

# Advers İlaç Reaksiyonları Spontan Bildirimlerinin Değerlendirilmesi: Klinik Farmakoloji Deneyimimiz

## Evaluation of Spontaneous Statements of Adverse Drug Reactions: Our Clinical Pharmacology Experience

Duygun Altıntaş Aykan<sup>1</sup>, Hülya Nazik<sup>2</sup>, Yusuf Ergün<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** İlaçlar ruhsatlandırılmadan önce deney hayvanlarında ve gönüllü insanlarda denenmelerine rağmen, güvenilirlik profilleri tam olarak tanımlanmamış olabilir. Bu nedenle advers ilaç reaksiyonları (AİR)'nin spontan bildirilmesi, daha önce saptanmamış AİR'nin raporlanmasında ve gerekli önlemlerin alınmasında önem taşır. Bu çalışmada, Farmakovijilans İrtibat Noktası'na AİR ile ilgili yapılan spontan bildirimler değerlendirilmiştir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2015-2017 yılları arasındaki spontan bildirimlerde yer alan 45 hastanın verileri incelendi. Birinci kısımda hastanın demografik bilgileri, ikinci kısımda AİR'nin tanımı, ilişkili laboratuvar tetkikleri, AİR'nin sonucu, etkinin ciddiye kriterleri ve hastanın özel durumları kaydedildi. Üçüncü kısımda ilacın jenerik ve ticari adı, veriliş yolu, günlük dozu, intervali, ilaç maruziyet tarihi ve endikasyonu yazıldı. Dördüncü kısımda raporlayan bireyin bilgileri kaydedildi.

**BULGULAR:** Çalışmadaki AİR spontan bildirim dönemlerinin iki hastada 2015 yılı, 18 hastada 2016 yılı ve 25 hastada 2017 yılı içinde olduğu saptandı. AİR %48,9 oranında makülopapüler erupsiyon, %22,2 ürtiker ve/veya anafilaksi, %15,6 kırmızı boyun sendromu, %4,4 çarpıntı, %2,2 DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlarla izleyen ilaç reaksiyonu) sendromu, %2,2 kaşıntı, %2,2 konuşma bozukluğu ve %2,2 titreme olarak saptandı. Reaksiyonlar %95,6 iyileşme, %2,2 advers etkinin devam etmesi ve %2,2 ölüm ile sonuçlandı. Tüm vakaların %75,6'sı ciddi olmayan, %24,4'ü ise ciddi AİR olarak rapor edildi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** AİR spontan bildirim formunda yer alan her bir parametre, nedensellik ilişkisini kuvvetlendirmesi açısından önemlidir. Ülkemizde spontan bildirimlerin yıllara göre artış eğiliminde olması farmakovijilans farkındalığının artmakta olduğunu göstermekle birlikte, raporlama işleminin gelişmiş ülkelere göre yaygın olmaması dikkat çekicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Farmakovijilans, Advers ilaç reaksiyonu, Yan etki, Klinik Farmakoloji

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Although drugs are tested in animals and volunteers before they are licensed, safety profiles may not be fully defined. Therefore, reporting of adverse drug reactions (ADR) is important in previously unrecognized ADR and taking necessary precautions. In this study, spontaneous ADR to Pharmacovigilance Contact Point were evaluated.

**METHODS:** The data of 45 patients between 2015-2017 were included. First part included patients' demographic data, second part included information about ADR, the related laboratory tests, outcome of ADR, severity of the effect and special issues of the patient. In the third part, drugs' generic and commercial names, route of administration, daily dose, interval, drug exposure date and indications were recorded. In the fourth part, information of the reporting individual was recorded.

**RESULTS:** We found that two patients in 2015, 18 patients in 2016 and 25 patients in 2017 were reported as ADR. Reactions were 48.9% maculopapular eruption, 22.2% urticaria and/or anaphylaxis, 15.6% red neck syndrome, 4.4% cardiac palpitations, 2.2% DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), 2.2% itching, 2.2% speech impairment and 2.2% tremor. 95.6% of reactions resulted in improvement, 2.2% continued adverse effect and 2.2% resulted in death. 75.6% of all cases were reported as non-serious, while 24.4% were reported as severe.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Each parameter in ADR form is important in strengthening the causality. Spontaneous reports in our country tend to increase indicates that awareness of pharmacovigilance is increasing, but it is noteworthy that reporting process is not as common as the developed countries.

