

Farmakovijilans Sistemi ve Eczacının Rolü: Sistemik Derleme

Pharmacovigilance System and the Role of Pharmacist: Systematic Review

Özge CEMİLOĞLU ÜLKER^a, Büşra ESEN^a

^aAnkara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Bireyler, ilaç tedavileri boyunca var olan yaşam kalitelerinin sürmesini ve/veya artmasını istemektedir. Bununla birlikte tarihsel olarak ilaçlarla ilişkili yaşanan trajediler de önlem almayı ve bunu sistemli bir hâle getirmeyi gerekli kılmış ve farmakovijilans kavramı ortaya çıkmıştır. Bir ilacın pazarlama öncesi gözetimi ve piyasaya sürüldükten sonra takibi, etkili ve güvenli ilaç tedavilerinin sağlanması için önemlidir. Çünkü farmakovijilans sistemi aracılığıyla ilaca dair potansiyel riskin, yarardan fazla olduğu durum tespit edilmekte ve pazarlama izinlerinin feshi veya geçici iptali gibi radikal kararlar alınabilmektedir. Bu nedenle farmakovijilans faaliyetlerine katılım, ilaç güvenliğinin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Farmakovijilans sistemlerinde zararlı ve amaçlanmayan bir cevap olan advers ilaç reaksiyonlarının (AİR) bildirimi, önemli bir veri kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bir hastanın, ilacını veya ilaçlarını kullanmaya başlamadan önce görüştüğü son sağlık profesyoneli eczacılardır ve mesleki görevleri, ilaç dağıtımından farmasötik danışmanlığa kadar genişleyen eczacıların AİR bildirimleri, yaşam koşullarında ilaç izlemine imkân tanımaktadır. Eczacılar, AİR bildirimine karşı olumlu tutum sergilese de farmakovijilans sistemi konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Giderek artan ilaç çeşitliliği (gıda takviyeleri, bitkisel ilaçlar, hedefli ilaçlar ve ek izlemeye tabi ilaçlar gibi), eczacılar tarafından AİR bildirimlerinin önemini artırmaktadır. Eczacıların kapsamlı lisans eğitimi ve çalışma hayatındaki deneyimleri, farmakovijilans sistemine kaliteli AİR raporlama kapasitelerini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında makalemiz, özellikle farmakovijilans sisteminde eczacının rolüne vurgu yapılarak hazırlanmış ve eczacılara farmakovijilans uygulamalarına ilişkin bilgi vermek amaçlanmıştır.

ABSTRACT Throughout their drug treatments, individuals want their quality of life to continue and/or increase. However, historically, drug-related tragedies have also made it necessary to take precautions and to systematize this and the concept of pharmacovigilance has emerged. Pre-marketing surveillance and the follow-up of a drug after its release to the market are important for providing effective and safe drug treatments. Because, through the pharmacovigilance system, it is determined that the potential risk of the drug is more than its benefit and radical decisions can be taken, such as termination of marketing approval or temporary cancellation. Therefore, participation in pharmacovigilance activities helps improve drug safety. The reporting of adverse drug reactions (ADRs), a harmful and unintended response in pharmacovigilance systems, is used as an important data source. Pharmacists are the last healthcare professionals with whom patients have contact before starting to use their drug or drugs and the ADR notices of pharmacists, the professional duties of whom has expanded from drug distribution to pharmaceutical counseling, allow drug monitoring in living conditions. Although pharmacists exhibit a positive attitude towards the ADR reporting, it has been observed that their knowledge on the pharmacovigilance system is insufficient. A growing diversity of drugs (such as food supplements, herbal medicines, targeted medicines, and medicines subject to additional monitoring) has increased the importance of ADR notifications by pharmacists. The comprehensive undergraduate education of pharmacists and their experience in business life is indicated their capacity for qualified ADR reporting in the pharmacovigilance system. In the light of this information, our article has been prepared with an emphasis on the role of the pharmacist in the pharmacovigilance system, and it is aimed to give information to pharmacists about pharmacovigilance practices.

Anahtar Kelimeler: Farmakovijilans; eczacı; raporlama; ilaç güvenliliği

Keywords: Pharmacovigilance; pharmacist; reporting; drug safety

Günümüz sağlık sisteminde teşhis ve tedaviye karar verilmesi aşamasında hekimin rolü, bilgilendirme ve takip aşamasında eczacının rolü belirleyicidir.¹ Bununla birlikte hekim tavsiyesi olmadan satılan

ve ilgili riskleri kullanıcılar tarafından hafife alınan reçetesiz [over the counter (OTC)] ilaçlar konusunda, eczacının farmasötik danışmanlığı önceliklidir.² Kaynağı sebebiyle hastalar tarafından güvenli sayılan bit-

Correspondence: Özge CEMİLOĞLU ÜLKER

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: oulker@pharmacy.ankara.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 19 Nov 2020

Received in revised form: 10 Mar 2021

Accepted: 02 Apr 2021

Available online: 21 Apr 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kisel ve geleneksel ilaçlar için de danışmanlık önemlidir; çünkü bu ürünler yeterince masum değildir. Örneğin aristoloşik asit içeren bitkisel ürünlerin, nefropatiye ve diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlardaki efedra alkaloidlerinin, kardiyovasküler sistemde ve sinir sisteminde advers reaksiyonlara yol açtığı tespit edilmiştir.³ Sonuç olarak ilaçların güvenli ve rasyonel kullanımı zorunludur. Bu durum ise eczacının temel görevlerini; ilaç sağlama, ilaç dağıtımını, ilaç önerme, ilaç izleme, toplumun ilaç kullanım alışkanlıklarını belirleme, hasta takibi, hekimle iş birliği, hasta eğitimi ve tedaviye olan uyuncu artırmak olarak genişletmektedir.¹

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre tüm ilaçların yarısından fazlası, uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, satılmakta veya uygulanmaktadır. İlaç dağıtım süreci de ilaçların nasıl kullanıldığını büyük ölçüde etkileyen bir faktör olup, hastaların %50'si ilaçlarını doğru şekilde kullanmamaktadır.⁴ Kullanılan ilaç sayısı ve çeşitliliğinin artması, bilinçsiz ve gereksiz tüketim, sağlığa, çevreye ve ekonomiye ciddi zararlar vermektedir. Hastaların yaşayacağı en önemli zarar, ilacın ruhsat koşullarına uygun veya uygun olmayan kullanımı veya mesleki maruziyet sebebiyle gelişen ve amaçlanmayan cevap olan advers reaksiyonlardır.⁵ Advers ilaç reaksiyonları (AİR), morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir.⁶

