



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BURDUR, DENİZLİ ve MUĞLA İLLERİNDE VETERİNER
İLAÇLAR İÇİN FARMAKOVİJİLANS TARAMASI**

Enver Celalettin EPBAYGÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Doç. Dr. Hidayet TUTUN**

BURDUR-2022

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BURDUR, DENİZLİ VE MUĞLA İLLERİNDE VETERİNER
İLAÇLAR İÇİN FARMAKOVİJİLANSTARAMASI**

Enver Celalettin EPBAYGÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Hidayet TUTUN

BURDUR-2022

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Enver Celalettin EPBAYGÜN tarafından Doç. Dr. Hidayet TUTUN yönetiminde hazırlanan “Burdur, Denizli ve Muğla İllerinde Veteriner İlaçlar İçin Farmakovijilans Taraması” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 27/01/2022

(imza)

Prof. Dr. Asım KART

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Başkan

(imza)

Prof. Dr. Sinan İNCE

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri

(imza)

Doç. Dr. Hidayet TUTUN

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

(imza)

Prof. Dr. Doğa TEMİZSOYLU

Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma konusunu belirlemede, çalışmaların yürütülmesinde ve yüksek lisans eğitimimin süresince, yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Hidayet TUTUN'a ve Anabilim Dalı'nın kıymetli hocaları Prof. Dr. Asım KART, Prof. Dr. Firdevs MOR SAVAŞ, Prof. Dr. Fatma KOCASARI ve Dr. Öğr. Üyesi Murat BAYEZİT'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez hazırlama sürecinde desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Bekir ÇETİNTAV hocama teşekkürlerimi sunarım.



ETİK BEYAN

Burdur, Denizli ve Muğla İllerinde Veteriner İlaçlar İçin Farmakovijilans Taraması başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Hidayet TUTUN danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Enver Celalettin EPBAYGÜN

Tarih:

İmza:



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	.iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	.vii
TABLolar	.viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Farmakovijilans Nedir?	3
2.2. Farmakovijilansın Kapsamı	4
2.3. Farmakovijilansın Tarihçesi	5
2.4. Farmakovijilansın Amacı	6
2.5. Farmakovijilansın Önemi	8
2.6. Ters İlaç Reaksiyonları	9
2.7. İlaç Yönetmeliğinde Farmakovijilansın Rolü	12
2.8. Farmakovijilansta Kullanılan Yöntemler	13
2.8.1. Spontane Raporlar	13
2.8.2. İlaç Riskini Değerlendirmek İçin Yetersiz Klinik Çalışma Verileri	14
2.8.3. Veritabanı Çalışmaları	16
2.9. Gelecekteki Yönlendirmeler	17
2.10. Türkiye’de ve Avrupa Birliği’nde Veteriner Farmakovijilans ve Yasal Uygulamalar	17
2.11. Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (Structural Expert Judgement-SEJ)	21
2.11.1. Excalibur prosedürü	22
2.11.2. Belirsizliğin modellenmesi/ölçülmesi için uzmanlara yöneltilen sorular	23
2.11.3. Cevapların değerlendirilmesi	25
2.11.4. Performansa dayalı ağırlıklar ve karar vericinin oluşturulması	28
2.12. Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (SEJ)’in etkili TİR bildirim yöntemi belirlenmesi için uygulanması	29
3. MATERYAL ve METOT	31
3.1. Çalışmanın Evreni	31
3.2. Uygulanan Anketin Geliştirilmesi	31

3.3. Veri Toplama İşlemi ve Analizi	31
4. BULGULAR	33
4.1. TİR geri bildirimleri için açımlayıcı veri analizi	33
4.2. Farmakovijilans farkındalığı anketi için açımlayıcı veri analizi	39
4.3. TİR bildirimi için en uygun yöntemlerin belirlenmesi için SEJ prosedürü bulguları	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	57
KAYNAKLAR	58



ŞEKİLLER

Şekil 4.1.	TİR bildirimlerinin hayvan türlerine göre dağılımları	34
Şekil 4.2.	TİR bildirim yapılan vakalarda koyulan tanıların dağılımı	35
Şekil 4.3.	TİR oluşturan ilaç gruplarının dağılımı	36
Şekil 4.4.	Daha önce TİR bildiriminde bulunan hekimlerin oranı	39
Şekil 4.5.	Hekimlerin bir yıl içerisinde yaptıkları TİR bildirim sayıları	40
Şekil 4.6.	Veteriner hekimlere farklı Farmakovijilans bilgilendirme (farkındalık) yöntemleri uygulandığında TİR bildiriminin nasıl değişeceği ile ilgili sorular sorular ve cevapları.	42
Şekil 4.7.	Kalibrasyon skorları ve SEJ prosedüründeki ağırlıkları	44
Şekil 4.8.	Yapılandırılmış uzman kararı/tahmini sonuçları	45

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Nedenine göre TİR tipleri ve özellikleri	11
Tablo 2.2.	İmmunolojik TİR tipleri, kaynağı ve örnekleri	11
Tablo 2.3.	Türkiye’deki büyükbaş hayvan sayısı ne kadardır?	24
Tablo 4.1.	Hekimlerin çalışma süreleri	33
Tablo 4.2.	Hekimlerin mezun oldukları üniversiteler	34
Tablo 4.3.	İlaçlarda rastlanılan ters ilaç reaksiyonları	38
Tablo 4.4.	Veteriner hekimlerin ortalama TİR bildirimleri	39



SİMGELER ve KISALTMALAR

TİR	Ters İlaç Reaksiyonları
AK	Avrupa Komisyonu
CVMP	Veterinerlik Kullanımına Yönelik Tıbbi Ürünler Komitesi
TADMER	Türkiye Advers İlaç Reaksiyon İzleme ve Değerlendirme Merkezi
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
IgE	İmmunglobulin E
SRS	Spontan raporlama sistemleri
GPRD	Genel Uygulama Araştırma Veritabanı
AK	Avrupa Komisyonu
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
AB	Avrupa Birliği
PİS	Pazarlama İzin Sahibi
SEJ	Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü
Cdf	Kümülatif dağılım fonksiyonunu
pdf	Olasılık yoğunluk fonksiyonunu
DM	Karar Verici
İTS	İlaç Takip Sistemi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ATS	Aşı takip sistemi
BRD	Sığır solunum yolu hastalıkları
IKAS	İlaç kalıntı arınma süresi

ÖZET

Burdur, Denizli ve Muğla İllerinde Veteriner İlaçlar İçin Farmakovijilans Taraması

“İlaç güvenliği” olarak da bilinen farmakovijilans, olumsuz etkilerin tespiti, değerlendirilmesi ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyettir. Bu çalışma kapsamında, Burdur, Denizli ve Muğla’da veteriner ilaçlar için farmakovijilans taraması yapıldı. Ayrıca, bu bölgede çalışan veteriner hekimlerin farmakovijilans farkındalıklarının, farmakovijilans öneminin veteriner hekimler tarafından anlaşılmasında uygulanabilecek olası yöntemlerin ve TİR raporlamayı kolaylaştıracak yöntemlerin belirlenmesi üzerine araştırma yapıldı. Çalışma evreni Burdur-Muğla-Denizli illerinde büyükbaş ve küçükbaş üzerine sahada çalışan veteriner hekimlerdir. Örneklemdeki veteriner hekimlerle (n=103) yüz yüze görüşme yoluyla anket sorularına cevap aranması şeklinde gerçekleştirildi. Doldurulacak olan anket formu 2 ana bölümden oluşacak şekilde hazırlandı. Birinci ana bölümde klasik farmakovijilans formu ve klasik araştırma soruları bulunmaktadır. İkinci ana bölümde ise Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (Structural Expert Judgement-SEJ) yönteminde kullanılan kalibrasyon soruları ve uzmanlık araştırma soruları bulunmaktadır. SEJ’in alt yöntemlerinden “Cooke’un klasik modeli” kullanıldı. TİR bildirimlerinin %92,23’i sığır (n=95), %4,85’si koyun (n=5) (sakız, merinos) ve %2,91’i köpektir (n=3). TİR bildirimi yapılan ilaç gruplarının başında antibakteriyel ürünler (n=53, %51,46) gelmiştir. Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en fazla TİR oluşturan grup beta-laktam antibiyotiklerdir (n=33). Vitamin-mineral-aminoasit içeren ürünlerde TİR bildirimi (n=36) antibiyotiklerin ardından en yüksek seviyede gerçekleşti. Aspirin ve benzeri ürünlerde sadece 4 TİR bildirimi oldu. Diğer ürünlerde TİR bildirimi 10’dur. Antiparaziter ürünlerde herhangi bir TİR bildirimi yapılmadı. Bütün ilaç gruplarından kaynaklı TİR bildiriminde en çok hafif, orta ve şiddetli anafilaksi (n=101) gözlenmiştir. Hekimlerin %66,99 gibi çok büyük bir kısmının daha önce hiç TİR bildiriminde bulunmadığı tespit edildi. TİR bildiriminin artmasında en etkili yöntemlerin sırasıyla TİR bildirim başına veteriner hekimlere “prim” verilmesi (%88,0), telefon uygulaması (%81,5), ilaç takip sistemi (ITS) bilgi ekranı (%74,1) ve prospektüs/ambalaj bilgilendirmesi (%68,5) olacağı tespit edildi. TİR bildiriminin artırılması konusunda en öne çıkan yöntemler, önerdiğimiz Barkod uygulaması (medyan beklenti %13,91, aralık 2,53 ila 56,72), telefon uygulaması (medyan beklenti %11,63, aralık -3,79 ila 63,48) ve ITS uygulaması (medyan beklenti %7,89, aralık -6,37 ila 32,93) olduğu tespit edildi. Ülkemizde veteriner TİR bildirimi oldukça az sayıdadır ve bildirim sistemi büyük ölçüde geliştirilmelidir. TİR bildirimini arttırmak için farmakovijilansın önemini ve değerini veteriner farmakovijilanstaki görev alan taraflara ve veteriner hekimlere anlatılmalı ve TİR bildirimini kolaylaştıracak politikalar geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Burdur, Denizli, Farmakovijilans, Muğla, Ters İlaç Reaksiyonu, Veteriner

ABSTRACT

Pharmacovigilance Screening for Veterinary Drugs in Burdur, Denizli and Muğla Provinces

Pharmacovigilance, also known as "drug safety", is the science and activity concerned with the detection, assessment and prevention of Adverse Drug Reaction (ADR). Within the scope of this study, pharmacovigilance screening for veterinary drugs was conducted in Burdur, Denizli and Muğla. In addition, research was conducted to determine the pharmacovigilance awareness of the veterinarians, the possible methods that can be applied to the veterinarians to understand the importance of pharmacovigilance, and the methods that will facilitate the reporting of ADR. The study population is the veterinarians working in the field on cattle and sheep in the provinces of Burdur-Muğla-Denizli. It was carried out in the form of seeking answers to the questionnaire questions through face-to-face interviews with the veterinarians in the sample (n=103). The questionnaire to be filled in was prepared in a way to consist of 2 main parts. In the first main part, there are classical pharmacovigilance form and classical research questions. In the second main part, there are calibration questions and expertise research questions used in the Structured Expert Judgment (SEJ) method. One of SEJ's sub-methods, "Cooke's classical model" was used. 92.23% of ADR notifications are cattle (n=95), 4.85% are sheep (n=5) and 2.91% are dogs (n=3). Antibacterial products (n=53, 51.46%) were the leading drug groups that cause ADR. Among the antibacterial drugs, beta-lactam antibiotics are the group that causes the most ADR (n=33). ADR reporting (n=36) in products containing vitamin-mineral-amino acid was the highest after antibiotics. There were only 4 ADR notifications for Nonsteroidal antiinflammatory drugs. For other products, the ADR notification is 10. No ADR notification was made for antiparasitic products. Mild, moderate and severe anaphylaxis (n=101) was observed most frequently in the ADR report originating from all drug groups. It was determined that the majority of veterinarians, 66.99%, had never reported ADR before. The most effective methods in increasing ADR notifications are respectively giving "premium" to veterinarians per ADR notification (88.0%), mobile phone application (81.5%), drug tracking system (ITS) information screen (74.1%) and prospectus/packaging. The most prominent methods for increasing ADR notification are the Barcode application we recommend (median expectation 13.91%, range 2.53 to 56.72), mobile phone application (median expectation 11.63%, range of -3.79 to 63.48) and ITS application (median expectation 7.89%, range -6.37 to 32.93). There are very few veterinary ADR notifications in our country and the notification system should be greatly improved. In order to increase ADR notification, the importance and value of pharmacovigilance should be explained to veterinarians and the parties involved in veterinary pharmacovigilance, and policies should be developed to facilitate ADR notification.