**Keywords:** Pharmacovigilance, Adverse drug reaction, Side effect, Clinical Pharmacology

### İletişim / Correspondence:

Dr. Duygun Altıntaş Aykan

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi, Kahramanmaraş, Türkiye

E-mail: altintasduygun\_dr@yahoo.com

Başvuru Tarihi: 28.05.2018

Kabul Tarihi: 26.08.2019

## GİRİŞ

İlaçlar gönüllü insanlardaki klinik araştırmalara tabi tutulmadan önce, ilk olarak etkililikleri, ardından da güvenlilikleri açısından deney hayvanlarında denenmektedir. Bu klinik öncesi çalışmalarda olumlu bulunan bir madde, klinik ilaç araştırmaları vasıtasıyla insanlarda “yeni araştırma ilacı” adı altında etkililik ve güvenlilik açısından incelenmektedir. Bu aşamaları başarıyla tamamlayan ilaçlar yeni ilaç başvurusu sürecinden sonra ruhsatlandırılıp piyasaya sunulmaktadır (1). Her ne kadar klinik ilaç araştırmaları esnasında bu ilaçlar advers ilaç reaksiyonları (AİR) açısından sorgulansa ve herhangi bir ilacın kısa ürün bilgisinde belirli AİR tanımlansa da, klinik ilaç araştırmalarının doğası gereği göreceli suni bir ortamda elde edilen bu veriler yetersiz kalabilir. Bu nedenle ilaç piyasaya çıktıktan sonra gerçek yaşam koşullarında da güvenlilik verilerinin toplanması gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar” olarak tanımlanan farmakovijilans, AİR’yi sistematik bir şekilde izlemeyi ve özellikle yeni durumları ortaya çıkarmayı hedefleyen çok bileşenli bir yapıdır (2,3,4). Bu bağlamda, pazarlanmış ilaçların da güvenlilik yönünden izlenip değerlendirilmesi farmakovijilansın çalışma alanına girmektedir (5). Bu sistem içerisinde AİR’nin sağlık mesleği mensupları tarafından spontan bildirim yöntemi ile ilgili birimlere iletilmesi merkezi bir rol oynamakta ve çok büyük önem arz etmektedir. Nitekim farmakovijilansın önündeki en önemli bariyer de spontan bildirimlerin beklenen düzeyin altında kalmasıdır (6). Her ne kadar konuyla ilgili olarak önce 2005, daha sonra da 2014 yılında yönetmelikler yayımlanmış olsa da, Türkiye’de sağlık meslek mensuplarının farmakovijilansa dair bilgileri, tutumları ve pratikleri yapılan çalışmalarda oldukça düşük seviyelerde bulunmuştur (7-9).

AİR’nin pek çoğu hafifken, bazılarının ölüm vb. olaylar şeklinde ciddi advers reaksiyonlar olarak ortaya çıkması, AİR’nin sistematik bir şekilde izlenmesini ve spontan bildirimleri daha da önemli

bir hale getirmektedir (2). Sürecin sonunda, eğer bir ilacın yeni bir yan etkisi saptanırsa, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) bu ilacın güvenli bir şekilde kullanılabilmesi amacıyla, ilacı kullanan kişiler için riski en aza indirmek üzere önlemler almaktadır (10).

Olaya farmakovijilans pratiği perspektifinden bakıldığında, belirli bir sağlık kurumunda çalışan sağlık meslek mensuplarının yapmış olduğu spontan bildirimlerden, farmakovijilansın geliştirilmesine hizmet edebilecek, anlamlı veriler elde etmek mümkündür. Dolayısıyla, bu çalışmada Farmakovijilans İrtibat Noktası’na ulaşan spontan bildirimlerin taranmasıyla şu amaçlar hedeflenmiştir: 1) Hastanede yapılan toplam AİR spontan bildirim sayısını yıllara göre saptamak, 2) hastaların demografik profillerini belirlemek, 3) advers reaksiyon tiplerini ve alt tiplerini tayin etmek, 3) kullanılan tıbbi ürünlerin sınıfını ve dozlamını tanımlamak, 4) AİR saptanan hastalardaki tedavi yaklaşımı tercihlerini göstermek, 5) bildirim yapan kişinin profilini aydınlatmak.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Çalışma tasarımı

Gözlemsel tanımlayıcı tipte olan bu çalışmaya başlamadan önce, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik onayı alındı (tarih: 17.01.2018, no: 2018/02). Kliniğimiz Farmakovijilans İrtibat Noktası’na 2015-2017 tarihleri arasında bildirimde bulunan ve arşivlenmiş 45 hastanın verileri TÜFAM bildirim formları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

### Verilerin analizi

Advers reaksiyon bildirim formu dört başlık altında değerlendirildi. Birinci kısımda hastaya ait bilgiler bulunmaktaydı. Hastanın yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu kaydedildi. İkinci kısımda ilaca ait reaksiyon veya reaksiyonlar sorgulandı. Advers reaksiyonun tanımlanması, advers reaksiyon görülen tarih, bu reaksiyonu raporlama tarihi, ilişkili laboratuvar tetkikleri, advers reaksiyonun sonucu ve reaksiyonun ciddiyet kriterleri (ölüm, hayatı tehdit

edici, hastaneye yatışa sebep olma ve/veya yatış süresini uzatma, kalıcı ya da belirgin sakatlığa veya iş görememezliğe neden olma, konjenital anomali ve/veya doğum kusuru) kaydedildi. Ayrıca hastanın ilaç etkileşimine yol açabilecek veya ilaç etkisini değiştirebilecek olan ilişkili durumları (alerji öyküsü, gebelik, sigara-alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon) kaydedildi. Üçüncü kısımda şüphe edilen ilacın jenerik adı ve ticari adı, verilmiş yolu, günlük dozu, intervali, ilaca başlama tarihi, ilacın kesildiği tarih ve endikasyonu yazıldı. İlacın kesilmesini veya doz azaltılmasını takiben reaksiyonun akıbeti ve ilaca yeniden maruziyet sonrası olayın tekrarlama durumu sorgulandı. Hastanın aldığı diğer medikal tedavileri de olası ilaç-ilaç etkileşimi bakımından kullanım tarihleriyle birlikte göz önüne alındı. Eğer varsa AİR'in tedavisi not edildi. Dördüncü kısımda ise raporlayan bireyin adı, adresi, iletişim bilgileri ve mesleği kayıt altına alındı.