Talidomid faciası ile bir dönüm yaşayan ilaç güvenliği sorununun ardından DSÖ önerileri ile ilaç güvenliği, halk sağlığı hizmetlerinden biri olmuş ve AİR'leri tanımlamak ve önlemek için farmakovijilans sistemleri kurulmuştur.^{7,8} Farmakovijilans, "advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalar" olarak tanımlanır ve burada birincil hedef ilaç güvenliğini sağlamaktır.^{9,10} AİR bildirim, farmakovijilans sisteminin önemli bir bileşenidir.¹¹ Çünkü artan yaşlı nüfusu ve polifarmasi, giderek artan AİR'lerinin nedenlerindedir ve yakın gelecekte AİR'lerin fark edilememesi, anlaşılabilmesi veya eksik bildirim, sağlık sistemlerinde büyük bir yük olacaktır.¹² İlaçların gerçek toksisitelerinin belirlenebilmesi için yaşam koşullarındaki klinik uygulama verilerine ihtiyaç vardır.¹³ Bu nedenle şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi, sağlık mesleği mensup-

larının görevleri arasındadır.⁹ Yüzde 73'ü hastanelerde veya eczanelerde görev yapan eczacıların AİR bildirimleri, yaşam koşullarında ilaç izlemine yardımcı olacaktır.^{10,11}

FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİ GEREKSİNİMİ

Farmakovijilans, profesyonel sağlık alanında yarar/risk oranını izlemeyi amaçlayan önemli sosyal ve ticari sonuçları ile hastanın güvenliğini ve yaşam kalitesini iyileştiren bir faaliyet ve bilimdir. Tarihsel aşamalar, farmakovijilansın güvenli ilaç kullanımı ve dolayısıyla insan sağlığı için ne kadar önemli olduğunu kavramamızı sağlamıştır.¹⁴ Örneğin Lazarou ve ark. tarafından yayımlanan metaanalizde, Amerika'daki hastanede yatan hastalarda ciddi AİR insidansı %6,7 ve ölümcül AİR insidansı %0,32 olarak tespit edilmiş olup, AİR'lerin mortalite nedeni olarak 4 ve 6. sırada yer aldığı belirtilmiştir.¹⁵ Dünyada hastane başvurularının %3-6'sı, advers etkilerden kaynaklanmaktadır.¹⁶ İlaça bağlı başvuruların %32- 69'unun ise kesinlikle veya muhtemelen önlenebilir olarak rapor edildiği dikkate alındığında; farmakovijilans sistemi, ilaç güvenliği sinyallerinin erken tespit edilmesini sağladığı için advers reaksiyonlarla ilişkili klinik ve ekonomik sonuçların minimizasyonunda ihtiyacımız olan önemli bir savunma mekanizmasıdır.¹⁷

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food & Drug Administration (FDA)], MedWatch ve "FDA Adverse Event Reporting System" gibi olumsuz durum raporlama programlarına sahiptir. Bu 2 program yardımıyla Ocak 1998-Aralık 2005 ve Ocak 2006-Aralık 2014 tarihleri arasında yapılmış 2 büyük çalışma vardır. Bu çalışmalara; ilgili tarihler arasında reçetelenen ilaçlar, biyolojik ürünler (aşılar hariç) ve OTC ilaçlar dâhil edilmiştir. 1998 ve 2005 yılları arasında elde edilen verilere göre toplam 467.809 AİR'ye rastlanmıştır. 1998 yılında ciddi AİR sayısı 34.966 iken, 2005 yılında 2,6 kat artarak 89.842'ye çıkmıştır. Ölümcül olan AİR'ler ise 1998 yılında 5.519 iken, 2005 yılında 2,7 katlık bir artışla 15.107'ye yükselmiştir.¹⁸ 2006 ve 2014 yılları arasında elde edilen verilerde ise toplam 902.323 AİR'ye rastlanmıştır. 2006 yılında ciddi AİR sayısı 70.657 iken, 2014 yılında yaklaşık 2 kat artarak 142.657'ye çıkmıştır. Ölümle sonuçlanan AİR'ler ise 2006 yılında 15.281 iken, 2014 yılında 2,4 katlık bir artışla

37.654'e yükselmiştir.¹⁹ Görüldüğü gibi ilaçlara bağlı olarak gelişen advers reaksiyonların sayısı gitgide artmaktadır ve AİR'ler hastaneye yatışı artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve muazzam bir ekonomik yük oluşturmaktadır.²⁰ Bu durum, farmakovijilans sistemlerinin gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Farmakovijilans sistemlerine ihtiyaç duyulmasının bir sebebi de ilaçların geliştirilmesi sırasında yapılan etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili çalışmaların gerçekleri tam olarak yansıtamamasıdır. Hem klinik öncesi hem de klinik araştırmalar sırasında etkinlik, güvenilirlik, istenmeyen etkiler ve toksisite ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır; fakat bazı nedenlerden ilacın gerçek hayattaki kullanımı sonucu oluşabilecek istenmeyen etkilere tam anlamıyla ulaşılamamaktadır. Bu nedenler, şu şekilde sıralanabilir:

- İlaç güvenliği açısından prelinik çalışma sonuçlarının insanlara ve klinik çalışma sonuçlarının popülasyona ekstrapolasyonu yetersiz kalmaktadır.^{17,21}

- İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar (çalışılan hasta grubuna bağlı olarak), en fazla 5.000 hasta içerir. Bu yüzden klinik çalışmalarda, sadece yaygın görülen advers reaksiyonlar belirlenebilmekte, 1/10.000 oranında görülen seyrek advers etkiler belirlenememektedir. Bu advers etkilerin belirlenebilmesi için ise en az 30.000 hastanın bu ilacı kullanıyor olması gerekmektedir.²²

- Klinik araştırmalarda, alışkanlıkları ve genetik özellikleri farklı olan her toplulukta ilaç incelenmemektedir.²²

- Klinik çalışmalardaki hastalar, belirli popülasyonlardan seçilmiş olup, özel popülasyonlara ait klinik denemeler yetersiz kalmaktadır.²² Erişkin bireylere göre bebek, çocuk ve yaşlılardaki fizyolojik farklılık, ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkileyebilmektedir. Örneğin kloramfenikol-gri bebek sendromu ciddi bir reaksiyondur.²³

- AİR nedenleri arasında yaş, cinsiyet, genetik ve patolojik farklılıklar gibi duyarlılık faktörleri de yer almaktadır. Örneğin duyarlılık faktörlerine bağlı olarak karbamazepin kullanımı ile Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, simvastatin kullanımı ile rabdomiyoliz, abakavir kullanımı ile aşırı duyarlılık reaksiyonları, azatiyopürin ve mer-

kaptopürin kullanımı ile miyelosupresyon gibi çeşitli AİR'ler gelişmektedir.²⁴ Oysa klinik çalışmalarda, belirli kriterlere göre seçilmiş kullanıcı profili nedeniyle duyarlılık faktörlerine bağlı olarak gelişen AİR'leri belirlemek güçtür.