Keywords: Burdur, Denizli, Muğla, Pharmacovigilance, Adverse Drug Reaction, Veterinary Medicine

1. GİRİŞ

Farmakovijilans, ilaç endüstrisinde nispeten yeni bir disiplindir. Son 20 yılda hızlı bir şekilde büyüyen farmakovijilans, şimdi araştırma ve geliştirme kuruluşundaki diğer birçok disipline dokunmaktadır. Büyümesiyle birlikte tıp ve veterinerlik camiasında farmakovijilans'ın oynadığı roller hakkında artan bir farkındalık ve ilgi oluşmuştur. Bunun yanı sıra yüzyıllarca meydana gelen trajik birçok olay günümüz ilaç geliştirme yapılarının ve süreçlerinin şekillenmesinde kritik bir rol oynamıştır (Beninger, 2018). Yıllar içinde, 1961'deki talidomid felaketinden bu yana farmakovijilansın önemi artmış, tıbbi uygulamaya yakından entegre olmuş ve halk sağlığının önemli bir parçası haline gelmiştir. Farmakovijilans, bilimsel ilkelere dayalıdır ve her ilacın ortaya çıkmasıyla, hastalara sağlayabileceği yararlar veya riskler göz önünde bulundurularak sürekli güncellenir (Villegas ve ark., 2018). İlaç sektöründeki ticaretin artmasıyla birlikte farmakolojik ürünlerde güvenlik ve kalitenin kontrol edilmesi önemli hale gelmiştir (Jianzhong ve ark., 2004). Farmakoloji alanında ilaçlarda güvenilirliği sağlamak ve kalitenin kontrolü amacıyla hizmet veren iki önemli sistemden birisi farmakovijilans diğeri ise farmakoepidemiyojodir (Akıcı ve Oktay, 2007). Farmakovijilans, teknolojinin artmasıyla birlikte veterinerlikte kullanılan ilaçların daha güvenilir ve etkili kullanılmasını sağlamak amacıyla çok önemli bir sistem olarak görülmeye başlanmıştır. İyi bir farmakovijilans sisteminin kullanılarak bu sistemle tasdiklenen ve izin verilen ilaçlar pazarlarda daha güvenilir bir şekilde kullanılabilmektedir (Linnett ve Dagg, 2005). Farmakovijilans bir ilacın değerlendirilmesinin IV. aşaması bittikten ve pazarlama lisansı aldığıında başlar ve uzun yıllar boyunca devam eder. İlacın büyük popölasyonlarda gerçek yaşam koşulları altında etkinliğini, güvenliğini ve kullanımını değerlendirmek için farmakoepidemiyojik çalışmalardan oluşur (Shuka ve ark., 2012). Türkiye'de veteriner farmakovijilans üzerine yapılmış araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. TİR bildiriminin hangi yöntemlerle yapılmasının bu sayıyı artırdığına/artıracağına dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tezde Burdur, Denizli ve Muğla'da veteriner ilaçlar için farmakovijilans taramasının yapılması ve ayrıca veteriner hekimlerin farmakovijilans farkındalıklarının belirlenmesi, farkındalığın

arttırılmasında uygun yöntemlerin belirlenmesi, TİR bildirimini kolaylaştıracak yöntemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Farmakovijilans Nedir?

Farmakovijilans kelimesi, Fransızlar tarafından üretilmiş bir kelime olup yunanca ve ilaç anlamı taşıyan “pharmakon” ile Latince bir kelime olup uyanık olmak ve gözlemlemeyi devam ettirmek anlamına gelen “vigilare” kelimelerinin birleştirilmesi sonucu meydana gelmektedir (Soni ve Kesari, 2011). Farmakovijilans sistemi; üretimden pazarlamaya kadar uzanan ve ilaçların hastalarda neden olduğu istenmeyen yan etkileri ortaya çıkarmaya ve bunları bertaraf etmeye yarayan, ilaç ve kimyasallarına bakarak ilacın amacına göre hastalara fayda sağlanabilirliğine bakan bir sistemdir (Woodward, 2005A). Farmakovijilans yan etkilerin, özellikle de ilaçların uzun ve kısa dönemli yan etkilerinin saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili farmakolojik bilimdir (Shuka ve ark., 2012). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “yan etkilerin veya ilaçla ilgili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetler” olarak tanımlanmaktadır (DSÖ, 2002b).

Ters ilaç reaksiyonları (TİR'ler) tüm dünyada yaygın mortalite ve morbidite nedenleridir (Pirmohamed ve ark., 2004). Sağlık sistemleri için önemli bir ekonomik yükü getirirler (Sultana ve ark., 2013). Farmakovijilans, ilaçların güvenli ve uygun kullanımını destekler. Advers ilaç reaksiyonlarının spontan raporlanması, farmakovijilansın temel bir bileşenidir. Ancak, TİR'lerin bildirimleri resmî kurumlara önemli ölçüde yapılmamaktadır. Advers ilaç reaksiyonları gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun haline gelmiştir (Campbell ve ark., 2014).

Sinyal tespiti, farmakovijilansın birincil hedeflerinden biridir (Hauben ve Reich, 2005). Bir sinyal, DSÖ tarafından bir advers olay ile ilaç arasındaki olası bir nedensel ilişki hakkında rapor edilmiş bilgi olarak tanımlanır ve bu ilişki önceden bilinmemekte veya tam olarak belgelenmemektedir. Genellikle olayın ciddiyetine ve bilginin kalitesine bağlı olarak bir sinyal oluşturmak için birden fazla rapor gerekir (Ståhl ve ark., 2003). Spontan raporlama, farmakovijilanstaki kullanılan en yaygın yöntemdir ve yeni veya nadir TİR'ler hakkında sinyal oluşturmak için en iyi yöntemdir

(Alvarez-Requejo ve ark., 1998). Bu raporlama şeması, başarılı pazarlama sonrası ilaç güvenliği surveyansına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur ve farmakovijilansın temel taşı olarak kabul edilebilir (Pirmohamed ve ark., 1998). Gerçek farmakovijilans bilgisinin araştırılmasının, yanlış anlamaların üstesinden gelmeyi ve raporlama oranlarını iyileştirmeyi amaçlayan özel olarak tasarlanmış müdahaleler için temel oluşturabileceği bildirilmektedir (Pérez García ve Figueras, 2011).

2.2. Farmakovijilansın Kapsamı

Veteriner farmakovijilans ise veteriner hekimlikte kullanılan tıbbi ürünlerden kaynaklanan advers ilaç reaksiyonlarının ilaç alımı ile nedensel olarak ilişkili olup olmadığını ve varsa ne ölçüde ilişkili olduğunu araştıran bir çalışmadır. Veteriner tıbbi ürünlerinin pazarlamasından sonra izlenmesi, tedavi edilen hayvanlarda olası TİR'lerin yanı sıra bu veteriner tıbbi ürünlerinin insan sağlığı ve çevre üzerine etkilerinin değerlendirilmesini ve önlenmesini kapsamaktadır (Doğan, 2009). Farmakovijilans vaka yönetimi, sinyal yönetimi ve fayda riski yönetiminin temel farmakovijilans fonksiyonlarını dışında günümüz ilaç şirketlerinin yönetmeye hazır olması gereken farmakovijilans sorumluluklarıyla görevlendirilen departmanlarda ikamet edecek olan güvenlikle ilgili faaliyetlerini, tıbbi cihazların güvenlikle ilgili sorunlarını ve kombinasyon ürünlerinin karmaşıklıklarını geniş bir şekilde kapsamaktadır (Beninger, 2018).

Hasta tehlikelerini önlemek veya azaltmak için, halk sağlığındaki gelişmeler ve ilaç güvenliğinin hassas bir şekilde değerlendirilmesi ve izlenmesi çok önemlidir. Bu amaca ulaşmak için tüm ülkelerde etkin bir farmakovijilans ve TİR raporlama sistemi kurulmalıdır (Vargesson, 2009). Farmakovijilans, pazarlama onayından sonra ilaç güvenliğinin izlenmesi, TİR'lerin uygun şekilde raporlanması ile belirlenebilir (Leendertse ve ark., 2008). Bugün birçok farmakovijilans merkezi, bu küresel alanda ilaç güvenliğinin izlenmesi için çalışmaktadır, ancak farmakovijilans, ilaçların daha iyi güvenliği ve izlenmesi açısından büyük zorluklarla karşı karşıyadır (Jeetu ve Anusha, 2010).

Farmakovijilans kapsamında tespit, sonuç çıkarma ve karar verme (yayımlama dahil) olmak üzere üç ana adım vardır. Tespit, hepimizin bildiği gibi bazen deneysel tekniklerle (örneğin, randomize klinik araştırmalar) yapılır, ancak daha yaygın olarak bir dizi gözlemsel (veya farmakoepidemiolojik) yöntem kullanır (örneğin, spontan raporlar, vaka serileri, yoğun izleme, kohort çalışmaları, vaka –kontrol çalışmaları vb.) (Dikshit, 2010).

2.3. Farmakovijilansın Tarihçesi

İlaçların istenmeyen yan etkilerinin fark edilip önlenmesine yönelik farmakovijilansa ilk adımlar çok eskiye dayanmaktadır. İlk olarak çocukların boğaz ağrısı tedavisi amacıyla sülfanilamid içerikli tablet kullanabilmelerini sağlamak için dietilen glikol ile hazırlanan eliksir kullanılmıştır. Dietilen glikol toksitesi sonucunda çocuklarda akut böbrek yetmezliği ve ölümler olmuştur. Bu olaya bakılarak ilaçlar üzerine yasal düzenlemeler yapılması gerektiği ortaya atılmıştır. Gebe kadınlarda kusma ve bulantı gibi belirtilerin önlenmesi amacıyla 1950’li yıllarının sonunda talidomid yaygın olarak Avrupa ülkelerinin çoğunda gebe kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak 1961 yılında binlerce fkomelili bebeklerin doğumu nedeniyle “Talidomid Faciası” yaşanmıştır. Lancet dergisinde yayınlanan bir yazıda “Talidomid ve Konjenital Anomaliler” başlıklı yazıda gözlenen bu anomalilerle ilaç arasında bir ilişki kurulmuş ve bu anomalilerin görüldüğü bebeklerin annelerinin gebe iken Talidomid kullanıp kullanmadıkları sorusu yöneltmiştir. Bu farkındalık ile beraber Dünya Sağlık Kurultayı, TİR’lere karşı hızlı bir bilgi yayımı ve önlenmesi amacıyla eylem planı yapılmasına ihtiyaç olduğunu kabul etmiş ve 1964 yılında “Sarı Kart” uygulamasını, takibinde de tespit edilememiş ya da bilgisi zayıf olan TİR’lerin tespit edilmesi amacıyla 1968 yılında DSÖ Pilot Projesini başlatmışlardır (Van Grootheest, 2003). Bu proje kapsamında 1968 yılında İsveç’te Uppsala İzleme Merkezi ve bunun yanı sıra birçok ülkede farmakovijilans merkezleri kurulmuştur (DSÖ, 2002a).

Türkiye’de farmakovijilans faaliyetleri 1985 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’ne bağlı “Türkiye Advers İlaç Reaksiyon İzleme ve Değerlendirme Merkezi”nin (TADMER) kurulmasıyla başlamıştır. TADMER, 1987 yılında DSÖ

programına resmi üye olarak katılmıştır. İlk farmakovijilans yönetmeliği olan “Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesine İlişkin Yönetmelik” 2005 yılında yürürlüğe girmiştir. Bu düzenleme ile TADMER, “Farmakovijilans” kavramını vurgulamak amacıyla “Türkiye Farmakovijilans Merkezi” (TÜFAM) adı altında farmakovijilans faaliyetlerini yürütmeye başlamıştır (Anonim, 2019; Ozcan ve ark., 2016). Risk yönetimi planları ve eylemleri, ilaçların bilinen risklerini sınırlamayı ve gerçek riskleri ve advers ilaç reaksiyonları için hazırlayıcı faktörleri değerlendirmek için değerli veriler sağlamayı amaçlar. Türkiye’de 2005-2013 yılları arasında ilk kez risk yönetimi eylemlerinin değerlendirilmesi ve özetlenmesi hedeflenmiştir. Risk yönetim planı ile izlenen ilaçlar ve alınan aksiyonlar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kayıtları geriye dönük olarak incelenerek değerlendirilmiştir (Aydinkarahanlioglu ve ark., 2013). 2014 yılında yayınlanan müteakip düzenleme sistemde daha fazla iyileştirme sağlamıştır. Farmakovijilans faaliyetlerine paralel olarak raporlama oranında da genel bir artış olmuştur. İlaç güvenliği konusundaki bilinçlendirme çalışmalarına paralel olarak Türkiye’de TİR’lerin raporlanma oranı yıllar içinde giderek artmıştır (Ozcan ve ark., 2016).

Birçok düşük ve orta gelirli ülke, ulusal farmakovijilans sistemleri oluşturmuş ve DSÖ’nün küresel farmakovijilans ağına 1995 yılından itibaren katılmaya başlamıştır. Ancak bunların çok azı tamamen işlevsel sistemlere sahiptir. İlaça bağlı zararın yerel yüküne ve bunların önlenene bilirlğine ilişkin bilimsel kanıtlar eksiktir. Sürdürülebilir farmakovijilans sistemleri inşa etmek için yasal ve düzenleyici çerçeve ile finansal desteğe ihtiyaç vardır. Sinyal analizi, yükü yüksek önlenebilir advers ilaç sorunlarına odaklanmalıdır. İlaç tedavisi için güvenli bir ortam sağlamak için kamu ve özel sektörden, ilaç şirketlerinden, akademik kurumlardan ve genel olarak halktan sağlık profesyonellerinin artan katılımı gereklidir. DSÖ, bu gelişmeleri desteklemede ve koordine etmede önemli bir role sahiptir (Olsson ve ark., 2015).