#### İstatistik

Veriler SPSS 17.0programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ve kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim sayıları ve oranları

Çalışmada yer alan 45 hastanın AİR spontan bildirim dönemlerinin 2 hastada 2015 yılı, 18 hastada 2016 yılı ve 25 hastada 2017 yılı içinde olduğu saptandı (Tablo 1). Yıllara göre hastanemizde yapılan spontan bildirim sayısının aynı dönemdeki Kahramanmaraş il nüfusuna oranı her bir 100.000 kişi üzerinden hesaplandığında, 2015 yılında 0,18, 2016 yılında 1,62, ve 2017 yılında 2,22 olarak bulundu (Tablo 1). Öte yandan yıllara göre hastanemizde yapılan spontan bildirim sayısının aynı dönemde hastanemizin servis ve yoğun bakımlarında yatan hasta sayılarına oranı her bir 1000 yatan hasta üzerinden hesaplandığında, 2015 yılında 0,08, 2016 yılında 0,61, ve 2017 yılında 0,84 olarak bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1. Yıllık advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim sayısı ve oranları.**

Yıl	2015	2016	2017
SBS <sup>a</sup>	2	18	25
SBO <sup>b</sup>	0,18	1,62	2,22
SBO <sup>c</sup>	0,08	0,61	0,84

<sup>a</sup>, spontan bildirim sayısı

<sup>b</sup>,spontan bildirim oranı (SBS/100.000 Kahramanmaraş sakini)

<sup>c</sup>, spontan bildirim oranı (SBS/1000 yatan hasta)

#### Spontan bildirim yapılan hastalara ait bilgiler

AİR gelişen hastaların yaş aralığı sınırı 1-83 yıl olmak üzere, yaş ortalaması 34.28 $\pm$ 22.31 yıl olarak bulundu. Bu hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılmasında 11 hastanın 0-16 yaş aralığında, 13 hastanın 17-35 yaş aralığında, 17 hastanın 36-65 yaş aralığında, 4 hastanın ise 66 yaş üstü olduğu tespit edildi (Tablo 2). Spontan bildirim yapılan hastaları yaş gruplarına göre ayırdığımızda her bir 1000 yatan hasta üzerinden spontan bildirim oranlarına bakıldığında, 65 yaş üstü hastaların spontan bildirim oranları diğer yaş gruplarına göre düşük bulundu (Tablo 2). Spontan bildirim yapılan hastaların genel olarak % 60'ı kadın olmakla birlikte bu oran değişik yaş gruplarında farklıydı (Tablo 2). Kadın hastalara ait spontan bildirim sayısının, hastanemizde aynı dönemde yatan kadın hasta sayısına oranına bakıldığında, bu oranın erkek hastalara ait spontan bildirim oranlarından daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 2). Toplamda vücut/kitle indeksi ortalaması 23,5 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Hastaların özel sağlık durumları incelendiğinde başta diyabetes mellitus ve hipertansiyon olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarının olduğu görüldü (Tablo 2).

#### Advers ilaç reaksiyonu ile ilgili bilgiler

AİR sıklıkla dermatolojik, kardiyovasküler ve nörolojik bulgular şeklinde görüldü (Tablo 3). AİR alt tipleri makülopapüler erüpsiyon, ürtiker ve/veya anafilaksi, kırmızı boyun sendromu, çarpıntı, DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlarla izleyen ilaç reaksiyonu) sendromu, kaşıntı, konuşma bozukluğu ve titreme olarak saptandı (Tablo3). AİR

**Tablo 2. Advers ilaç reaksiyonu gelişen hastaların demografik veriler ve özel durumlar.**

	Hastaların Yaş Aralığına Göre Sınıflaması				Toplam
	0-16	17-35	36-65	65<	
Hasta sayısı (n (%))	11 (24)	13 (29)	17 (38)	4 (9)	45 (100)
SBO <sup>a</sup>	0,62	0,68	0,57	0,21	-
Kadın/Erkek (n (%))	4/7(36/64)	9/4(69/31)	11/6(65/35)	3/1(75/25)	27/18 (60/40)
SBO <sup>b</sup> (Kadın/Erkek)	0,53/0,68	0,65/0,73	0,68/0,43	0,35/0,09	-
Özel durumlar (n (%))					
<b>Diyabetes mellitus</b>	0	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	3 (6,7)
<b>Hipertansiyon</b>	0	0	2 (4,4)	1 (2,2)	3 (6,7)
<b>Renal yetmezlik</b>	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (4,4)
<b>Sigara kullanımı</b>	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	2 (4,4)
<b>Allerji öyküsü</b>	0	0	2 (4,4)	0	2 (4,4)
<b>Gebelik</b>	0	1 (2,2)	0	0	1 (2,2)
<b>Hepatik yetmezlik</b>	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)
<b>Alkol kullanımı</b>	0	0	0	0	0

\*, Vücut kitle indeksi

a, yaş grubuna göre spontan bildirim oranı (Spontan bildirim sayısı /1000 aynı yaş grubundaki yatan hasta)

b, cinsiyete göre spontan bildirim oranı (Spontan bildirim sayısı /1000 aynı cinsiyetteki yatan hasta)

sonucunda %95,6 iyileşme, %2,2 etkinin devam etmesi ve %2,2 ölüm gözlemlendi. Tüm vakaların %75,6'sı ciddi olmayan, %24,4'ü ise ciddi AİR

oranında intravenöz verilmekteydi ve ilaç kullanım endikasyonu %82,2 oranında enfeksiyon olarak kaydedildi. Diğer endikasyonlar sırasıyla %4,4 oranında anemi, %4,4 oranında görüntüleme, %2,2 ağrı, %2,2 epilepsi, %2,2 nöropati, %2 neoplazi olarak bulundu (Tablo 4). AİR saptanan hastalardaki tedavi yaklaşımında, %95,6 vakada ilacın kesildiği, %88,9 vakada ilaç kesilince AİR'nin azaldığı, %95,6 vakada ilacın yeniden verilmediği bulundu. Hastalardaki AİR bulgularının antihistaminik ve kortikosteroidlerle kontrol altına alınmaya çalışıldığı saptandı.