- Klinik çalışmalarda, ilacın kullanım koşulları belirli esaslar çerçevesinde olduğu için çoğu ilacın ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi, ilaç piyasaya çıktıktan sonra tespit edilebilmektedir.²² Örneğin gemfibrozil, servastatin kan seviyesinin yükselmesine yol açtığı için miyopati ve rabdomiyoliz riski artmaktadır veya pravastatin ve paroksetinin birlikte kullanımı, beklenmedik kan glukoz artışına neden olmaktadır.²³

- Gecikmiş advers etkiler (örneğin kansere neden olma) ve uzun süreli tedaviler sonucu gelişen AİR'ler, klinik çalışma sürelerini aştıkları için belirlenememektedir.¹⁷

- Ek olarak klinik çalışmalardaki AİR raporları hakkında şüpheli veriler de mevcuttur. Pitrou ve ark. tarafından yapılan incelemede, 133 randomize kontrollü çalışma raporlarının %11,3'ünde advers olayların belirtilmediği, %27,1'inde ciddi advers reaksiyonlara ilişkin bilgi verilmediği ve %47,4'ünde advers reaksiyonlar sebebiyle çalışmadan ayrılan hasta sayısının ifade edilmediği sonucuna ulaşılmıştır.²⁵ Komorowski ve ark. tarafından yapılan incelemede ise meme veya kolorektal kanserde sistemik tedavileri değerlendiren 166 faz III randomize kontrollü çalışmanın %59,3'ünde doz azaltmaya neden olan advers etkilerin, %18,7'sinde tedavinin sonlandırılmasına yol açan advers etkilerin ve %86,8'inde hastaların çalışmadan ayrılmasına sebep olan advers etkilerin raporlanmadığı belirlenmiştir.²⁶

Ayrıca faaliyet gösterdikleri ilk yıllardan itibaren farmakovijilans sistemlerinin son derece iyi işler çıkardığına değinmek gerekir. Örneğin 1950 ve 2017 yılları arasında ilaç güvenliliği nedeniyle 464 tıbbi ürün, dünya ilaç pazarından çekilmiştir.²¹ Ülkemize bakıldığında 11 yıllık bir süreçte (1997-2009), güvenlilik problemleri ve FDA ya da Avrupa İlaç Ajansının [European Medicines Agency (EMA)] halk sağlığı öneri kararları dikkate alınarak, ruhsatlı ve geniş klinik kullanıma sahip 22 ilaç piyasadan çekilmiştir.²⁷ 2011 yılında ise drotrecogin alfa için etkisizlik nedeniyle geri çekme uygulanmıştır.²⁸ 7 Aralık

2020 tarihli Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) duyurusunda, ranitidin etken maddesi içeren ürünler için de geri çekme kararı alındığı belirtilmiştir.²⁹ Potasyum nitrat, levarterenol, izoprenalin, adenozin fosfat ve eritritol tetranitrat gibi geri çekilen bazı ilaçların uzun süre piyasada kalmış olması dikkat çekicidir. Bununla birlikte laropiprant/nikotinic asit, ilaç pazarından kısa sürede geri çekilmiştir.²¹ Bunun nedeni dünya çapında AİR bildirim ve farmakovijilans sistemine verilen önemin artması ve bilgisayar tabanlı farmakovijilans sistemlerinin geliştirilmesi olabilir.

TÜRKİYE'DE FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİ

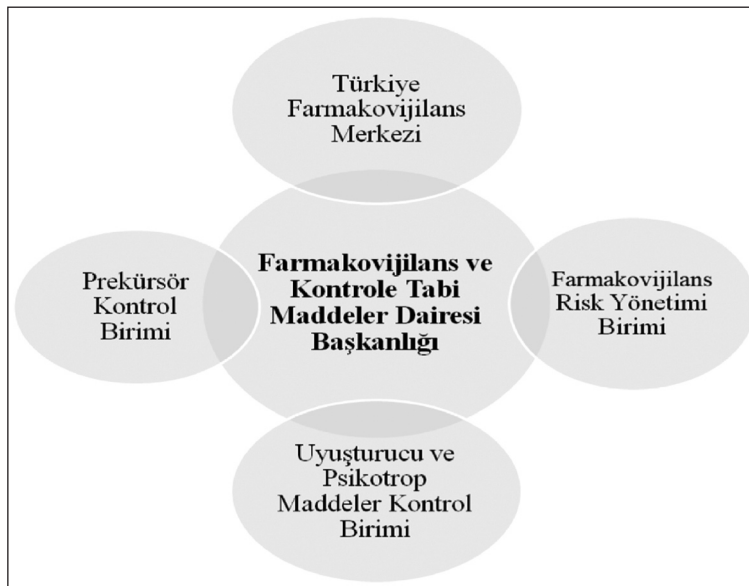
FARMAKOVİJİLAN SİN ÜLKEMİZDEKİ TARİHSEL GELİŞİMİ

Ülkemizde ilaç güvenliğine verilen önem, 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezinin (TADMER) kurulması ile başlamış ve 1987 yılında DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programına üyeliğimiz onaylanmıştır. 2000'li yıllara gelindiğinde, farmakovijilans çalışmalarının önemi daha iyi anlaşılmış ve ülkemizde de bu amaçla çeşitli müdürlükler kurulmuş ve yönetmelikler hazırlanmıştır. 2004 yılında İlaç Güvenliği İzleme ve Değerlendirme Müdürlüğü kurulmuş, 2005 yılında "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve

Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" yayımlanmış ve isim değişikliği ile TADMER, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM) olmuştur.²⁸ 2 Kasım 2011 tarihinde önemli bir gelişme olmuş ve TİTCK kurulmuştur.³⁰ 15 Nisan 2014 tarihinde yürürlüğe giren "İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik" ile TİTCK tarafından AİR'ler ve ilaçların yarar/risk dengesinin sistemli takibi amaçlanmış, kurum tarafından 2014 ve 2019 yılları arasında İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül I-VII, Farmakovijilans Denetim Kılavuzu ve Farmakovijilans Faaliyetlerinde Kişisel Verilerin Korunması Hakkında Kılavuz gibi kılavuzlar yayımlanmıştır.^{9,31}

Farmakovijilans faaliyetleri, TİTCK İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı bünyesindeki Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesinin 2 birimi; TUFAM ve Farmakovijilans Risk Yönetim Birimi tarafından yürütülmektedir. TİTCK'nin teşkilat/organizasyon şeması ile ilgili şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 1).³²

TUFAM, sağlık çalışanlarının ve tüketicilerin şüpheli advers reaksiyon bildirimini yapmalarını sağlamak ve/veya artırmak amacıyla etkinlikler düzenlemekte ve AİR bildirimlerinin değerlendirilmesi ve gözetimini yönetmektedir.^{20,33} Merkez; ek izlemeye tabi ilaçların (tıbbi üründe ters siyah üçgen ▼ logosu bulunur) listesini hazırlama, sağlık mesleği mensubu



