mede en büyük sorumluluk kuşkusuz tedaviyi planlayan ve izleyen hekime düşmektedir. An- cak ADR'i belirlemek o kadar da kolay değildir. Çünkü ADR'lerin çoğu ilacın beklenmedik etki- leri arasında yer almakta, ortaya çıkan klinik tablo ile ilaç arasında nedensel ilişki kurmak zor olmaktadır. Böyle bir ilişki kurmak için ilaç ke- silmeli, bir süre sonra ilaç tekrar verildiğinde aynı tablonun ortaya çıkıp çıkmadığı izlenmeli- dir. Oysa bu yöntem hiç de etik değildir. Bu ne- denle ADR kuşkusu olduğunda bu, bir merkeze bildirilmeli ve merkezin değerlendirmesi bek- lenmelidir. Hekime düşen hastada görülen ve hastalıktan bağımsız olduğu düşünülen her tür- lü belirtiyi yetkili kurumlara bildirmektir. Bu- nun için hekimin hastadan iyi ilaç öyküsü alma- sı ve ADR'lerin tespitinin öneminin farkında ol- ması gerekir⁽¹⁶⁾. Birden çok hastalığın varlığı, hepatik-renal yetersizlik, polifarmasi, 70 yaş üs- tü ADR için risk faktörleridir⁽¹⁴⁾. Ayrıca ADR'lerin kadınlarda görülme sıklığı çok daha fazladır⁽¹⁸⁾.

Genel olarak ADR bildirimini tüm dünyada beklendiği kadar yüksek değildir⁽²²⁾. Bunun ne- denlerinden biri kontrollü klinik çalışmalara çok güvenilmesi ve o aşamada ADR'lerin tesbit edilebileceği varsayımıdır. Diğer neden ise ADR bildirim sistemlerinden haberdar olmama ya da bildirim için üşenmedir⁽²²⁾. ABD'de dahi çoğu hekim sistemden habersiz olup, bildirim % 1 gibi düşük bir düzeydedir⁽⁶⁾. En başarılı ül- ke 20 milyon nüfuslu Avustralya olup, her yıl 12,000 bildirim yapılmaktadır. Örneğin fluklok- sasiline bağlı gecikmiş tip hepatit bu bildirimler ile saptanmıştır⁽¹⁾.

Diğer bir nokta da hekimin hastayı ADR hakkında bilgilendirmesi ve ufak bir belirtide bunu hekime bildirmesi konusunda uyarmaktır⁽¹⁶⁾. Bir çalışmaya göre hastaların % 70'i ADR için bilgi verilmediğini ifade etmişlerdir⁽⁶⁾. Aslında hekimlerin en az % 25'inin hastalarına ADR'den söz ettikleri ama hastaların çoğunun bunu dikkate almadıkları ifade edilmektedir. Hastalara tedaviye başlarken ADR bilgisi verilmesi hastaların ADR beklentisini ve ürküntüsünü artırmamaktadır⁽¹¹⁾.

ADR bildiriminde spontan raporlama bütün eksikliklerine rağmen yeri doldurulamayacak bir yöntem olarak belirmektedir⁽⁷⁾. Bu spontan raporlama İngiltere'de sarı kart (yellow card), Avustralya'da mavi kart (blue card) olarak isimlendirilmektedir. Hekim, diğer sağlık çalışanları ya da meslek dışı kişiler tarafından raporlama yapılabilir. MHRA (Medical and Health Research Association) verilerine göre İngiltere'de yılda 17-18 bin spontan bildirim pratisyen hekim (% 29), uzman hekim (% 24), hastane eczacısı (% 13), hemşire (% 11), serbest eczacı (% 4) ve diğerleri (% 19) tarafından yapılmaktadır⁽⁴⁾. Kanada'da ise 2004 yılında ADR'lerin % 29.4'ü eczacılar, % 26.2'si hekimler, % 14.6'sı sağlık personeli, % 18.8'i hastalar, % 8.5'i hemşireler tarafından bildirilmiştir⁽⁸⁾.

Antibiyotikler, diğer ilaç gruplarına göre daha yüksek yarar-zarar dengesine sahip gibi görünseler de tüketimlerinin fazla olması, gereksiz-yersiz kullanımları nedeniyle ADR'a açık ilaçlardır. İtalya'da fluorokinolonların neden olduğu ADR'lerin spontan raporlarının değerlendirilmesinde en çok bildirim % 25 ile deri döküntüleri olmuştur; ancak bu değer diğer antibiyotiklerinkinden düşüktür. Deri döküntülerine en fazla neden olan kinolon olarak siprofloksasin rapor edilmiştir. Kinolonlara bağlı santral sinir sistemine ilişkin ADR sıklığı % 12.2 olup, diğer sistemik antibiyotiklerde saptanan değerden (% 3.6) anlamlı biçimde yüksektir⁽¹³⁾.

