

# Genel Bilgi ve Farmakovijilans

## Introduction and Pharmacovigilance

Simge BARDAK,<sup>a</sup>  
Ahmet A. KIYKIM<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nefroloji BD,  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Simge BARDAK  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nefroloji BD,  
Mersin, TÜRKİYE  
bardaksimge@gmail.com

**ÖZET** Farmasötik maddeler, hasta yönetiminde yer alan tanı koyma ve tedavide önemli yer tutar. Bununla birlikte istenmeyen etkilere de yol açabilirler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) farmakovijilansını “ilaçlarla ilgili yan etkilerin veya herhangi bir ilaç ilişkili problemin; saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili gösterilen aktiviteler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlar. WHO, 1961 yılındaki talidomid faciasından sonra uluslararası ilaç izleme programını başlatmıştır. WHO'nun farmakovijilans programı 2010 yılı sonunda 134 ülkede kurumsallaşmıştır. Günümüzde, farmasötik maddeler ciddi kontrollü klinik çalışmalar ile değerlendirilir ve kurumsal mekanizmalar ile onay alırlar. Tüm bu ciddi ve özel çalışmalarda farkedilmeyen ya da gözlenmeyen etkiler, farmasötik maddenin piyasaya sunumun ardından saptanabilir. Piyasaya sunulan farmasötiklerin güvenli kullanımından, ilaç endüstrisi, kurumsal mekanizmalar ve hasta bakımında rol alan tıbbi personel sorumludur.

**Anahtar Kelimeler:** Farmakovijilans; istenmeyen etkiler

**ABSTRACT** Pharmaceutical agents provide diagnostic and therapeutic utility that are central to patient care. However, all agents also carry adverse drug effect profiles. Pharmacovigilance (PV) is defined as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem by World Health Organization (WHO). WHO established its Programme for International Drug Monitoring in response to the thalidomide disaster detected in 1961. At the end of 2010, 134 countries were part of the WHO PV Programme. Today, pharmaceutical products undergo extensive controlled clinical trial testing and review prior to approval by regulatory agencies. Despite these profound efforts, once the drugs are marketed, they often reach millions of patients with characteristics not observed in the controlled clinical environment and rare events can occur that were not noted in the premarketing trials. After marketing, it is the responsibility of the agencies, the industry and the medical staffs to carefully monitor the drugs safety.

**Key Words:** Pharmacovigilance; adverse effects

**Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics 2016;9(2):1-3**

**M**odern ilaçlar, hasta bakımı ve tedavisinde çığır açmıştır. Öte yandan, her ne kadar ciddi yararlı olsalar da ilaçlara bağlı yan etkiler hala ciddi boyuttadır ve hatta ölümlere neden olmaktadır. Bazı ülkelerde ilaç yan etkileri ilk 10 ölüm nedeni arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü farmakovijilansını “ilaçlarla ilgili yan etkilerin veya herhangi bir ilaç ilişkili problemin; saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili gösterilen aktiviteler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlar.<sup>1</sup> DSÖ, 1961 talidomid felaketinden sonra Uluslararası İlaç Takip Programı'nı başlatmıştır 2010 yılı itibariyle 134 ülkede bu faaliyet kurumsallaşmıştır.<sup>1</sup>

İlaç ilişkili toksisite ilk kez, 1848 Amerika Birleşik devletleri-Meksika savaşında kinin kullanımında raporlanmıştır. 1877'de kloroform anestezisinin ani ölümlerle sonuçlanması gözlenmiştir.<sup>2</sup> 20. Yüzyılda arsenic ilişkili fatal karaciğer yetmezlikleri ve kloramfenikol kullanımına bağlı aplastic anemi olgularının rapor edilmesi farmakovijilans alanında organize faaliyet ve kuruluşların gelişmesine neden olmuştur.<sup>2</sup> İlk kurum ABD'de Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik İnsiyatifi olarak kurulmuş ve FDA'ya dönüşmüştür. Önceleri zorunluluk durumlarında bildirilen istenmeyen etkiler 1960'lı yıllarda farkındalık ve sorumluluk bilincinin gelişmesiyle kendiliğinden ve gönüllü olarak bildirimlere dönüşmüştür.

Ülkemizde de ilk kez 1985 yılında "Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TAD-MER)" in kurulmasıyla bu alanda organize çalışmalar başlatılmıştır. 2005 yılında Farmakovijilans Derneği kurulmuş ve bu alanda sosyal ve bilimsel çalışmalar hız kazanmıştır. Ülkemizde ilaç çalışmalarının standartlarının belirlenmesi için 2013 yılında "İlaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmelik" yayınlanmıştır. Ayrıca, 2014 yılında, T.C. Sağlık Bakanlığı, ilaçların güvenli bir şekilde kullanımının 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 için "İlaçların Güvenliği Hakkında Yönetmelik" yayınlamıştır.