ŞEKİL 1: Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Daire Başkanlığı organizasyon şeması.³²

mektuplarını yayımlanma, ilaç güvenlilik başvurularını inceleme, ilaç firmalarından istenen risk yönetim sistemi sonuçlarını izleme ve yarar/risk dengesini değerlendirme görevlerini yürütmektedir.³⁴ Şüpheli AİR bildirimlerini DSÖ'ye ve şüpheli ciddi AİR bildirimlerini 15 gün içerisinde ruhsat sahiplerine ulaştırma da TÜFAM'ın sorumlulukları arasındadır.³³ Risk Yönetimi Departmanı incelendiğinde Risk Yönetimi Danışma Komisyonu, farklı alanlarda uzmanlaşmış 13 hekimden oluşmaktadır. Birimde, sağlık çalışanlarından ve hastalardan gelen tüm ilaç advers olayları kayıt altına alınmakta ve çeşitli sağlık otoritelerinden (FDA, EMA, İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumu, Fransız Ulusal İlaç ve Sağlık Ürünleri Güvenliği Ajansı ve Health Canada vb.) alınan aksiyonlar günde 2 kez kontrol edilerek, güvenlilik sorunları değerlendirilmektedir.²⁸ Ayrıca Risk Yönetimi Departmanı; eczacı adaylarına, sağlık mesleği mensuplarına, ilaç firmalarındaki ürün güvenliğinden sorumlu çalışanlara ve farmakovijilans irtibat noktalarına, ilaç riskleri ve risklerin yönetimi hakkında eğitimler vermektedir.²⁸

ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARININ RAPORLANMASI VE TÜRKİYE FARMAKOVİJILANS MERKEZİNE BİLDİRİMİ

Ruhsatlandırma sonrası dönemde güvenlilik takibi; spontan raporlardan, gözlemsel prospektif kohort ve retrospektif çalışmalardan faydalanılarak yapılmaktadır.¹⁷ Spontan raporlar, kurum veya ruhsat sahibine sağlık çalışanları veya tüketicilerin talep olmadan iletilen, ≥ 1 ilaç kaynaklı ve ≥ 1 AİR'nin açıklandığı bildirimlerdir. Bir AİR'nin raporlanabilir kabul edilebilmesi veya raporlanan AİR'nin [Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu (BOGR)] geçerli sayılabilmesi için raporların "asgari raporlanabilirlik kriterleri"ne sahip olması gerekmektedir. Asgari raporlanabilirlik kriterleri Şekil 2'de gösterilmektedir. Ek olarak, dijital platformlardan alınan bilgiler de asgari raporlanabilirlik kriterlerini sağladığı takdirde spontan rapor olarak kabul edilebilmektedir.³⁵

Bir ilacın advers reaksiyona yol açtığından şüphelenmek, bildirim yapmak için yeterlidir. İlaç veya aşılarda etkisizlik, tüm ciddi ve beklenmeyen AİR'ler, insidansı artan advers reaksiyonlar, gecikmiş tip AİR'ler, yeni ilaçlarla görülen şüpheli advers reaksiyonlar, ilaç-ilaç/gıda etkileşimleri sonucu geli-

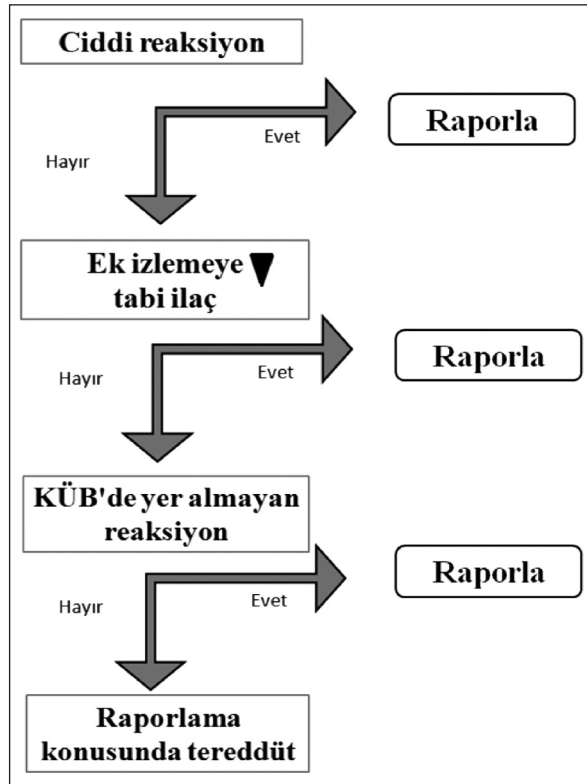


ŞEKİL 2: Asgari raporlanabilirlik kriterleri.³⁵

şen advers reaksiyonlar, bitkisel ürünlerle ilişkili advers reaksiyonlar, ülkemizde ruhsatlı olmayıp kişisel tedavide kullanılan ilaçlarla ve endikasyon dışı kullanılan ilaçlarla ortaya çıkan advers reaksiyonlar, gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı sonucu gelişen problemler, kalitesiz ilaçlar, doz aşımı, yanlış veya etik dışı kullanım ile görülen advers etkiler TÜFAM'a bildirilmelidir.^{16,33}

Advers reaksiyonlar, TÜFAM'a sağlık çalışanları, hastalar ve ruhsat sahibi firmalar tarafından raporlanmaktadır.⁹ TÜFAM, AİR'lerin bildirim için bir algoritma yayımlamıştır. Bu algoritma, Şekil 3'teki gibidir.³³

Sağlık çalışanları, AİR'leri en geç 15 gün içerisinde TÜFAM'a bildirmelidir. Doğrudan bildirimler; "Advers Reaksiyon Bildirim Formu"nun çıktısı alınarak faks veya formun altındaki adrese posta aracılığıyla veya internet üzerinden form indirilerek tufam@titck.gov.tr adresine e-posta yoluyla veya "0800 314 00 08" numaralı ücretsiz sabit hattın ilgili saatler arasında (09.00-18.00) aranmasıyla yapılmaktadır. Dolaylı yoldan yapılan bildirimde ise Farmakovijilans İrtibat Noktası (FİN) ile iletişime geçilmektedir.³³ Yönetmeliğe göre FİN, 50 yataklı hastanelerde AİR bildirim ve farmakovijilans faaliyetlerini teşvik etmekten, çalışanlara eğitim vermekten ve kendilerine ulaşan veya tespit ettikleri AİR'leri TÜFAM'a bildirmekten sorumlu olan doktor, eczacı veya diş hekimidir.³⁶ FİN; AİR'leri TÜFAM'a posta, e-posta ve faks ile gönderebilmektedir.³³



ŞEKİL 3: Türkiye Farmakovijilans Merkezi advers ilaç reaksiyon bildirim algoritması.³³
KÜB: Kısa ürün bilgisi.