Raportör bilgileri

AİR spontan bildirimini yapan kişinin profilinde tüm bildirimlerde mesleklerinin servis hemşiresi olduğu bulundu.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada AİR spontan bildirimini sayısını yıllara göre arttığı, hastaların %60'ının kadınlardan oluştuğu, başta makülopapüler erüpsiyon olmak üzere en çok dermatolojik sistemin etkilendiği, ciddi AİR oranının %24,4 olduğu, AİR'ye yol açtığından şüphelenilen ilaç gruplarının başında antibiyotiklerin geldiği, AİR saptanan hastalarda çoğunlukla ilaçların kesildiği ve raportörlerin tamamının servis hemşiresi olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 3. Advers ilaç reaksiyonlarının organ sistemlerine göre dağılımı.**

Dermatolojik sistem		
Semptom	n	%
Makülopapüler erüpsiyon	22	48,90
Ürtiker±Anafilaksi	10	22,20
Kırmızı boyun sendromu	7	15,60
DRESS* sendromu	1	2,20
Kardiyovasküler sistem		
Semptom	n	%
Çarpıntı	2	4,40
Sinir sistemi		
Semptom	n	%
Konuşma bozukluğu	1	2,20
Titreme	1	2,20

\*, Eozinofili ve sistemik semptomlarla izleyen ilaç reaksiyonu

Şüphelenilen ilaç bilgileri

AİR'ye yol açan şüpheli ilaçlar birinci sıklıkta enfeksiyona karşı kullanılan (antienfektif) ilaçlardan antibakteriyel (antibiyotik) ilaçlar olarak bulundu (Tablo 4). Bunlardan %31,1 vakada vankomisin ilk sıradaki şüpheli ajandı. Diğer şüpheli olan ilaçlar sırasıyla %13,3 oranında piperasilin tazobaktam ve %8,9 seftriakson olarak saptandı. İlaçlar mutad ve terapötik dozda AİR'e yol açtılar. İlaçlar %95,6

Tablo 4. Advers ilaç reaksiyonuna yol açtığından şüphelenilen ilaç grupları.			
İlaç grupları*	Ajanın adı (n/%)	Veriliş yolu	Endikasyonu
<b>Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar</b> <i>Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar</i>	Vankomisin (14/31,1)	i.v.	Enfeksiyon
	Piperasilin tazobaktam (6/13,3)	i.v.	Enfeksiyon
	Seftriakson (4/8,9)	i.v.	Enfeksiyon
	Seftazidim (2/4,4)	i.v.	Enfeksiyon
	Levofloksasin (2/4,4)	i.v.	Enfeksiyon
	Ampisilin sulbaktam (2/4,4)	i.v.	Enfeksiyon
	Klaritromisin (2/4,4)	i.v.	Enfeksiyon
	İmipenem (1/2,2)	i.v.	Enfeksiyon
	Sulbaktam sefoperazon (1/2,2)	i.v.	Enfeksiyon
	Siprofloksasin (1/2,2)	i.v.	Enfeksiyon
<b>Kan ve Kan Yapıcı Organlar Anemi İlaçları</b>	Demir (III) sükröz (2/4,4)	i.v.	Demir eksikliği anemisi
<b>İnfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar</b> <i>Antimikotik İlaçlar</i>	Anidulafungin (1/2,2)	i.v.	Enfeksiyon
	Amfoterisin B (1/2,2)	i.v.	Enfeksiyon
<b>Çeşitli İlaçlar</b> <i>Kontrast Medya</i>	Amidotrizoat sodyum (1/2,2)	i.v.	Görüntüleme
	Iopramid (1/2,2)	i.v.	Görüntüleme
<b>Sinir Sistemi</b> <i>Ağrı Kesici / Ateş Düşürücüler (Analjezik)</i>	Diklofenak (1/2,2)	i.m	Ağrı
<b>Sinir Sistemi</b> <i>Antiepileptik ilaçlar</i>	Levetirasetam (1/2,2)	i.v.	Epilepsi
	Pregabalin (1/2,2)	oral	Nöropati
<b>Antineoplastik ve İmmunomodülatör Ajanlar</b>	Ritüksimab (1/2,2)	i.v.	Neoplazi

\*Advers ilaç reaksiyonları ile ilgili terapötik gruplar Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma sistemi (ATC Kod) Birinci Seviyesine göre sınıflandırılmıştır.