Ülkemizde ADR bildirim konusunda yeterli deneyim bulunmamaktadır. Eğitim Kongresi olma özelliğini hep koruyan ANKEM'lerin 22.'sinde bu konunun tartışılması çok önemlidir. Bu Kongre ADR bildirim konusunda uyarıcı bir rol oynayabilir. Tüm ilaçlarla ama hâlâ

fazla tüketim açısından başlardaki yerini koruyan antibiyotiklerle görülebilecek ADR'ları saptama ve raporlamada Ankemistlere büyük sorumluluk düşmektedir. Hekim-Dış hekim-Eczacı-Hemşire kısaca her hangi bir sağlık çalışanı ADR'den kuşkulandığında şu soruları sormalıdır:

*Hasta daha önce ilacı kullanmış mı?
Zaman süreci ADR çıkışı için uygun mu?
İlacı bırakınca reaksiyon kayboluyor mu?
ADR'nin alternatif nedeni var mı?
Öngörülen bir etki mi?
Reaksiyon söz konusu ilaç için tipik mi?*

Bu sorular sonrasında da ADR kuşkusu sürüyorsa bunu 15 gün içinde ya bulunduğu kurumdaki farmakovijilans irtibat noktasına ya da doğrudan TÜFAM'a bildirmelidir. Bunun için TÜFAM'ın hazırladığı "advers etki formu" kullanılmalıdır. Bu formda:

*Advers etki(ler)
Kullanılan tıbbi ürün(ler)
Bildirim yapan kişiye ait bilgiler
Ruhsat/izin sahibine ait bilgiler*

bölümleri doldurularak bildirim yapılmalıdır. Bildirimi yapan kişinin kimliği gizli tutulmaktadır.

TÜFAM gelen bildirimleri değerlendirip, ADR olasılığını saptadığı durumlarda DSÖ'nün Uppsala'daki merkezine bildirim yapmaktadır. Toplum ADR'den korumak adına bu bildirimler büyük önem taşımaktadır. DSÖ'nün merkezine dünya nüfusunun % 80'ini oluşturan gelişmekte olan ülkelerden 2000 yılında gelen ADR bildirimlerinin % 3'den az olması dikkat çekicidir⁽⁵⁾. Her halde Türkiye'nin bu merkeze bildirim katkısının çok daha fazla olacağı beklenmelidir. Çünkü spontan raporlama ile pek çok ADR'i saptamak mümkündür. Şöyle ki; ülkemizin nüfusunu 60 milyon kabul etsek, bir ilacın kümülatif kullanımı % 1 olsa, 600,000 kullanan kişi eder. Bu durumda 1/10000 oranında görülen bir ADR rahatlıkla belirlenebilir⁽²¹⁾. Ancak TÜFAM'a 2002'de 162, 2003'de 140, 2004'de 159 ve 2005'de 110 bildirim yapılmıştır. Oysa ilaçların neden olduğu reaksiyonlar zamanında değerlendirilmediğinde hastanın tedavisinin gecikmesi ya da ciddi zararlı etkilerin ortaya çıkmasının yanı sıra hekimin de başarısı olumsuz yönde etkilenir.

KAYNAKLAR

1. Boyd IW: The role of the Australian adverse drug reactions advisory committee (ADRAC) in monitoring drug safety, *Toxicol* 2002;181-182:99-102.
2. Calvey N: Adverse drug reactions, *Pharmacol* 2005;6(7):245-9.
3. Corrigan OP: A risky business: the detection of adverse drug reaction in clinical trials and post-marketing exercises, *Soc Sci Med* 2002;55(3):497-507.
4. Eaton L: More surveillance of drugs needed to protect public, *Brit Med J* 2004;329:1124.
5. Fernandopulle RB, Weerasuriya K: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existing health professional-based systems? Focus on the developing world, *Drug Saf* 2003;26(4):219-25.
6. Furberg CD: Drug safety: the difference perspectives, *Evid Based Cardiovasc Med* 1998;2(1):1-2.
7. Hasford J, Goettler M, Munter KM, Müller-Oerlinghausen B: Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions, *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):945-50.
8. Health Canada: Canadian adverse reaction, *Newsletter* 2004;15:2.
9. Griffin MR, Stein CM, Ray WA: Post marketing surveillance for drug safety: surely we can do better, *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(6):491-4.
10. Gruchalla RS, Pirmohamed M: Clinical practice. Antibiotic allergy, *N Eng J Med* 2006;354(6):601-9.
11. Lamb GC, Green SS, Heron J: Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects, *Arch Intern Med* 1994;154(23):2753-6.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients, *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
13. Leone R, Venegoni M, Motola D et al: Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials: an analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions, *Drug Saf* 2003;26(2):109-20.
14. Li AP: A comprehensive approach for drug safety assessment, *Chem Biol Interact* 2004;150(1):27-33.
15. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I et al: Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods, *Joint Bone Spine* 2006;73(6):629-32.
16. Moore N: Assessing drug safety, *Brit Med J* 2005;330(7490):539-40.
17. Olson MK: Are novel drugs more risky for patients than less novel drugs ?, *J Health Econ* 2004;23(6):1135-58.
18. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al: Advers drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients, *Brit Med J* 2004;329(7456):15-9.
19. Routledge P: 150 years of pharmacovigilance, *Lancet* 1998;351(9110):1200-1.
20. Rouveix B: Antibiotic safety assesment, *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(3):215-21.
21. Stricker BH, Psaty B: Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions, *Brit J Med* 2004;329(7456):44-7.
22. Vallano A, Cereza G, Pedros C et al: Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital, *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(6):653-8.
23. Winterstein AG, Sauer B, Hepler CD, Poole C: Preventable drug-related hospital admissions, *Ann Pharmacother* 2002;36(7-8):1238-48.

Konu ile ilintili web siteleri;

ABD	www.fda.gov
EU	www.emea.eu.int
ISOP	www.isoponline.org
İngiltere	www.mhra.gov.uk
TUFAM Erişim	TUFAM@saglik.gov.tr
WHO	www.who-umc.org