Tüketiciler, advers reaksiyon bildirimlerini “İlaç Yan Etki Bildirim” veya “İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu Online Başvuru” bölümünden elektronik bildirim olarak veya form doldurarak TÜFAM’a faks, posta, e-posta yoluyla ulaştırarak ya da ilgili sabit hat numarasını arayarak yapabilmektedir.³³

Ruhsat sahibi veya ilgili firmada çalışan herhangi bir personel de ruhsatlı ilaçların/etkin maddelerin şüpheli/ciddi advers reaksiyonuna neden olduğuna dair bir bilgidan haberdar olursa bu advers reaksiyonları 15 gün içerisinde TÜFAM’a bildirmelidir. Ruhsat sahibi tarafından kuruma bildirilecek olan AİR’ler, ilgili evrakların doğrudan ve elektronik ortamdan gönderilmesi ile yapılmaktadır. Her ikisi de eş zamanlı olarak gönderilmekte ve doğrudan gönderilen evraklar arasında kapak sayfası, TÜFAM advers reaksiyon bildirim formu ve Tıp Bilimleri Örgütleri Uluslararası Konseyi formu bulunmaktadır. Literatürde yer alan şüpheli AİR’ler için ayrı bir başvuru kapak sayfası hazırlanmakta ve diğer başvuruya ek olarak bilgilerin alındığı makalenin tam metni, anlaşılabilir Türkçe özeti ve makalede yer alan her bir

olguya ayrı olgu referans numarası ile BOGR hazırlanarak, ilgili makale ekinde tümü TÜFAM’a sunulmaktadır. Ayrıca makale referansları da “Vancouver stili” denilen standart bir format ile başvuru kapak sayfasında belirtilmektedir.³⁵

TÜFAM ise sağlık çalışanları, tüketiciler ve ruhsat sahiplerinden gelen bireysel olgu güvenlilik raporlarını Vigiflow veri tabanını kullanarak Uppsala İzleme Merkezi veri tabanına bildirmektedir.^{37,38} Kanıtlar, bir problem olduğuna işaret ediyorsa TÜFAM, TİTCK’ye tavsiye kararını göndermektedir. Kurum ise risk durumuna göre kısa ürün bilgilerinde değişiklik, güvenlilik çalışması talebi, ruhsatın askıya alınması, iptali veya ilacın piyasadan geri çekilmesi gibi uygun olan işlemleri başlatmakta ve ruhsat sahibine bildirmektedir.³³

FARMAKOVİJİLAN SİSTEMİNDE ECZACININ YERİ VE ÖNEMİ

Sağlık sistemlerinde akılcı ve güvenli ilaç kullanımını sürdürmek önemlidir. Etkili ve güvenli tedavi, ekip çalışması gerektirir.¹⁰ DSÖ’ye göre ilaçların kalite güvencesi ve etkili kullanımı için eczacılara da görevler düşmektedir.³⁹ İlaç uzmanı olan eczacılar, AİR’leri tespit ederek ve raporlayarak ilaç güvenliğini sağlamada merkezî bir role sahiptir.⁴⁰ Pek çok hasta, son zamanlarda popüler olan bitkisel ürünlere ve gıda takviyelerine yönelmektedir. Bu nedenle DSÖ, bitkisel ürünlerin de farmakovijilans sistemlerinde izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.^{3,10} OTC ilaçların da zarsız olduğuna dair bir inanç vardır, aksine OTC ilaçlar ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Üstelik tüketiciler tarafından yeterli danışmanlık sağlanmadan eczane dışı (marketler, kişisel bakım marketleri, internet mağazaları gibi) erişim kanallarıyla satın alınması sonucu, bu ilaçlarla ilişkili AİR yaygınlığı artabilmektedir.² Bununla birlikte reçetesiz satılan bu ürünlerin temin edilebildiği yerlerden biri de eczanelerdir. Tıbbi bitkiler konusunda kapsamlı eğitim alan sağlık çalışanlarının eczacılar olduğunu düşünürsek, ilaç-bitkisel ürün etkileşimlerinin tespitini yapabilecek olanlar da yine eczacılardır.¹⁰ Örneğin Ylä-Rautio ve ark.nın gözlemsel çalışması, Finlandiya eczane eczacılarının, hastalarda görülen OTC ilaçlara ilişkin sorunlara müdahalede bulduklarını ve önlediklerini göstermiştir.²

Eczacının AİR raporlamasındaki rolü, ülkeden ülkeye değişme eğiliminde olmasına rağmen eczacılar, DSÖ-Uluslararası İlaç İzleme Programına katılan çoğu ülkede rapor vermeye yetkilidir. Ancak bazı ülkeler, eczacıların doğrudan raporlama yapmasına hâlâ izin vermemekte veya bunu kabul etmemektedir. Oysa eczacılık mesleği, AİR'leri erken tespit edebilecek ve farmakoterapinin sonucunu iyileştirebilecek bir iş koludur. Sağlık sektöründe bulunan eczacıların; AİR'lerin tespiti, bildirim ve önlenmesi için farmakovijilans sistemlerinde yer alması gerektiği yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır.^{10,40-42} Bununla birlikte eczacılar için AİR bildirim hakkı verilmiş ülkeler olsa da çoğu eczacı, ilaç tedavisi sorunlarına odaklanmak yerine ilaç dağıtımına odaklanan bir hizmet sunmaktadır.¹⁰ Örneğin van Grootheest ve ark.nın yaptığı bir çalışmaya göre, eczacılar tarafından yapılan AİR raporlama oranları İspanya, Kanada, Hollanda ve Avustralya'da sırasıyla %24,5; %28,4; %29,3 ve %30 olarak bulunmuştur.⁴¹ Türkiye'de ise 2005 ve 2013 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre bu oran (tüm yılların ortalamasına göre) %9,1'dir.³⁷ Ülkemizde Toklu ve Uysal tarafından yapılan bir diğer kesitsel çalışmaya göre eczacıların %89'unun AİR bildirim yapması gerektiğini düşündüğü; ancak bunlardan sadece %7'sinin raporlama yaptığı bulunmuştur.⁴³ Portekiz'de ise 2003 yılında yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında eczacıların, hastanede veya eczanede çalışmalarının AİR'leri bildirme oranlarını etkilediği ve hastanede çalışanların, eczanede çalışanlara göre AİR bildirme oranlarının 20 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bunun sebebi olarak hastane eczacılarının, eczane eczacılarına göre daha fazla bilgi ve farkındalık sahibi olması, doktorlarla iletişim hâlinde olması ve hastaların tıbbi kayıtlarına erişebilmesi olduğu düşünülmüştür.⁴² Tüm bu verilere göre eczacılar tarafından yapılan AİR bildirimleri, beklenenin altında kalmaktadır; ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde AİR'lerin eksik raporlandığı unutulmamalıdır.⁷ Eczacıların AİR raporlamasına yönelik bilgi ve görüşlerini değerlendiren araştırmalar incelendiğinde, Kopciuch ve ark.nın çalışması, Polonyalı eczacıların farmakovijilans ve AİR bildirim hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıklarını göstermiştir.¹¹ Reumerman ve ark.nın derlemesinde, eczacılık da dâhil olmak üzere sağlık

alanında eğitim alan çoğu öğrencinin AİR bildirim için temel bilgi ve beceri eksikliği olduğu sonucuna varılmıştır.¹² Suyagh ve ark.nın kesitsel çalışmasında da eczacıların farmakovijilans ve AİR bildirim konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.⁶ Konu ile ilgili diğer çalışmalar Tablo 1'de detaylı bir şekilde ele alınmıştır.^{40,44-46}