2015 yılında çok az olan AİR spontan bildirim sayısının iki yıl içerisinde bariz bir şekilde arttığı bu çalışmada net bir şekilde görülmektedir. Her ne kadar popülasyondaki veya yatan hasta sayısındaki artışlar spontan bildirimlerdeki bu artışı etkileyebilse de, bu faktörlere göre hesaplanmış spontan bildirim oranları da büyük oranda artış gösterdiğinden (Tablo 1'e bakınız) spontan bildirimlerin anlamlı şekilde arttığı sonucuna varılabilir. Benzer olarak Türkiye genelinde de spontan bildirim sayı ve oranlarında yıllar içerisinde belirgin artışlar olduğu tespit edilmiştir. Ülke genelindeki bu artışlardan hasta destekleme programlarının etkin hale gelmesinin, 2012'den itibaren TÜFAM'ın farmakovijilans farkındalığı üzerine daha fazla eğilmesinin, AİR spontan bildirimlerinin ülke genelinde desteklenmesinin, ülke çapında hastanelerde farmakovijilans irtibat noktalarının yaygınlaşmasının ve bireysel bildirimlerin TÜFAM tarafından dikkate alınmasının sorumlu olduğu vurgulanmıştır (11). Buna paralel olarak çalışmamızın yapıldığı hastanede lokal farmakovijilans sisteminde yapılan iyileştirmeler,

personale verilen eğitimler ve konu üzerine 2017 yılında yapılan bir anket çalışması (henüz yayınlanmamıştır) farmakovijilans ve spontan bildirim hakkındaki algıları olumlu yönde etkilemiş gibi durmaktadır. Ancak yine de birimizde yapılan spontan bildirimlerin yıllara göre insidansının diğer merkezlere göre düşük olduğunu saptadık. Hospital Episode Statistics verilerine göre, 1996-2000 yılları arasında İngiltere'de her yıl ilaç alerjisi ve AİR'ye bağlı 62.000 hastane başvurusu yapılmaktadır. Bu sayının 1998-2005 yılları arasında ise her geçen yıla göre 2,6 kat artışta olduğu ve yatan hastalarda %15 oranında yan etkilere bağlı olarak yatış süresinde uzama olduğu bildirilmiştir (12). Gelişmiş ülkelerdeki hastane başvurularının %12'sinin AİR sebebiyle gerçekleştiği, yaklaşık iki milyon insanın AİR nedeniyle morbiditede artış yarattığı dikkate alındığında farmakovijilansın önemi kolayca anlaşılabilir (13). Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmakovijilansın en önemli amacını "ilaçların güvenliliğini tanımlamak" olarak tanımlamaktadır (14). Farmakovijilans klasik ilaçlardan başka bitkisel kaynaklı ürünleri, aşılı,

kan ürünlerini, tıbbi cihazları ve kozmetik ürünleri de merceği altına alır (15).

Verilerimizde AİR bildiriminde bulunan hastaların yaş aralığı 1-83 yıl olarak saptandı. AİR saptanan hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılmasında en sık AİR görülen popülasyonun %38 oranıyla 36-65 yaş aralığında olduğunu ve en düşük oranın ise %9 ile 65 yaş üstü bireylerde görüldüğünü tespit ettik. Yaşlılardaki bu beklenmedik düşük oran Türkiye genelindeki değerlerle örtüşmemektedir (11). Halbuki, erişkin ve yaşlı popülasyonda alınan ilaç sayısı ve çeşidi ile advers reaksiyonların ortaya çıkma sıklığı arasında lineer bir ilişki vardır. Çalışmamızdaki bu düşük değerler hastanemizde yatan yaşlı hasta sayısının diğer yaş gruplarına göre düşük olmasından kaynaklanabilir. Ancak, 2015-2017 yılları arasında hastanemizde yatış yapan hastalardaki spontan bildirim sayılarının yaş gruplarına göre olan oranlarına bakıldığında, 65 yaş üstü hastalarda bu oranın diğer yaş gruplarının oranlarına göre düşük bulunması bu ihtimali ortadan kaldırmıştır (Tablo 2). Yaşlı hastalardaki bu düşük oranı elimizdeki verilerle açıklamak mümkün görünmemektedir. AİR görülen yaş gruplarının %24 oranıyla pediatrik yaş aralığında olduğunu tespit ettik. Eudra Vigilance verilerini içeren bir çalışmada toplam AİR spontan bildirimlerinin %11,2'sinin pediatrik yaş grubuna ait olduğu, AİR çeşitliliğinin de bu grupta daha çok ateş, kusma ve konvülsiyon olarak saptandığı belirtilmiştir (16). AİR çocuklarda da önemli bir halk sağlığı problemi olarak görünmektedir. Çocuklarda AİR spontan bildirimleri erişkinlere göre daha verimsizdir ve bunun çeşitli nedenleri şöyle sıralanabilir: (i) Daha fazla ruhsatsız (etiket-dışı) endikasyonda ilaç kullanımı, (ii) infantlarda ve çocuklarda daha çok görülen AİR'nin daha az önemsenmesi, (iii) erişkin AİR profilinden hareketle çocuklardaki AİR'nin ön görülebilmesi, (iv) henüz konuşamayan çocuklarda bazı semptomların ifade edilememesi, (v) mevcut spontan bildirim sistemlerinin daha ziyade erişkinlere yönelik olması (17). Çocuklardaki hastaneye yatışın nedenleri arasında %2 oranıyla AİR de rol oynamaktadır ve bunların %39,3'ü hayatı tehdit edici olarak tanımlanmıştır (18). Çocuklarda görülen istenmeyen etkilere neden olan ilaçlar arasında antibiyotikler (vankomisin, sefalosporinler ve penisilinler),

antikonvülsan ilaçlar, narkotik analjezikler ve antiemetikler örnek olarak verilebilir. AİR'nin insidansı çocukların belirli spesifik gruplarında da farklılık gösterebilir. Bu bağlamda yenidoğan, kronik hastalığı olan çocuklar ve çoklu organ yetmezliği olanlar gibi polifarmasiye maruz kalan gruplar ön plana çıkmaktadır.