2.4. Farmakovijilansın Amacı

Farmakovijilansın amacı, hiçbir ilacın tamamen güvenli olmadığı akılda tutularak, ilaç kullanan hastalar için satış onayı sırasında ve ürünün yaşam döngüsü boyunca advers olay riskini değerlendirmektir. Farmakovijilans hem hastaların

güvenliği hem de klinik sonuçları için gerekli olsa da erken, doğru ve ayrıntılı raporlamanın çok önemli olduğu bazı hastalık durumları vardır. Yüksek toksisiteli ve dar terapötik pencerele onkoloji tedavileri bu öncelik kategorisine girerler (Baldo ve De Paoli, 2014). Farmakovijilans bilgisi, raporlama oranlarını iyileştirmeyi ve TİR'leri azaltmayı amaçlayan müdahalelerin temelini oluşturur (Campbell ve ark., 2014). Farmakovijilansın temel amacı ise ilaçların güvenliğinin tanımlanması ve bu ilaçların daha güvenilir ve etkili hale gelmesini sağlamaktır (Ergün ve ark., 2019). Sağlık profesyonelleri, tıbbi reçeteleri kullanarak etik, bilimsel ve yasal bir çerçeve içinde hasta için faydalı bir terapötik sonuç elde etmeye çalışırlar. Doktor bilgisine dayanarak ve hastanın patolojisine ve ihtiyaçlarına göre, hastanın hem sağlığına hem de sağlığına kavuşacağını umduğu ilaçları reçete ederler (Pérez Peña, 2002). Farmakovijilans uygulamaları tıbbi personele ve hastalarına zamanında bilgi geri bildirimini iyileştirebilir ve böylece hastalara yönelik genel olumsuz etki riskini azaltabilir. İlaçlar, faydalar ve riskler arasında bir denge gösterdikten sonra klinik kullanım için onaylanırlar. Bununla birlikte, kullanımları farklı özelliklere sahip hastalara genişledikçe ilaçların güvenlik profili zamanla değişir. Maruz kalan hasta sayısındaki artış, daha nadir yan etkileri de ortaya çıkarabilir (Hosohata ve ark., 2019). Farmakovijilansın genel amaçları: İlaçların kullanımı ve tüm tıbbi ve para tıbbi müdahalelerle ilgili olarak hasta bakımını ve güvenliğini iyileştirir; İlaçların etkinliğini ve olumsuz etkilerini laboratuvar dan eczaneye ve daha sonra yıllarca izleyerek araştırır, ilaçların şiddetli etkilerini takip eder; İlaç kullanımıyla ilgili olarak halk sağlığı ve güvenliğini iyileştirir; İlaçların yarar, zarar, etkinlik ve risk değerlendirmesine katkıda bulunarak, ilaçların güvenli, akılcı ve daha etkili (maliyet etkin dahil) kullanımını teşvik eder (Alhat, 2011).

Farmakovijilansın diğer amaçları şunlardır:

- Önceden tanınmayan TİR'lerin tanımlanması ve sayısının belirlenmesi.
- Belirli TİR riski taşıyan hasta alt gruplarının belirlenmesi (doz, yaş, cinsiyet ve altta yatan hastalığa ilişkin risk).

- Bir ürünün güvenliğini, kullanım süresi boyunca, risklerinin ve faydalarının kabul edilebilir kalmasını sağlamak için sürekli olarak izlenmesi. Bu, yeni onaylanmış önemli endikasyonların ardından güvenlik izlemesini içerir.
- Aynı terapötik sınıftaki ürünlerin karşılaştırmalı TİR profilinin oluşturulması.
- Uygun olmayan reçete ve uygulamanın tespiti.
- Bir ürünün farmakolojik/toksikolojik özelliklerinin ve TİR üretme mekanizmasının daha fazla aydınlatılması.
- Sadece yaygın kullanım sırasında tespit edilebilen, yeni ürünler ve piyasada halihazırda mevcut olan ajanlarla birlikte terapi arasındaki önemli ilaç-ilaç etkileşimlerinin tespiti (Moore, 2001).

2.5. Farmakovijilansın Önemi

Farmakovijilans klinik araştırmaların önemli ve ayrılmaz bir parçasıdır. Hem klinik denemelerin güvenliği hem de pazarlama sonrası farmakovijilans, ürün yaşam döngüsü boyunca kritik öneme sahiptir. Farmakovijilans, ilaçların özellikle uzun vadeli ve kısa vadeli olumsuz etkileri olmak üzere advers etkilerin saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi bakımından önemlidir. Farmakovijilansın önemini ve ürünün yaşam döngüsünü nasıl etkilediğini anlamaya büyük ihtiyaç vardır. Bu, mevzuata uygunluğun sağlanmasına yardımcı olmak ve klinik araştırmaların güvenliğini ve pazarlama sonrası sürveyansı geliştirmek için süreç ve prosedürlerde iyi farmakovijilans uygulamasının entegrasyonunu sağlayacaktır (Alhat, 2011). Farmasötik bir ilaç piyasaya sürüldüğünde, yeni ilaçların güvenliği hakkında hala bilinmeyen pek çok şey vardır. Bu ilaçlar çeşitli hastalar tarafından farklı hastalıklar için kullanılmaktadır. Farmakovijilans yoluyla da izlenmesi gereken geleneksel ve bitkisel ilaçlarla birlikte ilaçlar alındığında da TİR ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, belirli ilaçların TİR'ları yalnızca bir ülkenin veya bölgenin vatandaşlarında meydana gelebilir. Farmakovijilans, hastaların her türlü gereksiz fiziksel, zihinsel ve maddi mağduriyetini önlemek için, ülkedeki doktor, eczacı, hemşire ve diğer sağlık profesyonellerinin desteğiyle, bir ülkede ilaçların güvenliği için önemli bir izleme sistemi olduğunu kanıtlamaktadır (Shuka ve ark., 2012).

Farmakovijilans'ın önemi şu şekilde özetlenebilir:

- Tıbbi ürünlerin güvenlik izlemesi
- İlaç izleme
- Farmasötik müstahzarlar- yan etkiler
- Olumsuz ilaç reaksiyonu raporlaması
- Pazarlama sonrası ürün gözetimi
- Mevzuat (Hall ve ark., 1995).

Ortak kullanımdaki ilaçların güvenlik izlemesi, klinik uygulamanın ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Klinisyenlerin farmakovijilans ilkeleri hakkında ne kadar bilgilendirildiği ve bu ilkelere göre uygulama derecesi, sağlık hizmetlerinin kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Sağlık profesyonellerinin ilaç güvenliği konusunda eğitim ve öğretimi, ulusal farmakovijilans merkezleri arasında bilgi alışverişi, bu alışverişin koordinasyonu ve ilaç güvenliğine ilişkin klinik deneyimin araştırma ve sağlık politikasıyla ilişkilendirilmesi, tümü etkin hasta bakımını geliştirmeye hizmet eder. Bu şekilde düzenli bilgi akışı ve alışverişi, ilaca bağlı hastalıkları anlamamızdaki boşlukları belirlemek için ulusal farmakovijilans programlarının ideal olarak yerleştirildiği anlamına gelir (DSÖ, 2004).

2.6. Ters İlaç Reaksiyonları

Ters/advers ilaç reaksiyonu (TİR), bir tıbbi ürünün kullanımıyla ilgili bir müdahaleden veya gelecekteki uygulamadan kaynaklanan tehlikeyi öngören ve önleme veya spesifik tedaviyi veya dozaj rejiminin değiştirilmesini veya geri çekilmesini garanti eden, kayda değer derecede zararlı veya hoş olmayan bir reaksiyon olarak tanımlanır (Edwards ve Aronson, 2000). Herhangi bir ilacın, klinik kullanımları esnasında meydana gelebilecek ya da beklenen terapötik etkilerinin dışında istenmeyen etkilerdir (Asscher ve ark., 1995). Mevcut farmakovijilans sistemleri ve faaliyetlerinin, kullanımlarını optimize etme ve iyileştirme kapsamı olmasına rağmen, hasta güvenliği sorunlarının belirlenmesinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Moore ve Begaud, 2010). Veteriner hekimlikte TİR'ler, birçok yönden hayvanlar üzerinde doğrudan, insanlar ve çevre üzerinde dolaylı etkileri olduğu için çok önemlidir. Pet ve

çiftlik hayvanlarındaki TİR'ler, hafif semptomlardan yaşamı tehdit eden koşullara kadar çeşitli klinik belirtilere sahip olabilir. Çoğu durumda bir TİR'in belirtileri ne oldukları için tanınmadığından ve diğer hastalık belirtileriyle karıştırılabileceğinden, teşhis zor olabilir. TİR'in doğru teşhisi için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, diğer olasılıkları ekarte etmek için gereklidir. TİR'in yönetiminde en etkili terapötik önlem, şüphelenilen ilacın kesilmesi ve ardından destekleyici ve semptomatik tedavidir (Voyvoda, 2018).

Hastaların TİR'leri doğrudan yetkili makamlara bildirmelerine izin vermek, Avrupa Komisyonu tarafından farmakovijilansı iyileştirmenin bir yolu olarak görülmektedir. Farmakovijilanstaki hasta bildirimlerinin getirilmesi, hastanın deneyimine değer verilen tutumda bir değişikliği gösterir (Blenkinsopp ve ark., 2007). Örneğin ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi bazı ülkelerde hastaların farmakovijilans programlarının başlangıcından bu yana TİR'leri doğrudan bildirmelerine izin verilmiştir. Daha yakın zamanlarda, hastaları TİR'leri bildirmeye teşvik eden ülkelerin sayısında bir artış olmuştur. Bununla birlikte, Avrupa içinde ve dışında mevcut hasta raporlama programlarının çok az resmi değerlendirmesi yapılmıştır (Van Grootheest ve de Jong-van den Berg, 2004).

İlaç alerjisi, ilaç aşırı duyarlılığı ve ilaç reaksiyonu terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. İlaç reaksiyonları, etiyolojiden bağımsız olarak ilaç uygulamasıyla ilgili tüm advers olayları kapsar. İlaç aşırı duyarlılığı, duyarlı bir hastada bir ilaç ajanına karşı immün aracılı bir yanıt olarak tanımlanır. İlaç alerjisi, özellikle IgE'nin aracılık ettiği bir reaksiyonla sınırlıdır (Riedl ve Casillas, 2003). TİR'ler genellikle nedenine, mekanizmasına ve ciddiyetine göre sınıflandırılmaktadır. DSÖ'ye göre nedenine bakılarak 6 grup olacak şekilde Tip (A-F) arasında ki harfleri alarak sınıflandırılmıştır. TİR tipleri ve özellikleri Tablo 2.1.' de gösterilmiştir (Shmuel ve Cortes, 2013).

Tablo 2.1. Nedenine göre TİR tipleri ve özellikleri (Shmuel ve Cortes, 2013).

TİR Tipleri	ÖZELLİKLER
TİP A	Farmakodinamik ve ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı, dozla ilişkilidir, öngörülebilir, ters etkilerin %60-80'ini oluşturur, Mortalitesi düşük
TİP B	Öngörülemez, ilacın farmakolojik etkisiyle ilişkisiz, doza bağlı değil, TİR'lerin %6-12'sini oluşturur, mortalite yüksek
TİP C	Doza ve zamana bağlıdır, yaygın bulunmaz, kronik kullanım sonucu birikerek etki yapar
TİP D	Genellikle doza bağlı, ilaç kullanımını takiben ortaya çıkar
TİP E	İlaç kesiminden bir süre sonra ortaya çıkar, yaygın olarak bulunmaz.
TİP F	Doza bağlıdır, sıklıkla ilaçlar arası etkileşime bağlıdır.

Sınıflandırma türlerinden birisi de mekanizmasına göre sınıflandırmadır. İmmun ve immun olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İmmun TİR doza bağlı değildir ve öngörülemez reaksiyonlardır. Tip I- IV olmak üzere 4 gruba ayrılır. İmmun olmayan TİR'ler ise öngörülebilir ya da öngörülemeyen niteliktedir (Davis, 1987). İmmunolojik TİR tipleri kaynakları, etki zamanları ve örnek hastalık Tablo 2.2.' de verilmiştir (Riedl ve Casillas, 2003).

Tablo 2.2. İmmunolojik TİR tipleri, kaynağı ve örnekleri (Riedl ve Casillas, 2003).

TİR Tipleri	Kaynak ve Örnek
TİP I	IgE aracılı, İlaça maruz kaldıktan dakikalar ile saatler sonra, β - laktam kaynaklı anafilaksi
TİP II	Sitotoksik, Değişken, Penisilin kaynaklı hemolitik anemi
TİP III	İmmun kompleks, ilaca maruz kaldıktan 1-3 hafta sonra, Anti-timosit globulinden serum hastalığı
TİP IV	Gecikmiş hücre aracılı, Deriden ilaca maruz kaldıktan 2 ile 7 gün sonra, Topikal antihistaminik kaynaklı kontakt dermatit

Reaksiyonun ciddiyeti ise diğer sınıflandırma tipidir. Ciddi olan ve ciddi olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ciddi olan TİR'ler insan ve hayvanlarda

hospitalizasyon süresinde uzama, hayatı tehlikeye sokmaya, konjenital anomalilere, belirli bir şekilde sakatlığa ve kalıcı ya da uzun süreli bulgulara neden olan ters etkiler olarak tanımlanırken, bunların dışında kalanlar ise ciddi olmayan ters etkiler olarak adlandırılmaktadır (Aronson ve Ferner, 2005).

Bu tür reaksiyonlar, Uluslararası hastalık sınıflandırmasının bir alt kümesi haline gelecek olan DSÖ'nün Olumsuz Reaksiyon Terminolojisi kullanılarak rapor edilmektedir. Yönetimi ise mümkünse ilacın kesilmesini ve etkilerinin spesifik tedavisini içerir. Şüpheli TİR rapor edilmelidir. Gözetim yöntemleri reaksiyonları tespit edebilir ve ilişkileri kanıtlayabilir. (Edwards ve Aronson, 2000).