Klinik çalışmalar, randomize kontrollü araştırmalar olarak yürütülmektedir. Burada çalışma süresi yeterince uzun değildir, çoğu kez yaşlılar, gebeler, çocuklar, hassas ve multimorbid hastalar hariç tutulmaktadır ve kısa ürün bilgilerinde yer alan AİR'ler, kontrollü koşullarda ve seçili hastalardaki araştırmalar sonucu belirlenmektedir.^{47,13} Bu nedenle ilaçların piyasaya sürüldükten sonra gerçek yaşam koşullarında da izlenmeleri gerekir.⁴⁸ Örneğin Fornasier ve ark. tarafından yürütülen, klinik eczacıların aktif olarak katıldığı antikanser tedavisinde kullanılan ve satışa sunulmuş hedefli ilaçlarla ilgili çalışmada, lenalidomid ve sorafenib için hiperglisemi ve bevacizumab için hipomagnezemi gibi bilinmeyen AİR'ler tespit edilmiştir.¹³ Bu tarz veriler önemlidir; çünkü ilaçların birey ve nüfus düzeyinde güvenlilik oranının iyileştirilmesini kolaylaştırabilirler.⁴⁹

Ek izlemeye tabi ilaç sayısının ve reçetelenmelerinin artması da hastaları, AİR'ler hakkında bilgilendirme ve önleme konusunda eczacılara sorumluluk yüklemektedir.⁵⁰ Örneğin ek izlemeye tabi olan valproat reçete edilmiş kadınlar, hasta kartı aracılığıyla gebelikten korunmaları gerektiği konusunda uyarılmaktadır; ancak bu kart içeriğinde doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgi verilmemektedir.⁵¹ Eczacılar, bu noktada devreye girmeli ve doktor tarafından hastalara doğum kontrol yöntemleri anlatılmış olsa da eczacılar tarafından hatırlatma yapılmalı ve uygun yönteminin seçilmesi için yardımcı olunmalıdır. Böylece hastaların tedaviye uyuncu artabilir ve doğum anomalilerinin önüne geçilebilir.

Sonuç olarak DSÖ'ye göre gelişmiş bir ulusal farmakovijilans sisteminde bir milyon kişi için 200 rapor verilmelidir.⁴⁸ Ancak Vigiflow veri tabanına ulaşan Türkiye kaynaklı AİR bildirim bir milyon kişi için maalesef 98 rapordur.²⁰ Oysaki eczacılar, beklenmeyen AİR'leri ve toksisite olaylarını yorumlaya-

TABLO 1: Eczacıların AIR raporlamasına yönelik bilgi, davranış ve görüşlerini değerlendiren çeşitli çalışmalar.^{10,44-46}

Referans	Yöntemler	Sonuçlar	
		Bilgi/davranış	Görüş
Mahmoud ve ark., 2014	Kesitisel 147 eczane eczacısı Anket	Ulusal AIR raporlama bilgisi (+) %22,1 Online raporlama sistem bilgisi (-) %80 AIR ile karşılaşıp raporlamama ve doktora yönlendirme (+) %87,5	Raporlama yönteminden habersiz olmak AIR raporlamasının hekimin sorumluluğunda olduğunu düşünmek Karşılaşılan AIR'leri önemsiz ve bitirilmesini gereksiz görmek
Khan, 2013	Kesitisel 50 eczane eczacısı Anket	Doğru AIR tanımı (+) %92 Ulusal AIR raporlama sistem bilgisi (-) %90	AIR tartışmak için profesyonel ortamı bulamamak AIR formuna sahip olmamak Raporlama formunu karmaşık ve çok zaman alıcı bulmak
Elkalmi ve ark., 2014	Kesitisel 116 eczane eczacısı Anket	Doğru farmakovijilans tanımı (+) %11,6 Farmakovijilans sistem bilgisi (-) %75 Online raporlama sistem bilgisi (-) %68,3	AIR'nin nasıl ve nereye rapor edileceğini bilmemek AIR formuna sahip olmamak Ciddi AIR'lerin önceden tespit edildiğini düşünmek
Al-hazmi ve Naylor, 2013	Kesitisel 170 eczane eczacısı Yüz yüze görüşme	Ulusal AIR raporlama sistem bilgisi (+) %18 Ulusal farmakovijilans merkezi bilgisi (-) %56	AIR formuna sahip olmamak AIR bildirimine önem vermemek AIR'lerin bilindiğini düşünmek AIR'nin nasıl rapor edileceğini bilmemek AIR raporlamada sorumlu olmak (+) %38,8 AIR bildirimini zorunlu olması (+) %94,1
Qassim ve ark., 2014	Kesitisel 223 eczane eczacısı Anket	Anket derecelendirmesine göre iyi bilgi puanı (+) %4,9 Ulusal AIR raporlama program bilgisi (-) %44 En az bir kez AIR raporlama (+) %3,6	AIR'leri raporlama konusunda görüş (+) %93,7
Jose ve ark., 2014	Kesitisel 107 eczane eczacısı Anket		Ulusal farmakovijilans program bilgisi (+) %88,8 AIR raporlamasını mesleki sorumluluk kabul etmek (+) %90,6 AIR bildirimini gereksiz iş yükünü artıracacağı görüşü (+) %11,2 Yeni bir ilaca karşı advers reaksiyon bildirimini konusunda görüş (+) %20,5 AIR'lerden kaçınmak için yapılması gerekenler konusunda hastaları bilgilendirmek (+) %86,9
Duarte ve ark., 2015	Karma 154 eczane eczacısı Anket ve nitel görüşme	Yeni AIR tanımı bilgisi (+) %25 Bir kez AIR raporlama (+) %38,3	ilaç ve reaksiyonlar arasındaki nedensel ilişkiyi öğrenmek Yeterli zaman yokluğu AIR'lerin bilindiğini düşünmek AIR bildirimini kolaylaştırarak en önemli müdahalenin eğitim olduğu fikri (+) AIR bildirimini önemi (+) %66,9
Yu ve ark., 2016	Kesitisel 1.001 eczane eczacısı Anket	Ulusal farmakovijilans sistem bilgisi (+) %77 AIR ile karşılaşma (+) %87,1 AIR raporlama (+) %29,4	ilaç ve reaksiyonlar arasındaki nedensel ilişkiyi öğrenmek AIR'nin ciddi olmadığını düşünmek AIR'lerin bilindiğini düşünmek AIR'leri raporlamaya görevini kabul etmek (+) %95,5

devamı →

TABLO 1: Eczacıların AIR raporlamasına yönelik bilgi, davranış ve görüşlerini değerlendiren çeşitli çalışmalar (devamı).^{40,44-46}