Türkiye genelinde yapılan daha önceki bir çalışmada bulunan değerlerle uyumlu olarak (11), bu çalışmada spontan bildirim yapılan vakaların %60'ı kadınlardan oluşmaktaydı. Ayrıca hastanemizde 2015-2017 yılları arasında kadın hastalara ait spontan bildirim sayısının, aynı dönemde yatan kadın hasta sayısına oranının erkek hastalara ait oranlardan daha yüksek olması da (Tablo 2), hastanede yatan hastaların çoğunun kadın olması veya kadın hastaların sağlık çalışanlarına daha çok danışması sebebiyle olabilir.

Bu çalışmada AİR sıklıkla dermatolojik (%88,9), kardiyovasküler (%4,4) ve nörolojik (%4,4) bulgular şeklinde ortaya çıktı. Bu sistemlerle ilgili oranlar Türkiye genelinde sırasıyla %15,3, %5,8 ve %9,6 olarak tespit edilmişti (11). Türkiye genelinde yapılan çalışmadaki verilerin kaynakları sağlık meslek mensupları tarafından gönderilen spontan bildirimler, hastaların yaptığı bildirimler ve çalışmalardan gelen bildirimlerden oluşmaktayken, bu çalışmadakiler ise sadece yatan hastalarda görülen ve hemşireler tarafından yapılan spontan bildirimlerden oluşmaktaydı. Veri kaynağındaki bu farklılık veri profilindeki farklılığın bir sebebi olabilir. Ciddi AİR'ye gelince, Türkiye genelinde bu oran %70,5 iken (11) bu çalışmada %4,4 olarak tespit edildi. Oranı ne olursa olsun, AİR'ye bağlı olarak her yıl 100.000 insanın ölümü, dünyada ilaca bağlı ölümleri mortalite sebeplerinden dört ila altıncı sıraya çıkarmış ve AİR'nin hangi ilaçtan kaynaklandığının anlaşılmasının önemini artırmıştır (13). Bu çalışmada bahsi geçen AİR ile ilgili olarak en çok bildirilen şüpheli ilaçlar sırasıyla vankomisin, piperasilin tazobaktam ve seftriakson olmuştur. Benzer olarak ülke genelinde de antienfektif ilaçlar en çok bildirilen ikinci ilaç grubu olarak rapor edilmiştir (11).

AİR'lerin çoğu hastalık belirtilerini taklit ettiğinden, ortaya çıkan istenmeyen patolojik bir olayın ilaca bağlı olup olmadığını anlamak ayrıca önem kazanır. Bunun için ilaca maruz kalma ile reaksiyon arasındaki zaman ilişkisi, reaksiyonun tipi ve doğası, diğer nedenlerin dışlanması, özgül tanı testleri, sataşmayı kaldırma ve tekrar sataşma gibi kriterler yol gösterici olabilir. İlaç kullanımı ve AİR'nin ortaya çıkışı arasında geçen sürenin anlamlı olması, ve ilacın farmakolojik etkilerinden kaynaklanan öngörülebilir doza bağlı advers reaksiyonlar olması nedensellik ilişkisini

kuvvetlendirir. Farmakovijilanstaki nedensellik denildiğinde iki farklı soruya yanıt bulunmaya çalışılır: (i) Bu ilacın bu advers reaksiyona neden olma olasılığı var mıdır? (ii) Bu ilaç verildiği hastada gerçekten bu olaya neden olur mu? Burada ikinci soruya verilen yanıt nedensellik ilişkisinde aranan asıl yanıtıdır. Bu amaçla uygulanan çeşitli yöntemlerden biri Naranjo yöntemi (Tablo 5).

**Tablo 5. Advers ilaç reaksiyonu olasılık ölçüsü (Naranjo yöntemi).**

	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
Bu reaksiyon ile ilgili önceden bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers olay kuşku edilen ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
İlaç kesildiğinde ya da spesifik bir antagonist verildiğinde advers reaksiyon düzeliyor mu?	+1	0	0	
İlaç tekrar uygulandığında advers reaksiyon tekrarlıyor mu?	+2	-1	0	
İlaç dışında advers reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?	-1	+1	0	
İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0	
İlaç dozu artırıldığında ters reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0	
Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca herhangi bir maruziyetinde benzer bir reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0	
Advers reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
<b>Toplam puan: .....</b>				
<b>Kesin (≥9)</b>	<b>Olası/olabilir (5-8)</b>		<b>Mümkün/olanaklı (1-4)</b>	
			<b>Kuşku (0)</b>	

AİR yaşamış olan hastalar reaksiyona yönelik rutin yazılı bilgilendirme formu getiremeyeceği için, reaksiyon zamanı, ilacın ayrıntıları, olası çapraz reaksiyona giren maddeler ve reaksiyonun şiddetinin geriye yönelik hatırlanması oldukça güçtür. AİR klinik detaylarının eksik olduğu bu gibi durumlarda, reaksiyonun immünolojik kökenli olup olmadığı anlaşılabilir, tekrar maruziyette yeniden AİR riski olup olmayacağı tespit edilemez (19). Dolayısıyla sağlık mesleği mensuplarının dolduracağı AİR bildirim formunda yer alan ilaç kullanım süresi, dozu, hastanın tıbbi öyküsü, ek hastalıkları önemle sorgulanmalıdır. Hastanın eş zamanlı olarak kullandığı başka ilaçlar varsa, ya da daha önce kullandığı ancak uzun bir yarı ömre sahip ilaç mevcutsa bunlar da değerlendirme esnasında göz önünde bulundurulmalıdır. Vaka ile ilgili olduğu düşünülen laboratuvar bulgularının bilinmesi önemlidir (20).