2.7. İlaç Yönetmeliğinde Farmakovijilansın Rolü

Farmakovijilansın ilaçla ilişkili riskin erken gözlemlenmesinde önemli bir role sahip olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir. Tüm ilaçlar, pazarlama sonrası gözetim için onaylanmadan önce, ilgili küçük bir nüfus oranı üzerinde test edilir. Farmakovijilansın ilaçla ilgili sorunların tanımlanması, miktarının belirlenmesi ve belgelenmesi uyuşturucuya bağlı sorunların riskini azaltmaya yönelik katkıda bulunması ve ilaca bağlı yaralanmalardan sorumlu faktörler ve mekanizmalar hakkında bilgi vermesi gibi çeşitli rollere sahip olduğu bilinmektedir (Sturkenboom, 2007). Ancak, farmakovijilansın çeşitli rollerini yerine getirebilmek için, ulusal, bölgesel ve yerel düzeylerdeki politikacılar; sağlık yöneticileri; ilaç düzenleyici makamlar; ilaç şirketleri; doktorlar, diş hekimleri, eczacılar ve hemşireler gibi sağlık profesyonelleri; akademik enstitüler; medya temsilcileri; sağlık sigortası şirketleri; avukatlar; ve hasta gruplarının yardımı gerekmektedir (DSÖ, 2002a, 2002b). Güçlü düzenleyici düzenlemeler, ulusal bir ilaç güvenliği yöntemi ve ilaçlara halkın güveni için temel sağlar. Etkili olması için, ilaç düzenleme makamlarının görev alanı, yeni ilaçların onaylanmasından daha ileri gitmeli ve ilaçların güvenliği ile ilgili daha geniş bir yelpazeyi kapsamalıdır, yani:

- Klinik denemeler;
- Tamamlayıcı ve geleneksel ilaçların, aşıların ve biyolojik ilaçların güvenliği;
- İlaç güvenliğine ilgi duyan tüm taraflar arasında, özellikle kriz zamanlarında verimli ve etik bir şekilde çalışabilmelerini sağlayan iletişim hatlarının geliştirilmesi

(Alhat, 2011). Farmakovijilans programları ve ilaç düzenleyici otoriteler kendi amaçlarına ulaşmak için karşılıklı olarak destekleyici olmalıdır. Bir yandan, farmakovijilans programlarının, ilaç düzenleme otoritelerinin günlük klinik uygulamalardaki güvenlik sorunları hakkında, bu konuların gelecekteki düzenleyici eylemlerle mi yoksa kamuoyunda ortaya çıkan endişelerle mi ilgili olduğu konusunda iyi bilgilendirildiğinden emin olmak için, ilaç düzenleme makamlarıyla güçlü bağlarını sürdürmesi gerekir. Öte yandan, düzenleyicilerin, farmakovijilansın tıbbi ürünlerin sürekli güvenliğini sağlamada oynadığı özel ve önemli rolü anlamaları gerekir (Pitts ve ark., 2016).

2.8. Farmakovijilanstaki Kullanılan Yöntemler

İlaç güvenliğinin pazarlama sonrası izlenmesi için, spontan raporlama ve reçeteli olay izleme dahil olmak üzere bir dizi yöntem kullanılır. Bu yöntemler, bitkisel güvenliği izlemek için kullanılabilir ancak botanik isimlendirme, kalite, taşıma, etiketleme sorunları, reçete yazan/raporlayan farklılıkları ve eksik bildirim gibi belirli zorlukları ele almak için değişiklik gerektirir (Shaw ve ark., 2012).

2.8.1. Spontane Raporlar

İlaçların güvenliği genellikle spontan raporlama sistemleri aracılığıyla izlenir. Ülkeler arasında ince farklılıklar olmasına rağmen ilkeleri aynıdır. Standartlaştırılmış formlar, doktorlar, eczacılar, hemşireler ve bazı ülkelerde tüketiciler tarafından dahil olmak üzere tıp uzmanları tarafından düzenleyici makamlara şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi için kullanılır. Spontan raporların, ürünlerin ilaç olarak düzenlendiği ve ayrıca ürünlerin bu raporlama sisteminin kullanımı konusunda bilgili sağlık profesyonelleri tarafından sağlandığı durumlarda daha etkili olma olasılığı daha yüksektir (McLernon ve ark., 2010). Spontan TİR raporlaması farmakovijilansın ana omurgasıdır ve daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyan ilaçların olası zararları hakkında hipotezler oluşturmak için gereklidir (Sharma ve Gupta, 2011). Raporlar "şüpheli" advers reaksiyonlara ilişkindir ve bir rapor verenin ilaç ile etki arasındaki ilişkiyi doğrulaması gerekmez. Böyle bir nedensellik, raporlama merkezleri tarafından vaka bazında değerlendirilir (Shaw ve ark., 2010). Yetersiz raporlama, spontane

raporlama sistemlerinde iyi bilinen bir sorundur (Hazell ve Shakir, 2006). Bunun bitkisel ilaçlarla daha büyük bir problem olduğu düşünülmektedir. Bitkisel TİR'lerin eksik bildirilmesine katkıda bulunan faktörler şunları içerir:

- Bitki ve yan etki arasındaki ilişki belirleme eksikliği.
- Hasta kendini iyi hissetmediğinde bitkisel ilaçları kullanmayı bırakması.
- Hekim/hasta bitkisel TİR'lerin rapor edilmesi gerektiğinin bilinmemesi.
- Hasta olarak bitkisel ilaçların kullanımından habersiz olan hekim, bitkisel ve beslenme ürünlerini 'ilaç' olarak görmez ve kullandığını belirtmez (Barnes ve ark., 2003).

Spontane raporlama sistemleri ilaçların güvenliğine ilişkin pazarlama sonrası bilgileri toplamamanın birincil yöntemidir. Bu sistemlerin ana işlevi yeni, nadir ve ciddi TİR'lerin sinyallerinin erken tespitidir. Bir spontan raporlama sistemi, hekimlerin ve giderek daha sık olarak eczacıların ve hastaların şüpheli TİR'leri bir farmakovijilans merkezine bildirmelerini sağlamaktadır (Van Grootheest ve ark., 2005). Farmakovijilans merkezinin görevi, raporları toplamak ve analiz etmek ve yeni TİR'lerin sinyalleri ortaya çıktığında potansiyel risk hakkında paydaşları bilgilendirmektir. Spontan raporlama, ilaç endüstrisi tarafından ilaçları hakkında bilgi toplamak için de kullanılır. Bir spontan raporlama sistemleri (SRS) aracılığıyla, piyasadaki tüm ilaçları tüm yaşam döngüleri boyunca nispeten düşük bir maliyetle izlemek mümkündür. Bu yaklaşımın ana eleştirisi, seçici raporlama ve eksik raporlama potansiyelidir (Eland ve ark., 1999).

2.8.2. İlaç Riskini Değerlendirmek İçin Yetersiz Klinik Çalışma Verileri

Pazarlama öncesi aşamada bir ilaç hakkında bilgi toplamak için şu anda kullanılan ana yöntem, klinik bir araştırma yapmaktır. Pazarlama öncesi klinik araştırmalar üç aşamaya ayrılabilir. Son aşama olan Faz III çalışmaları genellikle çift kör randomize kontrollü çalışmalardır. Bunlar, bir tedavi ile bir sonuç arasında bir neden-sonuç ilişkisinin var olup olmadığını belirlemeye yönelik en titiz yaklaşım olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bir ilacın güvenliğinin izlenmesi söz konusu

olduğunda, bu çalışma tasarımı optimal değildir. Katılan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle, nadiren ortaya çıkan TİR'leri belirlemek genellikle mümkün değildir. Nispeten kısa klinik deneme süresi, uzun gecikmeli TİR'leri tespit etmeyi zorlaştırmaktadır. Klinik denemelerin bir başka sınırlaması, bir ilacın test edildiği popülasyondur. Katılımcıların özellikleri, daha sonra kullanılacağı popülasyonun özelliklerine her zaman karşılık gelmemektedir; sonuç olarak, klinik çalışmalardan elde edilen sonuçların genel popülasyona çıkarılması zor olabilir (Gross ve ark., 2002). Bu özellikle yaşlılar, kadınlar veya bir azınlık etnik grubuna mensup insanlar için geçerlidir (Zarin ve ark., 2005). Nadir TİR'leri, uzun gecikmeli TİR'leri ve spesifik popülasyonlarda TİR'leri incelemek için, pazarlama sonrası aşamada ilacın dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır (Härmark ve Van Grootheest, 2008). Pazarlama sonrası çalışmalar tanımlayıcı veya analitik olabilir. Tanımlayıcı çalışmalar hipotezler üretir ve ilaç toksisitesi ve etkinliği ile ilgili olayların oluşumunu tanımlamaya çalışır. Analitik çalışmalar, hipotezleri test eder ve gözlemlenen etkiler ile belirli ilaçlar arasındaki ilişkileri veya nedensel bağlantıları belirlemeye ve bu etkilerin boyutunu ölçmeye çalışır. Tanımlayıcı çalışmalar, analitik çalışmalar için başlangıç noktası olacak hipotezler üretebildikleri için pazarlama sonrası gözetimde yaygın olarak kullanılmaktadır (Wardell ve ark., 1979).

Eksik raporlama, gerçek bir riskin olmadığı gibi yanlış bir sonuca yol açabilirken, şüpheli risklerin seçilmiş raporlaması, var olmayan bir risk hakkında yanlış bir izlenim verebilir.

Ancak eksik raporlama ve seçici raporlama da avantajlar olarak görülebilir. Yalnızca en ciddi ve beklenmeyen vakalar bildirildiğinden, reaksiyonu bildiren kişi yeni bir güvenlik sorununun ne olabileceğini zaten belirlemiş olduğundan, yeni TİR sinyallerini tespit etmek daha kolaydır. Bu arka plana karşı, sorunları bildirenlerin rapor ettikleri konusunda oldukça seçici oldukları düşünüldüğünde, sistem belki de spontane raporlama yerine 'ilgili raporlama' olarak adlandırılmalıdır (Edwards, 1999).

2.8.3. Veritabanı Çalışmaları

Bir hipotezi test etmek için bir araştırma yapılmalıdır. Çalışma, vaka kontrol çalışmaları ve kohort çalışmaları dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak yürütülebilir. Bu yöntemlerin sınırlamaları, güç hususlarını ve çalışma tasarımını içerir. Retrospektif kohort ve vaka kontrol çalışmaları yapabilmek için güvenilir ve rutin bir şekilde toplanan verilerin mevcut olması gerekir. Genel Uygulama Araştırma Veritabanı (General Practice Research Database, GPRD) ve PHARMO Kayıt Bağlantı Sistemi olmak üzere iki farklı Avrupa veri tabanı türü bulunmaktadır (Strom, 2005).

Genel Uygulama Araştırma Veritabanı için hemen hemen tüm hasta bakımı, pratisyen hekim tarafından koordine edilir ve bu kaynaktan elde edilen veriler, bir hastanın, hastalıklarının ve tedavisinin neredeyse eksiksiz bir resmini sunar. Bu hastalar, yaş, cinsiyet ve coğrafi dağılım açısından genel nüfusu geniş ölçüde temsil etmektedir. Toplanan veriler, demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet), rutin bakımın bir parçası olan veya hastaneye yatışlardan, konsültasyonlardan veya acil bakımdan kaynaklanan tıbbi teşhislerin yanı sıra olayın tarihi ve yerini içerir. Ayrıca hastanelere ve uzmanlara yönlendirme, reçete tarihi, formülasyon gücü, miktar ve doz talimatları, tüm yeni reçeteler için tedavi endikasyonu ve bir ilacın veya tedavinin kesilmesine yol açan olaylar dahildir. Aşılarla ilişkin veriler, sigara, boy, kilo, hamilelik, doğum, ölüm, muayenehaneye giriş tarihi, muayenehaneden çıkış tarihi ve laboratuvar sonuçları gibi çeşitli bilgiler de toplanır (Härmark ve Van Grootheest, 2008). Genel Uygulama Araştırma Veritabanı verilerini kullanan protokollerin yakın tarihli bir incelemesi, veri tabanının farmakoepidemioloji, hastalık epidemiyolojisi ve daha düşük bir derecede ilaç kullanımı, farmakoekonomi ve çevresel tehlikeler için kullanıldığını göstermiştir (Wood ve Martinez, 2004).

PHARMO ilk olarak 1990'ların başında Hollanda'da kayıt bağlantı sistemi geliştirilmiştir. Belirli bir bölgedeki serbest eczane ve hastane verilerini hastanın doğum tarihi ve cinsiyeti ilişkilendirir. Sistemde serbest eczanelerden alınan ilaç dağıtım kayıtları ve kişinin hastaneden taburcu kayıtlarını içermektedir. Daha yakın zamanlarda, PHARMO birinci basamak verileri, nüfus anketleri, laboratuvar ve genetik veriler, kanser ve kaza kayıtları, ölüm verileri ve ekonomik sonuçlar gibi diğer

verilerle de ilişkilendirilmiştir. İlaça bağlı etkileri değerlendirmek için takip çalışmaları, vaka kontrol çalışmaları ve diğer analitik epidemiyolojik çalışmalar için de kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra geçmişte veri tabanı; uyuşturucu kullanımı, tedavide kalıcılık, ekonomik etki ve TİR'ler üzerine yapılan çalışmalar için kullanılmıştır (Sturkenboom, 2007).