Referans	Yöntemler	Bilgi/davranış	Sonuçlar	Görüş
Rabba ve Mohammad, 2015	Kesitsel 53 eczane eczacısı Anket	Ulusal farmakovijilans sistem bilgisi (+) %25 AIR bildirilmesi gereken yer bilgisi (-) %74		AIR formuna sahip olmamak ilaç ve reaksiyon arasında nedensellik kuramamak Gizlilik ilkesi AIR raporlamasını mesleki sorumluluk kabul etmek (+) %85 Farmakovijilansın önemi (+) %95
Hadi ve ark., 2013	Kesitsel 163 hastane eczacısı Anket	Doğru AIR tanımı (+) %95 Doğru farmakovijilans tanımı (+) %79,1 AIR formuna nasil ulaşılacağı bilgisi (+) %97,5 AIR bildirilmesi gereken yer bilgisi (+) %95		Hastalardan yeterli bilgi alamamak AIR'lerin bilindiğini düşünmek Minimum geri bildirim almak AIR bildirimi yapamayacak kadar meşgul olmak AIR raporlamasını mesleki sorumluluk kabul etmek (+) %100
Liu ve ark., 2015	Vaka-kontrol 558 hastane eczacısı Anket	AIR bildiren eczacılar > AIR bildirmeyenler eczacılar Telefon ve e-posta ile AIR bildirimi > (+) %50		Daha kolay raporlama sisteminin AIR bildirimi artırabileceği görüşü (+) > (-) AIR raporlamasını mesleki sorumluluk kabul etmek (+) > (-) AIR bildirimi ekleyecek 3 neden: Reaksiyon ciddiye Beklenen ilaç reaksiyonu AIR raporlamasına ilişkin zorunlu düzenlemenin olmaması
Obara ve ark., 2015	Kesitsel 1.795 hastane eczacısı Anket	Ulusal AIR raporlama sistemini anlamak (-) %77		AIR'lerin bilindiğini düşünmek ilaç ve reaksiyonlar arasındaki nedensele ilişkiden emin olmamak AIR'yi bilmemek AIR'nin nasil rapor edileceğini bilmemek
Dokumacı, 2016	Kesitsel 190 eczacı Yüz yüze anket	Doğru farmakovijilans tanımı (+) %20 AIR ile karşılaşma (+) %55,8 AIR raporlama (+) %8,4		Karşılaşan AIR'lerin bildirilmesini gereksiz görmek Yeterli zaman yokluğu Konu hakkında bilgi yetersizliği
Aşkın, 2012	Tanımlıyıcı 78 eczane eczacısı Yüz yüze anket	AIR formuna nereden ulaşılacağı bilgisi (+) %41 Doğru farmakovijilans tanımı (+) %33,3 Doğru advers etki tanımı (+) %48,7 1 yıl içinde AIR raporlama (+) %21,8		AIR'nin nasil rapor edileceğini bilmemek Yeterli zaman yokluğu AIR'lerin bilindiğini düşünmek
Emerce, 2019	Kesitsel 1.035 eczacı aday Anket	Ulusal farmakovijilans merkezi bilgisi (+) %75,8 Farmakovijilans termi ile karşılaşma (+) %86,5 Doğru farmakovijilans tanımı (+) %79,6 Doğru AIR tanımı (+) %90 Doğru ek izlemeye tabi ilaç logosu (+) %23,7 AIR formuna nasil ulaşılacağı bilgisi (+) %42,2		Farmakovijilansın eczacılık eğitiminde ayrıntılı olarak işlenmesi AIR raporlamasını mesleki sorumluluk kabul etmek (+) >> (-) Gelecekte AIR raporlama isteği (+) >> (-) Eczanın AIR raporlaması ilaç güvenliğine katkı sağladığını düşünmek (+) >> (-) ilaç ve reaksiyonlar arasındaki nedensele ilişkiden emin olmamak (+) %48,9 Yeterli zaman yokluğu (+) %43,6

(+) (-): Evet/Hayır; AIR: Advers ilaç reaksiyonu.

çak potansiyel bilgiye sahiptir.⁴⁸ Hastaların en kolay ulaşılabilir sağlık uzmanı olarak gördüğü eczacılar tarafından yapılacak bildirim sayısının artması demek, farmakovijilans sistemlerinin verimliliğini arttırmak demektir.⁴⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaçların sayısı ve kullanım oranları arttıkça, farmakovijilans biliminin kapsamı da artmaktadır. Özellikle çoklu ilaç kullanımı, etkileşimler, geleneksel ve bitkisel ilaçların artan kullanımı, internette yasa dışı ilaç satışı, suistimal edilen ilaçların artması, standartların altında üretilen ilaçlar, ilaç hataları ve rasyonel olmayan ilaç kullanımı sonucu artan advers olay/reaksiyonlar için daha geniş güvenlilik önlemlerinin alınması ve mevcut farmakovijilans sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Raporlama yapabilecek sağlık mensubu kategorilerinin genişletilmesi umut vericidir. Bu noktada vatandaşların her türlü sorunları için sıklıkla eczacılara danıştığını düşünürsek, eczacıların farmakovijilans sisteminde yer alan rolü önem kazanmaktadır. Literatür taraması sonucu, ülkemizde eczacıların farmakovijilans ve AİR bildirim konusunda raporlama sayıları ile bilgi ve görüşlerini inceleyen sınırlı sayıda araştırma yapılmış olup, eczacıların AİR raporlama bilgilerinin ve bildirim sayılarının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca sonuçlar, yurt dışında yapılan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Bu nedenle konu hakkında yapılması gereken faaliyetlere yönelik aşağıdaki öneriler hedeflenebilir:

- Eczacılara farmakovijilans ve AİR raporlaması ile ilgili mesleki gelişimi destekleyen eğitimler vermek,
- Eczacılara AİR ve ilaç etkileşimleri hakkında dijital ve yazılı olarak hatırlatmalar yapmak,
- Eczanelerde verilen sağlık hizmetinde kişiselleştirilmiş hasta bakımı yaklaşımını uygulamak,
- Hastalara, eczanelerde advers reaksiyonların ne olduğu ve bildirimının önemi hakkında bilgi vermek,

- Başlangıç olarak akıllı telefonlarda farmakovijilans ile ilgili hem eczacıların hem de kronik hastalıklara sahip veya izlemeye tabi ilaç alan hastaların kolayca kullanabileceği bir uygulamayı kullanıma sunmak ve verilerin doğruluğunu artırmak için hasta ve eczacı geri dönüşlerini karşılaştırmak,

- Eczacıların, farmakovijilans sistemlerine aktif katılımını desteklemek,

- Birçok hasta birinci basamak olarak eczanelere gitmeyi tercih ettiğinden ilaçlarla ilgili sorunları, reçete tekrarı öncesi belirlemede eczacı-hasta ilişkisinden faydalanmak için raporlu ilaç reçete tekrarlarını eczacılara devretmek,

- Eczacılara, AİR raporlaması için teşvik sağlamak,

- Farmakovijilans sisteminin tüm hiyerarşik düzeyleri ile eczacılar arasında iş birliği sağlamak.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Tasarım:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Denetleme/Danışmanlık:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Analiz ve/veya Yorum:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Kaynak Taraması:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Makalenin Yazımı:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Eleştirel İnceleme:** Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Malzemeler: Özge Cemiloğlu Ülker; Büşra Esen.