Çalışmamızda hastaların ilaç metabolizmasını etkileyebilecek ve olası ilaç-ilaç etkileşimine veya ilaç farmakokinetiğinde değişime yol açabilecek ilişkili özel birtakım durumları mevcuttu. Bunlar gebelik, sigara kullanımı, alerji öyküsü, hepatik yetmezlik, renal yetmezlik, diyabetes mellitus ve hipertansiyon olarak saptandı. Gebelikte gastrointestinal kanal hareketlerinin azalmasına bağlı ilaç emiliminin azalması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının artması, total sıvı hacmi ve buna bağlı olarak ilaç dağılım hacminin artması, kan hacminin artmasına sekonder dilüsyonel hipoproteinemi ilaç etkilerini değiştirebilir ve beklenmeyen reaksiyonlara yol açabilir (21). Öte yandan sigara kullanımı metabolik düzeyde sitokrom enzim düzeyinde ilaçların biyotransformasyonu değiştirebilir (22). Hastaların eşlik eden kronik hepatik veya renal yetmezlik durumları ilaçların itrahında farklılıklara yol açabilir (23).

Diyabetes mellitus ve hipertansiyon ise eş zamanlı kullanılan diğer medikal tedaviler açısından ilaç-ilaç etkileşimine yol açabilir (24). Hastanın klinik durumunun ayrıntılı bir şekilde belgelenmesi, hastanın gelecekte aynı veya benzer bir ilaca ihtiyaç duyması halinde hastanın daha doğru bir şekilde değerlendirmesine de olanak tanıyacaktır.

Dünyada her yıl yüzlerce insanda ilaç alerjisi başlığı altında ilaç reaksiyonu görülmekte olup, bunların başında penisilinler gelmektedir. Ancak AİR gösteren popülasyonun %10'u, penisilin reaksiyonu sırasında yan etkinin sadece önemsiz döküntülerden oluşması halinde, bu durumu AİR olarak saymamaktadır (25). Çalışmamızdaki AİR gözlenen tüm ilaç gruplarında vankomisin ilk sırada olmasına rağmen, beta laktam grubuna dahil olan piperasilin tazobaktam, seftriakson, seftazidim, ampisilin sulbaktam, imipenem ve sulbaktam sefaperazon sonrası oluşan AİR'lerin toplamda %35 oranına ulaşması, beta laktam grubunu birinci sıraya çekebilmektedir.

Çalışmamızda non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAİD) ilgili olarak bir hastada analjezik amaçlı kullanılan diklofenak sonrası AİR saptanmıştır. Yapılmış çalışmalar, kronik ürtikeryal cilt lezyonlarının 1/3'ünün NSAİD'lere bağlı anjioödem ve anafilaksiden kaynaklandığını bildirilmiştir (26). Genel popülasyonda anafilaksi tip reaksiyonlar 1/1000 oranında görülmektedir (27). Çalışmamızda anafilaksi ve ürtikeryal lezyonlar toplamda %22,2 oranında saptanmıştır. NSAİD'lerden özellikle ibuprofen, diklofenak, naproksen ve aspirine bağlı AİR toplumda sıklıkla görülmektedir, ve bu ajanlardan %5-10 oranında astımlı hastalar etkilenmektedir (28).

Bir hastaya yeni bir ilaç başlatıldığında, non-immünolojik advers reaksiyon durumlarında, devam edip etmeme kararı, AİR ciddiyetinin değerlendirilmesi sonrasında hasta ile birlikte alınmalıdır. Ancak hasta aşırı duyarlılık reaksiyonuna maruz kaldıysa, ilaç kesinlikle kesilmeli ve gerekirse alternatif bir ilaç aranmalıdır. Çalışmamızda AİR sonrasında %95,6 vakada ilacın kesildiği, %88,9 vakada ilaç kesilince advers etkinin azaldığı, %95,6 vakada ilacın yeniden verilmediği bulundu. Çalışmamızdaki AİR'lerin sonucunda

%95,6 iyileşme, %2,2 etkinin devam etmesi ve %2,2 ölüm saptandı. National Reporting and Learning System verilerine göre, 2005-2013 yılları arasında ilaç alerji reaksiyonları olarak bildirilen 18079 hastanın sonucunda 6 hastada ölüm, 19 hastada ciddi zarar ve 4980 hastada ciddi olmayan diğer zararlar rapor edilmiştir. Bu olayların çoğu, ilaca veya ilaç sınıfına önceden bilinen alerjisi olan bir hasta için reçete edilen, dağıtılan veya uygulanan bir ilacı kapsamaktadır. Bu durum, raporlamanın genellikle etkisiz olduğunu veya yok sayıldığını ve AİR nedeniyle önlenemez advers olayların yaygın olduğunu göstermektedir (19).