2.9. Gelecekteki Yönlendirmeler

Kanser ilaçlarının güvenliği ve gözetimi ile ilgili konuları anlamak için düzenli ve yaratıcı risk yönetimi planları ve özenli çabalara ihtiyaç vardır. Farmakovijilans çabalarını iyileştirmenin bir yolu, bilinen etkiler için veri toplamak ve yenilerini belirlemek için bir farmakovijilans veritabanı kullanmaktır (Durrieu ve ark., 2013). Epidemiyolojik çalışmalar ve kanser kayıtları ile iş birlikleri de faydalı olabilir. En önemlisi, lisanslı ilaçların ve tıbbi cihazların olumlu terapötik sonuçları maksimize etme yeteneğini etkileyen sorunları belirlemek ve düzeltmemize yardımcı olabilir. Bunları yapmak için de farmako teyakkuz faaliyetlerinin nasıl kullanılabileceğini araştırılması gerekmektedir. Böyle bir çaba, yalnızca geleneksel advers olayların tanımlanmasını değil, aynı zamanda standart altı sonuçlara ve bir ürünün güvenlik profilinin neden bu amaçla kullanılan tahmine dayalı klinik araştırma ortamından farklı şekilde geliştiğine daha fazla odaklanmayı da içeren yeni bir üç boyutlu yaklaşımı gerektirecektir (Pitts ve ark., 2016). Ters ilaç reaksiyonlarına dair raporları toplayabilmek için spontan raporlama sistemi ile bu raporların toplanacağı ve hakkında değerlendirmelerin yapılacağı bir merkez gereklidir. Veteriner hekimlik alanında bulunan özel ve tüzel kişilere gelişen ters ilaç reaksiyonlarını bildirilmesinin faydalı olacağı önerilmektedir (Doğan, 2011).

2.10. Türkiye’de ve Avrupa Birliği’nde Veteriner Farmakovijilans ve Yasal Uygulamalar

Farmakovijilans büyüyen bir disiplindir. 1995’ten bu yana, AB’de veteriner tıbbi ürünlerin ruhsatlandırılmasını düzenleyen mevzuat eski ulusal prosedürlerin yerini karşılıklı tanıma prosedürü ve merkezi prosedürle değiştirmiştir. Aynı zamanda, 1995'ten beri, farmakovijilans için düzenleyici gereklilikler, ilgili rehberlerde olduğu

gibi geliştirildi ve büyüdü. Mart 2004'te değiştirilen bir direktifin ve yeni bir düzenlemenin yayınlanmasıyla sonuçlanan Avrupa veteriner ilaçları mevzuatının yakın zamanda gözden geçirilmesi farmakovijilans sistemine yönelik iyileştirmeler getirmiştir (Woodward, 2005b).

Türkiye’de veteriner farmakovijilans çalışmaları ilk kez 23 Ekin 2002 tarih ve 24915 sayılı “Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği”nde tanımlanmış ve konu ilgili yükümlülükler (madde 7/h) ruhsat sahibine verilmiştir. Sonrasında veteriner farmakovijilans yasal çerçevesi bazı düzenlemeler ile güncellenmiştir. Türkiye Cumhuriyeti sınırları içerisinde veteriner tıbbi ürünlerin farmakovijilansı için yasal çerçeve; 13.06.2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu, 24.12.2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik ve bu yönetmelikte yapılan bazı değişiklikler (4 Nisan 2012 tarih ve 28254 sayılı, 11 Ocak 2013 tarih ve 28525 sayılı, 20 Aralık 2014 tarih ve 29211 sayılı, 26 Nisan 2016 tarih ve 29695 sayılı, 16 Kasım 2017 tarih ve 30242 sayılı, 21 Aralık 2017 tarih ve 30277 sayılı ve son olarak da 17 Mayıs 2018 tarih ve 30424 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında) (Anonim, 2022; Kum ve Sekkin, 2018).

Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik’ler Farmakovijilansla ilgili zorunluluk 24.12.2011 tarihinden önce ruhsatlandırılmış olanlar dahil olmak üzere yurtiçinde üretilmiş veteriner tıbbi ürünler ile yurtdışında üretilerek ülkeye ithal edilen ve yurtiçinde satışına izin verilen tüm veteriner tıbbi ürünler ile Türkiye’de izinli olmayan, ancak Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmeliğin 5’inci maddesi kapsamında ithali, üretimi veya kullanımına izin verilen ürünler ile otovaksinler için geçerlidir (Anonim, 2022; Kum ve Sekkin, 2018).

Ülkemizde Veteriner Farmakovijilans çalışmaları için yetkili birim T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı bünyesinde yer alan, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü’ne bağlı Veteriner Sağlık Ürünleri ve Halk Sağlığı Daire Başkanlığı ve Pazarlama İzni Sahipleri’dir. Türkiye’de AB ile uyumlu “Veteriner Tıbbi Ürünler” mevzuatına uyum çerçevesinde veteriner tıbbi ürün üretimi için uluslararası bir gereklilik olan ve 1 Ekim

2017 tarihinde yürürlüğe giren İyi Üretim Uygulamaları şartı getirilmiş ve Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik gereği olarak “Veteriner Farmakovijilans Kılavuzu” yayımlayarak, yürürlüğe girmiştir. Ayrıca, 13 Haziran 2010 tarih ve 27610 sayılı Resmi Gazete yayımlanan 5996 nolu Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu ve 24 Aralık 2011 tarih ve 28152 sayılı Resmî Gazete’de yayınlanan Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik’te yer alan veteriner hekim reçetelerinin düzenlenmesi ve takibine ilişkin serbest ve kamu veteriner hekimlerine yönelik “Veteriner Hekim E-Reçete Talimatı ve Uygulama Kılavuzu” yayımlayarak farmakovijilans bildirimlerini ve faaliyetlerini düzenlemiştir (Anonim, 2022; Kum ve Sekkin, 2018).

Tüm AB ülkeleri veya daha kesin olarak, tüm 27 AB üye ülkesini ve İzlanda, Norveç ve Lihtenştayn’ı da içine alan tüm Avrupa Ekonomik Bölgesi ülkeleri aynı Avrupa mevzuatını uyguladıkları için, her birindeki operasyon planların benzer uygulanması beklenebilir. Bununla birlikte, her ülke Direktiflere ve diğer mevzuata uygun olmasına rağmen benzer değerde olmayan önlemler aldığından durum böyle değildir (Yavuz ve Marangoz, 2018).

1960'ların başlarındaki Talidomid vakasından bu yana, AB'de ilaç düzenlemesinin düzenli bir şekilde geliştiği görülmüştür. Bu süreç, ilk kez bazı Avrupa ülkelerinde Ters etki raporlama programlarının ve 1960'larda ilk Avrupa Komisyonu (AK) ilaç mevzuatının oluşturulması ile başlar ve 1990'ların ortalarında EMA'nın kurulmasıyla devam eder. Daha sonra bugünkü yasal çerçeveyi şekillendiren 2001/82/EC direktifi yayımlanmış ve veteriner farmakovijilans uygulamaları ile ilgili tanımlar ve genel kurallar oluşturulmuştur. Farmakovijilans ile ilgili güncel uygulamalar ise büyük çapta 2004 yılında yapılan yasal düzenlemeler ile şekillendirilmiştir. Bu düzenlemeler 2001/82/EC yerine getirilen 2004/28/EC direktifi ile aynı yıl çıkan 726/2004 (EC) regülasyonudur. (Yavuz ve Marangoz, 2018). Ocak 2005'te AK, Fraunhofer Enstitüsü Sistemleri ve Tübingen Üniversitesi'nde Klinik Araştırmalar İnovasyon Araştırma ve Koordinasyon Merkezi'nden ortak bir teklif için “Avrupa Topluluğu Farmakovijilans Sisteminin Değerlendirilmesi” başlıklı farmakovijilans üzerine topluluk sisteminin değerlendirilmesi için bir sözleşme imzaladı. Yükleniciler, AK için proje yürütme konusunda önemli deneyime sahip

bağımsız sivil toplum örgütleridir. Kasım 2005'te, "Avrupa Topluluğu Farmakovijilans Sisteminin Değerlendirilmesi" konulu Fraunhofer Sistemler ve Yenilik Araştırma raporu yayınlandı. Bağımsız yüklenicilerin tavsiyelerine dayanarak, AK 2006 yılında AB'de mevcut farmakovijilans sistemi hakkında halkın katılımı toplantısını başlattı. Halkın katılımı toplantısından alınan geri bildirimlere dayanarak AK, 2007 yılının şubat ayında AB'nin farmakovijilans sisteminde bir revizyonun gerekli olduğu sonucuna vardı. AK, 10 Aralık 2008 tarihinde, farmakovijilans ile ilgili Avrupa mevzuatını değiştirmek için yasama önerilerini (Direktif ve Yönetmelik) düzenlemiştir. Amaç, tıbbi ürünler (ileri tedaviler tıbbi ürünler gibi yenilikçi ilaçlar dahil) ile ilişkili riskin yönetimi için konsolide bir düzenleyici çerçeve oluşturmaktır (Borg ve ark., 2011). Daha sonra 2012 yılında, bu yasal düzenlemelere dayalı olarak farmakovijilans aktivitelerinin üye ülkeler arasında uyumlaştırılması ve yapılan uygulamaların performans kriterlerinin belirlenmesinin amaçlandığı 520/2012 sayılı uyum regülasyonu yürürlüğe girmiştir (Yavuz ve Marangoz, 2018).

Olumsuz olayları raporlayarak veteriner hekimlerin sahadaki katkılarının önemini vurgulamak esastır. AB mevzuatına göre, başlangıçta PİS veya düzenleyici otoriteye bildirilen advers olay raporları, AB'nin dışından gelen olaylarla birlikte, aynı veya benzer ürünler üzerinde toplanır. Pazarlama İzni Sahiplerinin (PİS)'ler tarafından rapor edilmektedir. Veterinerler, hayvan sahipleri, çiftçiler ve diğerleri tarafından gönderilen bu raporların mevcudiyeti, düzenleyicilerin pazarlandıktan sonra veteriner tıbbi ürünlerin emniyetini ve etkinliğini takip etmeleri için baskın bir yol olmaya devam etmektedir. Veterinerler, doğrudan yerel düzenleyici otoriteye veya PİS'e rapor vermeye devam etmeleri konusunda teşvik edilmektedir (Borg ve ark., 2015).

Ruhsat sahibi firmalar ve her ülkede bulunan yetkili otorite AB farmakovijilans sisteminin önemli bir unsurudur. Her ruhsat sahibi etkin ve AB standartlarına uygun bir farmakovijilans ve risk değerlendirme sistemi oluşturmakla yükümlüdür. Ayrıca, piyasadaki ürünlerinin kontrolü ve gerektiğinde her türlü önlemin alınmasında da sorumludur. Farmakovijilans sisteminde ikinci önemli paydaş olan ulusal yetkili otorite her üye ve partner ülkede veteriner tıbbi ürünlerin ulusal ve AB çapında merkezi ruhsatlandırılmasından, kontrolünden ve farmakovijilans sisteminin uygulanmasından sorumludur. Yetkili otoriteler, ruhsat sahibi ile iş birliği içinde

piyasadaki ürünlerin sürekli izlenmesini ve tehlike durumunda farmakovijilans sistemi gereğince gerekli müdahalenin yapılmasını sağlarlar. Bunun yanında ulusal otoriteler farmakovijilans verilerini AB elektronik bildirim sistemi aracılığıyla diğer bütün ülkelerle paylaşmakla yükümlüdür. AB düzeyinde ruhsatlanan ürünler için ise, verilerin incelenmesi ve raporlanması için Referans Üye Ülke adı verilen bir üye ülke belirlenmekte (genellikle ruhsat sahibinin ana faaliyetlerini yürüttüğü ülkedir) ve farmakovijilans faaliyetlerine bu ülke yetkili otoritesi liderlik etmektedir. EMA (Avrupa ilaç Ajansı) ise AB’de merkezi bir koordinasyon rolüne sahiptir ve veteriner ilaçlarının güvenli ve etkin kullanımının garanti altına alınması için üye ülkelere tavsiyelerde bulunmaktadır (Yavuz ve Marangoz, 2018).

2.11. Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (Structural Expert Judgement-SEJ)

Uzman olarak tanımlanan kişi genellikle, belirli bir alan hakkında bilgi ve tecrübe sahibi olan kişi olarak kabul edilir. Akademik nitelikler, yılların pratik deneyimi gibi yollarla uzmanlaşmış olabilirler. Yapılan çalışmanın niteliğine bağlı olarak bu kişilerin farklı disiplinlerde detaylı uzmanlık sahibi olması gerekebileceği gibi, sadece alan/saha deneyimi de yeterli olabilir. Bu nedenle tanımlamadaki “uzman” kelimesine çok üstün bir nitelik atfedilmesine gerek yoktur. Karar (judgement) sözcüğü, gerçek problemlerle ilgili olarak uzman tarafından ifade edilen görüşü belirtmek için kullanılır. Böyle bir görüş ifadesi, uzmanın “içgüdüsel yargısı/kararı” olmak zorunda değildir, ancak ideal olarak, önceki deneyimler hakkındaki bilimsel veya diğer bilgilerin kapsamını dikkate alan ve ideal olarak iyi düşünülmüş bir görüş olmalıdır. Karar/görüş ifade etme biçimi, uzmanın yanıtlayacağı sorulara bağlı olacaktır. Kararlardaki belirsizliğin modellenmesinde ise farklı modelleme yaklaşımlarının kullanılması mümkündür. ***Yapılandırılmış uzman kararı/görüşü (SEJ)***, uzman verilerinin toplanması sürecindeki tüm önyargıları ve belirsizlik kaynaklarını en aza indirmeye çalışan ve sürecin mümkün olduğunca şeffaf olmasını sağlayan bir belirsizlik modelleme (uncertainty modelling) yaklaşımıdır. Özellikle uzmanın rolü, normal olarak karar vericinin (ilgili problemde eylem yapmak için uzman verilerini kullanacak kişi veya grubu kastediyoruz) rollerinden ve analistin (SEJ’i uygulayıp sonuçları elde eden/raporlayan kişi veya kişileri kastediyoruz)

rolünden ayrılır. Uzman görüşleri, gerçek hayat problemlerinin çözümünde farklı aşamalarda kullanılabilmektedir. Bunlar:

- Problem yapılandırma
- Stratejileri belirleme
- Tarama
- Belirsizliğin modellenmesi (Tezimizde, Yapılandırılmış Uzman Kararı belirsizliğin modellenmesi için kullanılmıştır.)