Günümüzde ilaç geliştirilmesi ve güvenliğinin değerlendirilmesi 5 fazlı bir süreç olarak değerlendirilebilir. Faz 0, prelinik çalışmalardır. Geliştirilen ilacın deney hayvanlarında ya da insanlarda mikrodozlar halinde uygulanarak etkene verilen cevap araştırılır. Faz-1, az sayıda sağlıklı gönüllüde ilacın farmakolojik profilinin ve güvenilir doz aralıklarının ortaya konduğu aşamadır. Temel amaç güveniktir. Faz -2, daha çok sayıda sağlıklı gönüllü bireyde etkinliğin değerlendirildiği plasebo kontrollü çalışmalarla güvenilirliğinin, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliğinin araştırıldığı aşamadır. Faz-3 ise klinisyenler tarafından ilacın tedavi edici özelliğinin ve diğer etkilerinin belirlenmesi için hastalara verildiği ve sonuçlarının belirlendiği aşamalardır. Bu aşamaları geçen ilaçlar ruhsat alır ve pazara sürülür. Bu süreç ortalama 2-10 yıl sürer. Bu 3 fazda da komorbiditesi olan hastalar (kal yetersizliği, böbrek yetersizliği, diyabetik

olanlar, gebe olanlar vb.) çalışmaya alınmaz. Bu nedenle, bu 3 fazda çok sayıda veya özel klinik sorunları olanlarda görülebilecek sıradan ya da ağır istenmeyen etkiler saptanmayabilir. Ancak ilaç piyasaya sürülür. Piyasaya sürüldükten sonra; kendiliğinden özel hasta gruplarında istenmeyen etki olasılığını belirlemek, uzun süreli güvenilirliği saptamak, farmakoekonomik özellikleri belirlemek ve rakiplerinden farklarını ortaya koymak için Faz-4 çalışmaları yapılır. Farmakoepidemiolojik çalışmalar, farmakovijilans çalışmaları ve pazarlama sonrası izlem çalışmaları, faz-4 çalışmalardır.

Günümüzde bu kadar uzun, dikkatli, metodolojik yönü ciddi olan uğraşlara rağmen belirlenemeyen bazı önemli ve çok nadir istenmeyen etkiler, dikkatli ve sorumluluk sahibi klinisyenler tarafından rapor edilmektedir. Özellikle yeni ilaçlar veya tanısal amaçlı kullanılan maddeler (iyodlu radyokontrast maddeler vb.) ile ilgili hekimlerin çok daha dikkatli olmaları ve yan etkileri iyi dökümanete etmeleri bu açıdan önemlidir. Faz-4 sonrası yan etki bildirim kaynakları; firma tarafından kendiliğinden, hastalar tarafından, hasta destek programı yürütücüleri (yaşlı bakımevleri vb.) tarafından bildirilebilir. İlaveten tıbbi literatür veya medya haberleri şeklinde olabilir.

İlaç veya diğer kimyasallara bağlı nefrotoksite en sık rastlanan yan etkilerdendir. Bu toksik etki; sıvı elektrolit denge bozukluğu, asid-baz denge bozukluğu, proteinüri gibi nispeten düşük yoğunluklu olsa da kimi zaman akut böbrek hasarı bazan da kalıcı kronik böbrek hasarına yol açabilmektedir. Hastanede yatan hastalarda gelişen ABH'nın %17-26 kadarı ilaç kökenlidir ve yatan hasta mortalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır.<sup>3-5</sup> Öte yandan tekrarlayan ABH tablolarının kronik böbrek yetmezliği gelişiminde önemli rolü olduğuna dair kanıtlar da giderek artmaktadır.<sup>5</sup> Bu toksik etkilerin ortaya çıkışında ilaca bağlı (aminoglikozidler, sisplatin, kolistin, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar vb.) ve hastaya bağlı özellikler (yaş, cinsiyet, beslenme, diyabetes mellitus, hipotansiyon vb.) önemli rol oynar. Bazı ilaç grupları daha çok nefrotoksisite riski yaratırken bazı hastalar da bu etkilere daha duyarlıdır. Öte yandan bu risklerin bilinmesi, nefrotoksik etkilerin erkenden saptanması (farkedilmesi) ve gerekli girişimde bulunulması tüm bu süreçlerin gelişimini önleyecek ya da sınırlayacaktır.

Türkiye Klinikleri Nefroloji Özel Dergisi "İlaç ve Kimyasallara Bağlı Gelişen Böbrek Hasarı Özel Sayısı"nda ilaç bazı kimyasallara ait böbrek hasarı özellikleri ve yönetimine değinilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/) (Erişim Tarihi: 30 Kasım 2015).
2. Zlotnick S. Pharmacovigilance. Eds. De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. Clinical Nephrotoxins. 2<sup>th</sup> Ed. New York, Kluwer Academic Publishers 2004. p.47.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005;294(7):813-8
4. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. Kidney Int 2004; 66(4):1613-21.
5. Doyle JF, Forni LG. Long-Term Follow-up of Acute Kidney Injury. Crit Care Clin 2015;31(4):763-72.