Bu çalışmadaki AİR spontan bildirimlerinin tümünün servis hemşireleri tarafından yapıldığını saptadık. Sağlık mesleği mensupları olan hekimler, diş hekimleri, eczacılar, hemşireler veya ebeler AİR bildirimini yapabilirler. Diğer taraftan tüketiciler de spontan bildirim yapabilmektedir. Bu çalışmada hastanemizdeki hekimlerin hiç spontan bildirim yapmaması dikkat çekicidir. Henüz yayınlanmamış olsa da bu hastanede yapılan bir çalışmada hekimlerle hemşireler arasında farmakovijilansa dair bilgi, tutum ve pratik açısından anlamlı bir fark çıkmamıştır. O çalışmada hekimlerin %8'i o ana kadar AİR spontan bildirim yaptığını belirtirken hemşirelerde bu oran %21 olarak saptanmıştır. Açıktır ki hekimler spontan bildirim yapma konusunda istekli değildir. Bunun çeşitli sebepleri olsa da yoğun iş trafiği bunun en önemli nedenlerinden biri olabilir.

## SONUÇ

Ülkemizde sağlık mesleği mensuplarının farmakovijilans ile ilgili olarak farkındalığı yüksek olmakla birlikte, yan etkileri raporlama işleminin yaygın olmaması bu konuda dikkat çekicidir. Advers etki bildirimlerini yaparken advers reaksiyon bildirim formunda yer alan her bir parametrenin önemi vardır. Hastanın özellikleri, ilgili tıbbi öykü ve ek hastalıklarının iyi kayıt altına alınması gereklidir. Hastanın eş zamanlı olarak kullandığı başka ilaçlar varsa, bunlar da değerlendirme esnasında göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç yan etkilerini raporlamadan sadece tedavisini verip geçmek, gelecekte ilaç güvenliliği açısından önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkabilir.



TÜFAM, farmakovijilans uygulamaları çalışmalarında sağlık mesleği mensuplarında farkındalık yönünde artış sağladığı gibi, tüm sağlık çalışanlarını beklenmeyen ilaç yan etkilerini bildirim formlarına raporlamaya ve spontan bildirimde bulunmaya da teşvik etmelidir.

#### KAYNAKLAR

- Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4 (Suppl 1):S73-7. doi: 10.4103/0976-500X.120957. Review.
- World Health Organisation. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva. WHO; 2002. [whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf). Son ulaşım tarihi 28.05.2018.
- Mehta U, Kalk E, Boulle A, Nkambule P, Gouws J, Rees H, et al. Pharmacovigilance: A public health priority for South Africa. *S AfrHealth Rev.*2017;2017:125-133.
- Rosli R, Ming LC, Abd Aziz N, Manan MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoSOne.* 2016 Jun 1;11(6):e0155385.
- Sewal RK, Saini VK, Medhi B. Forensic pharmacovigilance: Newer dimension of pharmacovigilance. *J ForensicLegMed.* 2015 Aug;34:113-8.
- Campbell JE, Gossell-Williams M, Lee MG. A review of pharmacovigilance. *West IndianMed J* 2014;63:771-774.
- 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;30:556-562.
- Alan S, Öztürk M, Gökyıldız S, et al: An evaluation of knowledge of pharmacovigilance among nurses and midwives in Turkey. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:616-618.
- Vural F, Çiftçi S, Vural B. The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a state hospital. *NortClin İstanbul* 2014;1;147-152.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu. 2014. <http://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>. Son ulaşım tarihi 28.05.2018.
- 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.
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of Internal Medicine.* 2007; 167(16):1752-1759.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-5.
- WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, EQUUS. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala Monitoring Centre, London, 2000. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>. Son ulaşım tarihi 28.05.2018.
- Linger M, Martin J. Pharmacovigilance and expedited drug approvals. *Aust Prescr.* 2018 Apr;41(2):50-53.
- Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-SimonA. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *PaediatrDrugs.* 2014 Aug;16(4):309-19.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J ClinPharmacol* 2001; 52: 77-83.
- Del Pozzo-Magaña BR, Rieder MJ, Lazo-Langner A. Quality of life in children with adverse drug reactions: a narrative and systematic review. *Br J ClinPharmacol.* 2015 Oct;80(4):827-33.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Sep. PubMed PMID: 25340226.

20. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Farmakovijilans. <http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>. Son ulaşım tarihi 28.05.2018.
21. Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos.* 2013 Feb;41(2):256-62.
22. Laki S, Kalapos-Kovács B, Antal I, Klebovich I. [Importance of drug interactions with smoking in modern drug research]. *Acta Pharm Hung.*2013;83(4):107-20. Review.
23. Lee MG, Lee JH, Oh JM. Pharmacokinetic changes of drugs in rat model of acute renal failure induced by uranyl nitrate: correlation between drug metabolism and hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes. *Curr Clin Pharmacol.* 2006 May;1(2):193-205. Review.
24. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract.* 2012;21(5):404-28.
25. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *British Journal of Clinical Practice.* 1994; 48(1):5-7.
26. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *British Journal of Dermatology.* 1975; 93(2):135-144.
27. Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *European Journal of Anaesthesiology.* 1994; 11(4):263-284.
28. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy.* 2003; 58(10):1064-1066.