Literatürde belirsizliğin modellenmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu çalışmamızda Cooke (1991) tarafından formüle edilen EXCALIBUR yapılandırılmış uzman kararı prosedürü tercih edilmiştir. Cooke'un Klasik Modeli olarak da bilinen Excalibur prosedürü uygulama için seçilmiştir. Prosedür, Klasik Modelin teorik temeli ve ilkeleri kısaca açıklanmıştır.

2.11.1. Excalibur prosedürü

Yapılandırılmış uzman kararı/görüşü uygulaması, uzman kararlarını gerçek bir karar sürecinde bilimsel veriler olarak ele almak amacıyla tüm süreci şeffaf metodolojik kurallara tabi olarak yürütmek için bir çaba göstermeyi gerektirir. Bu uygulamanın (Excalibur) prosedüründeki ana adımlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Uzmanlardan oluşan bir grup seçilir.
2. Uzmanlar, uzmanlık alanları uygulama hakkında bireysel olarak bilgilendirilir.
3. Uzmanlar, kendi alanlarındaki gerçek cevapları bilinen (veya sonradan bilinen hale gelen), sorulara cevaplar verir. Bu sorulara kalibrasyon (seed questions) soruları da denir. Bunun yanında uzmanlara araştırmamıza konu olan (cevaplarını bilmediğimiz/aradığımız) sorular da yöneltilir. Bunlara da ilgi soruları/değişkenleri (variables of interest) denir.
4. Uzmanlar istatistiksel hipotezler olarak ele alınır ve istatistiksel tahmin doğruluğu ve bilgilendiricilik (informativeness) açısından puanlanır. Bu süreç genellikle "kalibrasyon" olarak adlandırılır.
5. Olabilirlik ve bilgilendiricilik puanları, uzmanların belirsizlik dağılımlarının performansa dayalı ağırlıklı kombinasyonlarını elde etmek için kullanılır. Bu

ağırlıkların oluşumunda, istatistiksel tahmin doğruluğu ve bilgilendiricilik iki önemli boyutu oluşturmaktadır. Bir boyuttaki kötü performansı diğeriyle telafi etmek mümkün değildir.

2.11.2. Belirsizliğin modellenmesi/ölçülmesi için uzmanlara yöneltilen sorular

Yalnızca SEJ uygulamasındaki uzmanlar değil (gerçekte belirsizliği ölçtüğümüzün farkında olmasak da) pek çoğumuz günlük yaşamımızda sıklıkla belirsizlik ölçümü ile karşı karşıya kalırız. İnsan beyni bir makine gibi çalışmadığı ve bir olasılıksal model hesabına dayanarak cevap vermediği için belirsizlik genellikle sözlü (verbal) olarak ifade edilir. Sıradan durumlar için çok önemli olmasa da gerçek bir SEJ uygulamasında bu ifadelerin bir kalibrasyonu gerekir. Bu alanda kullanılan pek çok kalibre edilmiş dil ölçeği kullanılmaktadır. Örneğin, alanda çalışan uzmanlar Hükümetlerarası İklim Değişikliği Paneli 2019 (IPCC 2019)'da belirsizliğin modellenmesinde sonuçların değerlendirilen olasılıklarını iletmek için kalibre edilmiş bir dil ölçeği üzerinde anlaşmışlardır. Buna göre *istisna* (<%1), *son derece olası değil* (<%5), *çok olası değil* (<%10), *olası değil* (<%33), *olabilir veya olmayabilir* (%33-66), *muhtemel* (>%66), *çok olası* (>%90), *son derece olası* (>%95) ile *neredeyse kesin* (>%99) şeklinde bir dil ölçeği hazırlanmıştır.

Yapılan çalışmalar uzmanların olasılıklardan ziyade frekanslarla (örneğin gerçekleşme sayısı) daha fazla ilişki kurabileceğini göstermektedir. Örneğin iklim değişikliği üzerine yapılan bir çalışmada 2100 yılına kadar 2°C'den daha az ısınma olması çok olası değil sonucuna varılmıştır. Uzmanların bu karara/görüşe ulaşırken gerçekçi ve kötümser çok sayıda senaryonun yanında çok az sayıdaki (örneğin 100 senaryodan 5-6'sı) iyimser senaryoyu göz önünde bulundurduğu düşünülebilir.

Yukarıda değinilen IPCC 2019 ölçeği ve benzerleri her ne kadar belirsizliğin ifade edilmesinde oldukça kapsamlı bir yapı sunuyor olsa da; SEJ prosedüründe uygulama kolaylığı açısından daha az sayıda ifade içeren (3 veya 5) bir yapının kullanılması uygulama kolaylığı açısından tavsiye edilmektedir. Örnek olarak (Tablo 2.3.):

Tablo 2.3. Türkiye’deki büyükbaş hayvan sayısı ne kadardır? (Milyon)

	%5	%50	%95
<i>Uzman 1</i>	12	16	20
<i>Uzman 2</i>	15	20	25
...			

Görüldüğü gibi her bir uzman %5, %50 ve %95 kantilleri için bir karar/tahmin belirtmektedir. Burada örneğin Uzman 1 için;

- Medyan (%50 kantil) tahmini 16'dır, yani Türkiye’deki büyükbaş hayvan sayısı için 16 milyonun en iyi tahmin olduğunu düşünmektedir/inanmaktadır. Diğer bir ifadeyle gerçek değer 16'nın altında veya üzerinde olma olasılığının %50 olduğuna inanmaktadır.
- Alt sınır (%5 kantil) 12, yani Türkiye’deki büyükbaş hayvan sayısının 12 milyondan az olma ihtimalinin %5 olduğuna inanıyor. (son derece olası değil - extremely unlikely)
- Üst sınır (%95 kantil) 20, yani Türkiye’deki büyükbaş hayvan sayısının 20 milyondan az olma ihtimalinin %95 olduğuna inanıyor. (son derece olası - extremely likely).

Basit bir tanımla; medyan (%50 kantil) tahmini ilgili uzmanın en iyi tahminini (best estimation) verirken alt ve üst sınırlar (kantiller) bu tahmine güvenilir bir aralık çizmektedir.

Belirsizliğin modellenmesinde kullanılacak yapıya karar verildikten sonra uzmanlara 2 grup soru yöneltilir. Bunlar gerçek cevapları bilinen (veya sonradan bilinen hale gelen kalibrasyon (seed variables) soruları ve araştırmamıza konu olan (cevaplarını bilmediğimiz/aradığımız) sorular ilgi soruları/değişkenleri (variables of interest)’dir.

Kalibrasyon soruları, cevapları analist tarafından bilinen ancak uzmanlar tarafından bilinmemesi gereken sorulardır. Sorular, uzmanların değerlendirmelerini sunabilecekleri bir belirsizlik içermeli, uzmanlar tarafından ezbere bilinmiyor, uzmanlığına göre yaklaşık tahminlenebiliyor olmalıdır. İyi kalibrasyon soruları

bulmak, herhangi bir uzman kararı çalışmasında çok önemli bir adımdır. Genellikle, resmi verilerden, kamuya açık olan/olmayan raporlardan elde edilir.

İlgi soruları/değişkenleri, tanımlanması genellikle herhangi bir çalışmanın başlangıç noktası olan; yani çalışmanın uzmanlardan elde etmeyi istediği ve halihazırda cevabı olmayan/bilinmeyen sorulardır.

Çalışmayı yapan analistler ihtiyaçlarına göre belirledikleri sayıda kalibrasyon ve ilgi sorusunu uzmanlara yöneltebilirler. Genellikle kalibrasyon sorusu olarak 8-10 adet sorunun altına inilmemesi ve uzmanları bunaltıp çalışmanın verimliliğini düşürmemek adına soru sayısında aşırıya kaçılmaması tavsiye edilmektedir.

2.11.3. Cevapların değerlendirilmesi

Yukarıda tanımlarını verdiğimiz soru gruplarından ilki olan kalibrasyon soruları aslında uzmanların verdikleri cevaplara göre skorlar aldığı ve bu skorlara göre ilgi soruları/değişkenlerinin cevaplarının ağırlıklandırıldığı sorulardır. Yani ilk olarak uzmanların kalibrasyon skorlarının elde edilmesi gerekir. Bu bölümü bir örnekle üzerinden anlatmamız daha açıklayıcı olacaktır.

3 uzmanın 5 farklı soru için %5, %50 ve %95 kantillerini içerecek şekilde cevap verdiği bir çalışma olduğunu farz edelim. Sorularımız:

- 1- Türkiye'deki büyük baş hayvan sayısı kaçtır? (Realizasyon: 18,2 milyon)
- 2- Türkiye'deki aktif veteriner fakültesi sayısı kaçtır? (Realizasyon: 28)
- 3- İvermektinlerin ette kalıntı süresi ne kadar? (Realizasyon: 35 gün)
- 4- Holstein ineklerde sütteki yağ oranı nedir? (Realizasyon: 3-3,5)
- 5- Sağlıklı bir inekte dakikada solunum sayısı kaçtır? (Realizasyon: 10-30)

Buna göre 3 uzmanın verdiği cevaplar da aşağıdaki gibi olsun.

Sorular	Realizasyon	Uzman 1			Uzman 2			Uzman 3		
		5%	50%	95%	5%	50%	95%	5%	50%	95%
1	18,2	15	20	25	28	34	35	25	35	40
2	28	20	40	60	1	32	35	30	35	37
3	35	10	11	12	26	27	28	30	40	45
4	3,25	12	17	19	25	33	40	21	29	40
5	20	10	13	15	25	30	35	30	35	40

Dikkatli bakıldığında, uzmanın her bir soruya cevap olarak verdiği üç kantilin, aşağıdaki gibi 4 kantiller arası aralığı (interquartile range-IQ) tanımladığını görülecektir.

- IQ1 – %5 kantilden küçük
- IQ2 – %5 ile %50 arasında
- IQ3 – %50 ile %95 arasında
- IQ4 – %95 kantilden daha büyük.

Diğer bir değişle realizasyon değeri (yani sorunun gerçek cevabı) bu 4 aralıktan sadece birine düşebilir. Böylece her bir uzman için ampirik bir olasılık vektörü, realizasyon değerlerinin 4 kantil aralığından birine düştüğü soruların oranından elde edilebilir. Burada, ampirik olasılık vektörü $s = (s_1, s_2, s_3, s_4)$, aşağıdaki gibi hesaplanır.

- s_1 = gerçekleştirmenin IQ1'e denk geldiği soruların oranı
- s_2 = gerçekleştirmenin IQ2'ye düştüğü soruların oranı
- s_3 = gerçekleştirmenin IQ3'e düştüğü soruların oranı
- s_4 = gerçekleştirmenin IQ4'e düştüğü soruların oranı

Dolayısıyla ampirik olasılık vektörleri, yapılandırılmış uzman kararı uygulamasında realizasyon değerlerinin dört kantil arası aralığın her birine düşme olasılığını yakalamış olur. Tabi bu olasılıkların teorik olarak ne olması gerektiği de çalışma kurgulanırken belirlenmiştir. Soruları cevaplayan uzman aslında

– %5'lik kantillere verdiği cevaplarla, realizasyonun %5'lik nicelikten daha düşük olma olasılığının %5 olduğuna,

- %95 kantillere verdiği cevaplarla, ralizasyonun %95 oranından daha büyük olma olasılığının %5 olduğuna,
- ayrıca, %5 ve %50 kantillere verdiği cevaplarla, ralizasyonun %5 ile %50 arasında olma olasılığının %45 olduğuna,
- ayrıca, %50 ve %95 kantillere verdiği cevaplarla, ralizasyonun %50 ile %95 arasında olma olasılığının %45 olduğuna inandığını belirtiyordur.

Bu durumda teorik olasılık vektörüne de $p = (p_1, p_2, p_3, p_4) = (0.05, 0.45, 0.45, 0.05)$ şeklinde gerçekleşir. Böylece bir uzmanın ampirik olasılık vektörü s 'nin teorik olasılık vektörü p 'den ne kadar farklı olduğunu ölçebiliriz. Bunun için, matematiksel istatistikte sıkça kullanılan, bir olasılık dağılımının (s) ikinci bir referans olasılık dağılımından (p) ne kadar farklı olduğunun bir ölçüsü olarak (literatürde göreceli entropi olarak da bilinir) Kullback-Leibler sapmasını hesaplıyoruz.

$$I(s, p) = s_1 * \ln(s_1/p_1) + s_2 * \ln(s_2/p_2) + s_3 * \ln(s_3/p_3) + s_4 * \ln(s_4/p_4)$$

$s_i = 0$ olduğunda, $s_i * \ln(s_i/p_i) = 0$ olacak şekilde alınır.

Kalibrasyon skoru, bir uzmanın ampirik olasılık vektörü s 'nin teorik olasılık vektörü p 'den ne kadar farklı olduğunu ölçen bir metriktir. Kullback-Leibler sapması kullanılarak, m , kalibrasyon sorularının sayısı, F de 3 serbestlik dereceli bir ki-kare dağılımının kümülatif dağılım fonksiyonunu (cdf) ifade ediyorken kalibrasyon skoru şu şekilde hesaplanır.

$$Cal(e) = 1 - F(2 * m * I(s, p))$$

Kalibrasyon skoru tüm kalibrasyon sorularına göre hesaplanır ve uzmanların değerlendirmelerinin istatistiksel olarak doğru olup olmadığını ölçer. Skor, 0 ile 1 arasında değerler alır ve ne kadar yüksekse, o kadar iyidir.