KAYNAKLAR

- Toklu HZ, Ayanoğlu Dülger G. Akılcı ilaç kullanımı ve eczacının rolü [Rational drug use and the role of the pharmacist]. *Marmara Pharm J*. 2011;15(3):89-93. [Crossref]
- Ylä-Rautio H, Siissalo S, Leikola S. Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):786-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim M, Woo Y, Han CH. Current status of the spontaneous reporting and classification/coding system for herbal and traditional medicine in pharmacovigilance. *Integr Med Res*. 2021;10(1):100467. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Holloway K, Van Dijk L. *The World Medicines Situation 2011. Rational Use of Medicines*. 3rd ed. Geneva: WHO; 2011. [Link]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, Ek 1-Tanımlar. 2014. Erişim tarihi: 22.12.2020. Erişim linki: [Link]
- Suyagh M, Farah D, Abu Farha R. Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Saudi Pharm J*. 2015;23(2):147-53. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Adenuga BA, Kibuule D, Bamitale KDS, Rennie TW. Effective integration of pharmacovigilance systems at public health facilities in resource-limited settings: A qualitative study. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(8):1111-6. [Crossref] [PubMed]
- Hughes ML, Weiss M. Adverse drug reaction reporting by community pharmacists-The barriers and facilitators. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1552-9. [Crossref] [PubMed]
- Resmî Gazete (11.4.2014, Sayı: 28973) sayılı İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik; 2014. Erişim tarihi: 22.12.2020. Erişim linki: [Link]
- Toklu HZ, Mensah E. Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems? *Online J Public Health Inform*. 2016;8(2):e193. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kopciuch D, Zaprutko T, Paczkowska A, Ratajczak P, Zielińska-Tomczak Ł, Kus K, et al. Safety of medicines-Pharmacists' knowledge, practice, and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(12):1543-51. [Crossref] [PubMed]
- Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1235-48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fornasier G, Taborelli M, Francescon S, Polessel J, Aliberti M, De Paoli P, et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):795-802. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):744-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Kaya D, Sürmelioğlu N, Karataş Y. Farmakovijilansın dünü, bugünü ve yarını [Past, present and future of pharmacovigilance]. *Archives Medical Review Journal*. 2016;25(1):129-39. [Crossref]
- Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S73-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1752-9. [Crossref] [PubMed]
- Sonawane KB, Cheng N, Hansen RA. Serious adverse drug events reported to the FDA: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System 2006-2014 Database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):682-90. [Crossref] [PubMed]
- Khan Z, Karataş Y, Rahman H. Adverse drug reactions reporting in Turkey and barriers: an urgent need for pharmacovigilance education. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:204209862 092 2483. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kocadal K, Saygi S, Alkas FB, Sardas S. Drug-associated cardiovascular risks: A retrospective evaluation of withdrawn drugs. *North Clin Istanbul*. 2018;6(2):196-202. [PubMed] [PMC]
- Buharalıoğlu CK, Aygül Ö. Eczacılar ve Sağlık Çalışanları için Farmakovijilansın Önemi. İlaçlar Piyasaya Çıktıktan Sonra Neden İzlenmelidir? Yayın No: 2. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.; 2007. p.15-6.
- Tan Y, Hu Y, Liu X, Yin Z, Chen XW, Liu M. Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation. *Methods*. 2016;110:14-25. [Crossref] [PubMed]
- Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(5):481-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pitrou I, Boutron I, Ahmad N, Ravaud P. Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169(19):1756-61. [Crossref] [PubMed]
- Komorowski AS, MacKay HJ, Pezo RC. Quality of adverse event reporting in phase III randomized controlled trials of breast and colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Med*. 2020;9(14):5035-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Sardas S. Editorial [Pharmacogenovigilance-an idea whose time has come]. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Formerly Current Pharmacogenomics)*. 2010;8(1):1-3. [Crossref]
- Aydinkarahaliloğlu ND, Aykac E, Kasap Y, Durmus N, Babacanoglu C, Basgut CE, et al. Pharmaceutical risk management in Turkey: the first national overview. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;67(3):344-50. [Crossref] [PubMed]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Internet]. Copyright © Titck - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Erişim tarihi: 22.12.2020]. İlaç Geri Çekme. Erişim linki: [Link]
- Resmî Gazete (2.11.2011, Sayı: 28103). Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname; 2011. Erişim tarihi: 22.12.2020. Erişim linki: [Link]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Internet]. Copyright © Titck - Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [Erişim tarihi: 22.12.2020]. Duyurular. Erişim linki: [Link]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 2019 Yılı İdare Faaliyet Raporu, Şubat 2020. Erişim tarihi: 18.11.2020. Erişim linki: [Link]
- Ergün Y. Farmakovijilans: Türk Mevzuatı açısından bir değerlendirme [Pharmacovigilance: An evaluation with regard to Turkish Regulations]. *KSU Medical Journal*. 2019;14(3):155-61. [Crossref]
- De Meestere D, Saevels J. Belgian community pharmacists' pharmacovigilance perspective and practice. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(12):1446-52. [Crossref] [PubMed]
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu, Modül I-Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi. 2014. Erişim tarihi: 22.12.2020. Erişim linki: [Link]
- Güner MD, Ekmekçi PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Assess*. 2019;8(1):13-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]

37. 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(1):33-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
38. Gülmez SE. Pharmacovigilance in Turkey. In: Andrews EB, Moore N, eds. *Mann's Pharmacovigilance*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. p.225-7. [Crossref]
39. Arora TK, Sachdeva MK, Kumari G. A review of pharmacovigilance and rational use of drugs. *International Journal of Advances in Science, Engineering and Technology*. 2017;5(2):14-7. [Link]
40. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal ME, Cheema E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6:91-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(7):457-64. [Crossref] [PubMed]
42. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40. [Crossref] [PubMed]
43. 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(5):556-62. [Crossref] [PubMed]
44. Dokumacı AD. Kahramanmaraş ilinde çalışan eczacıların farmakovijilans konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Adana: T.C. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD; 2016. Erişim tarihi: 09.03.2021. Erişim linki: [Link]
45. Aşkın GC. İstanbul'un belirli ilçelerindeki eczane eczacılarının ilaç güvenliğindeki yeni yapılanma hakkındaki bilgileri ve farmakovijilansa olan yaklaşımlarının değerlendirilmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji ABD; 2012. Erişim tarihi: 9.3.2021. Erişim linki: [Link]
46. Emerce E. Seçilmiş üç eczacılık fakültesinin 3. 4. ve 5. sınıf öğrencilerinin farmakovijilans konusundaki farkındalık durumu bilgi ve görüşlerinin incelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Ankara: T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Epidemiyoloji Programı; 2019. Erişim tarihi: 9.3.2021. Erişim linki: [Link]
47. Nishtala PS, Narayan SW. Application of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance studies. In: Babar ZUD, ed. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*. 1st ed. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier; 2019. p.445-50.
48. Lučić MM, Milošević NP, Martić NB, Paut Kusturica MM, Jovančević VM, Ubavić MB, et al. The role of a pharmacist in pharmacovigilance system. *Hospital Pharmacology*. 2018;5(3): 715-27. [Crossref]
49. Akici A, Oktay S. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf*. 2007; 2(1):65-9. [Crossref] [PubMed]
50. Andrade PHS, de Almeida ACB, Dos Santos AKS, Lobo IMF, da Silva FA, da Silva WB. Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil: limitations of the hospital pharmacist. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620933748. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Hasta Kılavuzu: Valproat doğum kontrolü ve gebelik: Bilmeniz gerekenler. Erişim tarihi: 18.11.2020. Erişim linki: [Link]