Uzmanların değerlendirilmesinde kullanılan ikinci ölçüt bilgilendiricilik skorudur. Uzmanların belirlemiş oldukları tahmin aralıklarına göre değerlendirmelerinin ne kadar bilgilendirici olduğunu ölçer.

Bilgilendiricilik skoru, her soru için ve o soru için tüm uzmanların değerlendirmeleri dikkate alınarak hesaplanır. Bilgilendiricilik skoru hesaplarken;

$L = \text{minimum}(\text{tüm uzmanlar \%5 kantil, gerçekleşme})$

$U = \text{maksimum} (\text{tüm uzmanlar \%95 kantil, gerçekleşme})$

Buradan, %10 aşma kuralı göz önünde bulundurularak içsel aralık belirlenir

$$[L^*, U^*] = [L - 0.1 * (U - L), L + 0.1 * (U - L)],$$

İçsel aralık hesaplandıktan sonra, bilgilendiricilik skoru şu şekilde hesaplanır:

$$I(e) = 0.05 * \ln\left(\frac{0.05}{q5 - L^*}\right) + 0.45 * \ln\left(\frac{0.45}{q50 - q5}\right) + 0.45 * \ln(0.45/(q95 - q50)) + 0.05 * \ln(0.05)/(U^* - q95) + \ln(U^* - L^*).$$

$$Inf(e) = \frac{\sum_1^{soru\ sayısı} I(e)}{soru\ sayısı}$$

Kalibrasyon skoru ve bilgilendiricilik skoru dikkate alınarak bir uzmanın birleşik skoru şu şekilde hesaplanır

$$CS(e) = Cal(e) * Inf(e)$$

Son olarak; araştırma konumuz olan ilgilenilen değişkenler (variable of interests) için yapılacak tahminlerde kullanılmak üzere uzmanların karar üzerindeki ağırlıkları hesaplanır. Bir uzman için normalleştirilmiş ağırlık, birleşik puanının tüm birleşik puanların toplamına bölünmesiyle elde edilir. *i*'inci uzman için

$$w(i) = \frac{CS(e_i)}{\sum CS(e)}$$

Ağırlıkların toplamı 1'e eşit olduğu için normalleştirilmiş olarak adlandırılır.

2.11.4. Performansa dayalı ağırlıklar ve karar vericinin oluşturulması

Uzmanın kalibrasyon sorularındaki “performansına” göre belirlendiği için de “performansa dayalı (normalleştirilmiş) ağırlık” olarak değerlendirilir. Uygulamada, yalnızca belirli bir eşikten daha yüksek bir kalibrasyon puanı ile sonuçlanan uzmanların değerlendirmelerini dikkate almanın faydalı olduğu görülmüştür. Kalibrasyon skoru, istatistiksel bir hipotez testinin (uzman değerlendirmelerinin istatistiksel olarak doğru olduğu) p değeri olarak yorumlanabileceğinden, 0,05'lik standart anlamlılık düzeyi bir eşik değeri olarak kullanılabilir.

Performansa dayalı ağırlıklar, uzman değerlendirmelerinin (uzmanların) dağılımlarını birleştirmemize imkân verir. Elde edilen dağılım bir “Karar Verici (decision maker)”’nin dağılımıdır ve aşağıdaki formüllerle elde edilir. f ’nin olasılık yoğunluk fonksiyonunu (pdf) ve F ’nin kümülatif dağılım fonksiyonunu (cdf) gösterdiği ve N ’nin uzman sayısı olduğu durumda Karar Vericinin dağılımının formülü şu şekilde bulunur.

$$f_{DM} = w_1f_1 + w_2f_2 + \dots + w_Nf_N$$

$$F_{DM} = w_1F_1 + w_2F_2 + \dots + w_NF_N$$

Çalışmamızda kullandığımız Klasik Modelde, Karar Verici (DM) terimi, elde edilen birleşik dağılıma atıfta bulunmak için kullanılır. Yani DM yapılandırılmış uzman kararı prosedürü ile oluşturulan bir yapay uzmana karşılık gelir. Gerçek (şahıs) karar vericinin bu dağılımı kendi dağılımı gibi benimseyeceği varsayılır.

Klasik model performansa dayalı ağırlıkların kullanılmasını önermekle birlikte, gerçek (şahıs) karar verici performansları göz ardı ederek her uzmana eşit ağırlık vererek de bir yapay DM elde edebilir. Fakat yapılan araştırmalarda performansa bağlı ağırlıkların kullanımının daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

2.12. Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (SEJ)’in etkili TİR bildirim yöntemi belirlenmesi için uygulanması

Türkiye’de veteriner farmakovijilans üzerine yapılmış araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Veteriner hekimlerin farmakovijilans farkındalığı ve dolayısıyla TİR bildirim sayıları da oldukça azdır. TİR bildiriminin hangi yöntemlerle yapılmasının bu sayıyı artırdığına/artıracağına dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Yani aslında SEJ uygulamalarına ihtiyaç duyulan “halihazırda veri bulunmaması/verinin yeterli olmaması” durumu ile karşılaşmıştır. Bu nedenle alandaki belli sayıda veteriner hekime yapılacak klasik (katılıyorum-katılmıyorum tipi) bir anket çalışması yerine alanın uzmanlarıyla bir SEJ uygulaması yapılmasına karar verilmiştir. Bununla birlikte Burdur, Denizli ve Muğla’da veteriner ilaçlar için farmakovijilans taramasının yapılması ve ayrıca veteriner hekimlerin farmakovijilans farkındalıklarının

belirlenmesi, farkındalığın arttırılmasında uygun yöntemlerin belirlenmesi, TİR bildirimini kolaylaştıracak yöntemlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Çalışmanın Evreni

Çalışma evreni Burdur-Muğla-Denizli illerinde büyükbaş ve küçükbaş üzerine sahada çalışan veteriner hekimlerdir. Bu evren içerisinde 103 kişilik bir örneklem Basit Rasgele Örnekleme yöntemiyle belirlendi (103 rakamı güç analizinden hareketle belirlenmiştir). Araştırmaya Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.07.2020 tarih ve GO 2020/166 sayı ile onay verilmiştir.

3.2. Uygulanan Anketin Geliştirilmesi

Klasik anket geliştirme sürecinin adımları takip edildi. Araştırmada tanımlanan problem ve amaca yönelik olarak hazırlanan soru havuzu EK’te sunulmuştur. Çalışmalara başlarken ilk olarak uzman görüşlerinden de faydalanılarak bir ön uygulama formu hazırlandı. Anketin kapsamının yeterli olup olmadığına, maddelerin amaçlanan özelliği ölçüp ölçmediğine ve madde ifadelerinin anlaşılır olup olmadığına yönelik uzman görüşleri alındı. Ön uygulama ile anketin geçerlik ve güvenirliği analiz edildi, elde edilen sonuçlara göre ankete son şekli verildi.

3.3. Veri Toplama İşlemi ve Analizi

Örneklemdaki veteriner hekimlerle yüz yüze görüşme yoluyla anket sorularına cevap aranması şeklinde gerçekleştirildi. Doldurulacak olan anket formu 2 ana bölümden oluşacak şekilde hazırlandı. Birinci ana bölümde klasik farmakovijilans formu ve klasik araştırma soruları bulunmaktadır. Bu bölümden elde edilen verilerin analizinde; öncelikle açıklayıcı veri analizi (exploratory data analysis) uygulanarak cevaplara ilişkin temel tanımlayıcı istatistikler ve grafikler elde edildi. Buradaki analizler JAMOVİ paket programı ile gerçekleştirildi.

İkinci ana bölümde ise Yapılandırılmış Uzman Kararı/görüşü (Structural Expert Judgement-SEJ) yönteminde kullanılan kalibrasyon soruları ve uzmanlık

araştırma soruları bulunmaktadır. SEJ in alt yöntemlerinden “Cooke’un klasik modeli” kullanıldı. Bu yöntemin aşamaları; bir araştırma grubunun oluşturulması, çalışmanın yürütüleceği bir uzman grubunun seçilmesi, uzmanlara yönelik yapılandırılmış bir seri anketlerin uygulanması, anketlerin uygun yöntemlerle değerlendirilmesi, uzmanlara geribildirim yapılması ve sonuçların raporlandırılmasından oluşmaktadır (Cooke, 1991; Cooke ve Goossens, 2000; Yurt ve Kadioğlu, 2019). Bu bölümde elde edilen veriler Excalibur programı kullanılarak analiz edildi. Analizde sırasıyla uzmanların tanımlanması ve cevapların girilmesi, uzman skorlarının ve kombinasyonlarının belirlenmesi, sonuçların elde edilmesi, dayanıklılık analizi adımları izledi. Uzmanların kombinasyonunda performansa dayalı ağırlık yöntemi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmanın ilk bölümünde TİR bildirimlerine ait açıklayıcı veri analizi sonuçları verilmiştir. İkinci bölümde görüşülen 103 veteriner hekime TİR bildirim yöntemine dair yapılan anketin ait açıklayıcı veri analizi sonuçları elde edilmiştir. Üçüncü bölümünde ise yapılandırılmış uzman kararı prosedürü ile elde edilen bulgulara yer verilmiştir.

4.1. TİR geri bildirimleri için açıklayıcı veri analizi

Hekimlerin çalışma süreleri ve yüzdeleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Bölgede 15 yıldan uzun süredir çalışan hekimlerin oranı en yüksek (%33,98) bulundu.

Tablo 4.1. Hekimlerin çalışma süreleri (n=103)

Çalışma Süresi	Sayı (n) ve yüzde (%)
1-5 yıl	24,27 (n=25)
6-10 yıl	23,30 (n=24)
11-15 yıl	18,45 (n=19)
>15 yıl	33,98 (n=35)

Hekimlerin mezun oldukları veteriner fakülteleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Bölgede çalışan veteriner hekimler en yüksek oranda lisans eğitimlerini Van Yüzüncü Yıl Üniversitesinde (%13,59) tamamladığı belirlendi. Bunu Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (%11,65), Fırat Üniversitesi (%10,68) ve Selçuk Üniversitesi'nin (%9,71) takip ettiği görüldü.

Tablo 4.2. Hekimlerin mezun oldukları üniversiteler

Mezun olunan üniversite	Sayı (n) ve yüzde (%)
Adnan Menderes Üniversitesi	3,88 (4)
Afyon Kocatepe Üniversitesi	8,74 (9)
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi	11,65 (12)
Ankara Üniversitesi	8,74 (9)
Atatürk Üniversitesi	4,85 (5)
Erciyes Üniversitesi	0,97 (1)
Fırat Üniversitesi	10,68 (11)
Harran Üniversitesi	0,97 (1)
İstanbul Üniversitesi	6,80 (7)
Kafkas Üniversitesi	8,74 (9)
Kırıkkale Üniversitesi	3,88 (4)
Selçuk Üniversitesi	9,71 (10)
Uludağ Üniversitesi	6,80 (7)
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi	13,59 (14)

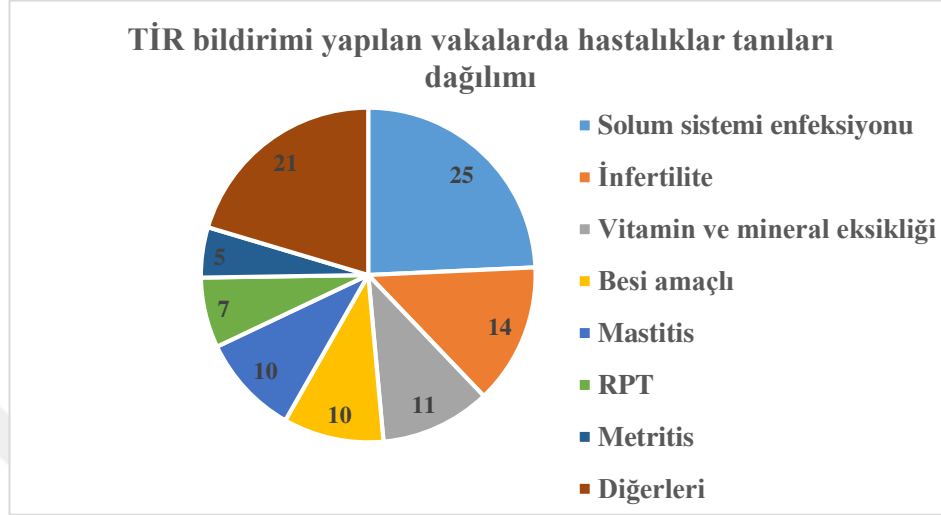
Ters ilaç reaksiyonu bildirilen hayvan türleri arasında Sığır, Koyun ve köpek bulunmaktadır. TİR bildirimlerinin %92,23'i sığır (n=95), %4,85'si koyun (n=5) (sakız, merinos) ve %2,91'i köpektir (n=3). Sığırların arasında %58,15'i holstein'dir, bunu simentalin (%28,15) takip ettiği görüldü.



Şekil 4.1. TİR bildirimlerinin hayvan türlerine göre dağılımları

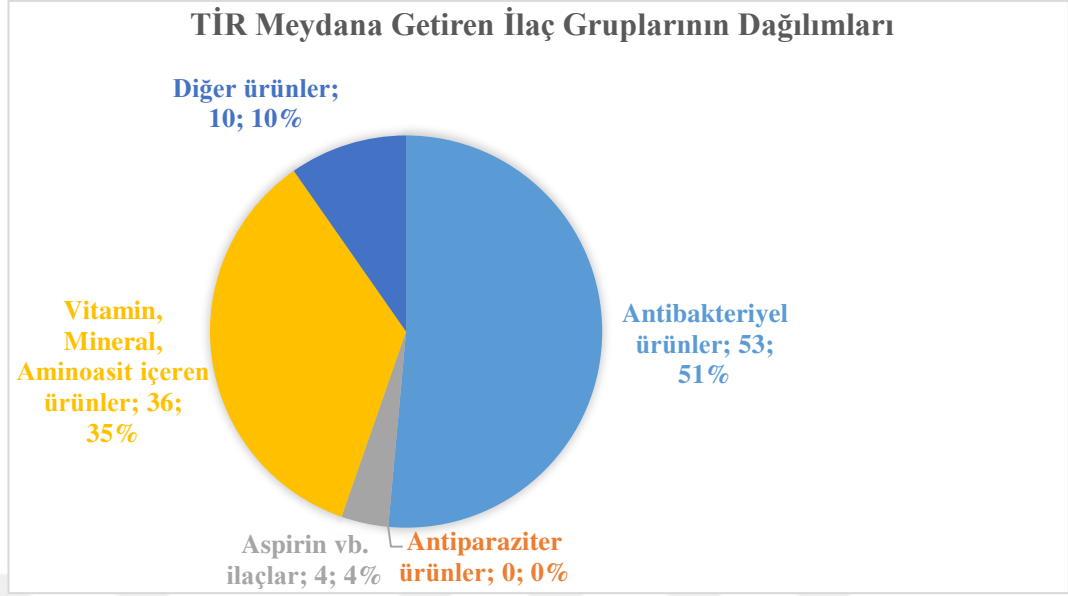
TİR bildirimi yapılan vakalarda veteriner hekimler solunum sistemi enfeksiyonu (n=25), infertilite (n=14) vitamin ve mineral eksikliği (n=11), besi amaçlı

(n=10), mastitis (n=10), Retikulooperitonitis travmatika (RPT) (n=7), metritis (n=5) ve diğer hastalıklar (n=21) için tanı koymuşlar ve tedavi uygulamışlardır (Şekil 4.1.).



Şekil 4.2. TİR bildirimi yapılan vakalarda koyulan tanıların dağılımı

TİR meydana getiren ilaç gruplarının başında antibakteriyel ürünler (n=53, %51,46) gelmiştir (Şekil 4.2.). Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en fazla TİR oluşturan grup beta-laktam antibiyotiklerdir (n=33). Bunu sırasıyla makrolid (n=12), aminoglikozid (n=3), kinolon (n=2), tetrasiklin (n=2) ve fenikol (n=1) grupları takip etti. Beta-laktam antibiyotik grubunda en çok TİR bildirilen penisilinler olurken, makrolid grubunda Tilmikosin olmuştur. Antiparaziter ürünlerde herhangi bir TİR bildirimi olmadı. Aspirin ve benzeri ürünlerde sadece 4 TİR bildirimi oldu. Bunlardan 3'üne Ketoprofen sebep olurken 1'sine fluniksin meglumun neden olmuştur. Vitamin-mineral-aminoasit içeren ürünlerde TİR bildirimi (n=36) antibiyotiklerin ardından en yüksek seviyede gerçekleşti. Diğer ürünlerde TİR bildirimi 10'dur. Diğer ürünler içerisinde bildirilen TİR'lere sebep olan ilaç grupları içerisinde aşılarda, yerel anestezi madde ve antihistaminik madde bulunmaktadır. Antiparaziter maddelerin neden olduğu TİR bildirimi hiç yapılmadı. Bu çalışmaya etkisiz ilaç bildirimleri dahil edilmedi.



Şekil 4.3. TİR oluşturan ilaç gruplarının dağılımı

Antibiyotiklerden kaynaklanan TİR’lerde hafif, orta ve şiddetli anafilaksi (53) gözlenmiştir. Anafilaksi meydana gelen hayvanların 20 tanesi ölmüştür. Hayatta kalanların (n=33) 24 tanesine başta antihistaminik olmak üzere ve daha düşük oranda atropin uygulaması, steroid uygulaması ve sıvı sağaltımı yapılmıştır. 9 hayvana herhangi bir müdahale edilmeden iyileşme gerçekleşmiştir. Antiparaziter ürünlerde herhangi bir TİR bildirimi yapılmamıştır (Tablo 4.3.).

Aspirin vb. ilaçlarda TİR bildirimi olarak anafilaksi (n=3) ve gastrointestinal kanama (n=1) bildirilmiştir. Aspirin vb. ilaçlardan kaynaklı TİR bildirimi yapılan hayvanların hepsi ölmüştür.

Vitamin- mineral – aminoasit içeren ürünlerden kaynaklı 36 adet TİR bildirimi yapılmıştır. TİR bildirilen hayvanların 21 âdeti hayatta kalmış ve 15 adeti ölmüştür. Hayatta kalanların 16’sına başta antihistaminik olmak üzere, atropin, steroid ve soğuk duş uygulamaları yapılmıştır. TİR bildirimi yapılan 5 hayvana herhangi bir uygulama yapılmadan iyileşme gerçekleşmiştir. Diğer ürünlerden TİR bildirimi 10 adettir ve bunun aşılardan kaynaklı olanları 6 adettir. Bu hayvanlardan 4’ü ölmüştür ve 2’si antihistaminik tedavisi yapılarak iyileşme gerçekleştiği bildirilmiştir.

Veteriner hekimler TİR bildirimini yaptıkları vakaların %61,10'unda (n=65) en az iki ilaç kullanmıştır. Bu 65 vakanın 42'sinde ikincil ilaç olarak kullanılan yardımcı ürünlerin toplam vakada TİR bildirilen etken maddeler olduğu veya etken maddelerin grubunda yer aldığı gözlemlendi. Veteriner hekimin ikincil ilaç olarak kullandığı ilaçların da TİR meydana getirmiş olma ihtimali vardır. Örneğin, etken madde olarak lidokain kullanılan vakada TİR bildirimi yapılmıştır. Ancak, o vakada ikincil ilaç olarak beta-laktam grubu antibiyotik de kullanılmıştır.

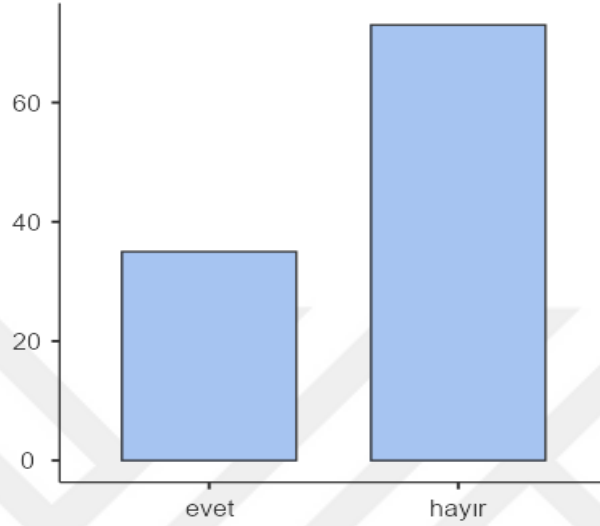


Tablo 4.3. İlaçlarda rastlanılan ters ilaç reaksiyonları

İlaç grupları	İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Antibiyotikler	Beta-laktam antibiyotikler	Anafilaksi (n=23) Türlerde dökülme (n=1)
	Penisilin+dihidrostreptomisin	Anafilaksi (n=7)
	Penisilin+streptomisin	Anafilaksi (n=2)
	Penisilin+streptomisin+ neomisin+Prednizolon	Anafilaksi (n=1)
	Tulatromisin	Anafilaksi (n=2)
	Linkomisin+spektinomisin	Anafilaksi (n=1)
	Gentamisin	Anafilaksi (n=2)
	Spiramisin	Anafilaksi (n=1)
	Florfenikol	Anafilaksi (n=1)
	Tilmikosin	Anafilaksi (n=7)
	Tildipirosin	Anafilaksi (n=1)
	Oksitetrasiklin	Anafilaksi (n=2)
	Gamitromisin	Anafilaksi (n=1)
	Enrofloksasin	Anafilaksi (n=1)
	Danofloksasin	Anafilaksi (n=1)
	Ketoprofen	Anafilaksi (n=2)
		Gastrointestinal kanama (n=1)
Aspirin vb. ilaçlar	Fluniksin meglumin	Anafilaksi (n=1)
Vitamin - mineral – aminoasit içeren ürünler	Selenyum + vitamin E	Anafilaksi (n=5)
	İz element kombinasyonu	Anafilaksi (n=5)
	Bakır + Vitamin B12	Anafilaksi (n=2)
	Magnezyum	Anafilaksi (n=1)
	Kalsiyum + Magnezyum	Anafilaksi (n=1)
	Vitamin A, D3 ve E	Anafilaksi (n=9)
		Abort (n=1)
	Sodyum selenit + Vitamin B1 + Vitamin E	Anafilaksi (n=4)
	Kalsiyum	Anafilaksi (n=1)
		Taşikardi (n=1)
	Aminoasit kombinasyonu	Anafilaksi (n=2)
	Vitamin A, D3, C ve E	Anafilaksi (n=3)
	Vitamin A, D3, C, E ve selenyum	Anafilaksi (n=2)
	Vitamin B10, B2, B6, B12,	Anafilaksi (n=1)
	Niasin ve D-pantenol	
	Lidokain + Adrenalin	Anafilaksi (n=1)
Diğer ürünler	Genabilik asit	Anafilaksi (n=1)
	Tripelenamin HCl	Anafilaksi (n=2)
	Aşı	Anafilaksi (n=6)

4.2. Farmakovijilans farkındalığı anketi için açılımlayıcı veri analizi

Burdur-Muğla-Denizli illerinde sahada çalışan 103 veteriner hekimle yapılan yüzyüze anket çalışması sonucunda elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir.

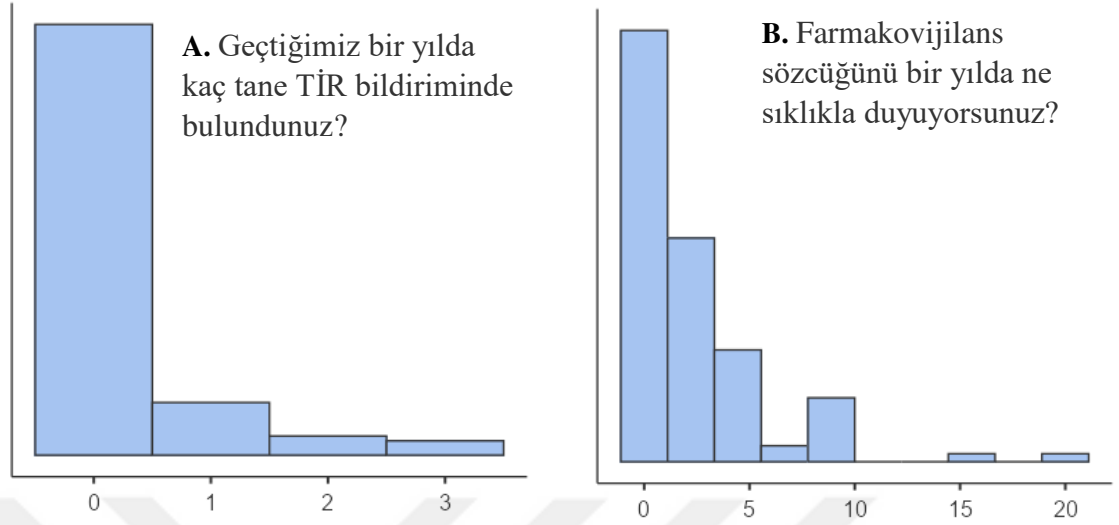


Şekil 4.4. Daha önce TİR bildiriminde bulunan hekimlerin oranı

Ulaşılan ilk bulgu hekimlerin %66,99 gibi çok büyük bir kısmının daha önce hiç TİR bildiriminde bulunmadığıdır. TİR bildiriminde bulunanların büyük çoğunluğunun da 1 kez bildirimde bulunduğu düşünüldüğünde bölge ve ülke geneli yapılan TİR bildirimi sayısının oldukça düşük olması doğaldır.

Tablo 4.4. Veteriner hekimlerin ortalama TİR bildirimleri

	Geçtiğimiz bir yılda kaç tane TİR bildiriminde bulundunuz?	Farmakovijilans sözcüğünü bir yılda ne sıklıkla duyuyorsunuz?
Ortalama	0,259	2,59
SEM	0,0636	0,335
Medyan	0,00	1,50



Şekil 4.5. Hekimlerin bir yıl içerisinde yaptıkları TİR bildirim sayıları

Yine görüşülen veteriner hekimlerin büyük kısmı Farmakovijilans terimini son bir yılda hiç duymadıklarını söylemişlerdir. Uç değerlerin (yüksek sayıda duyduğunu söyleyenlerin) etkisiyle ortalaması 2,59, ortancası 1,5 bulunmuştur.

Hem genel durumun görülmesi hem de SEJ çalışmasına kaynaklık etmesi için veteriner hekimlere farklı Farmakovijilans bilgilendirme (farkındalık) yöntemleri uygulandığında TİR bildirimlerinin nasıl değişeceği ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Cevapları (Azalır, Değişmez, Artar) olacak şekilde sorulan sorular şunlardır:

- A.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belli aralıklarda ilde düzenlenen konferanslar ile 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısını
- B.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belli aralıklarda ilçede düzenlenen konferanslar ile 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısını
- C.** Farmakovijilans bilgilendirme için yapılan toplantılara katılımın zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısını
- D.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme akıllı telefonlarda uygulama ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısını
- E.** Her TİR raporu başına pirim verilmiş olsa idi 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısını

F. Veteriner hekimler odası tarafından veteriner farmakovijilans defterleri tutulması zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı

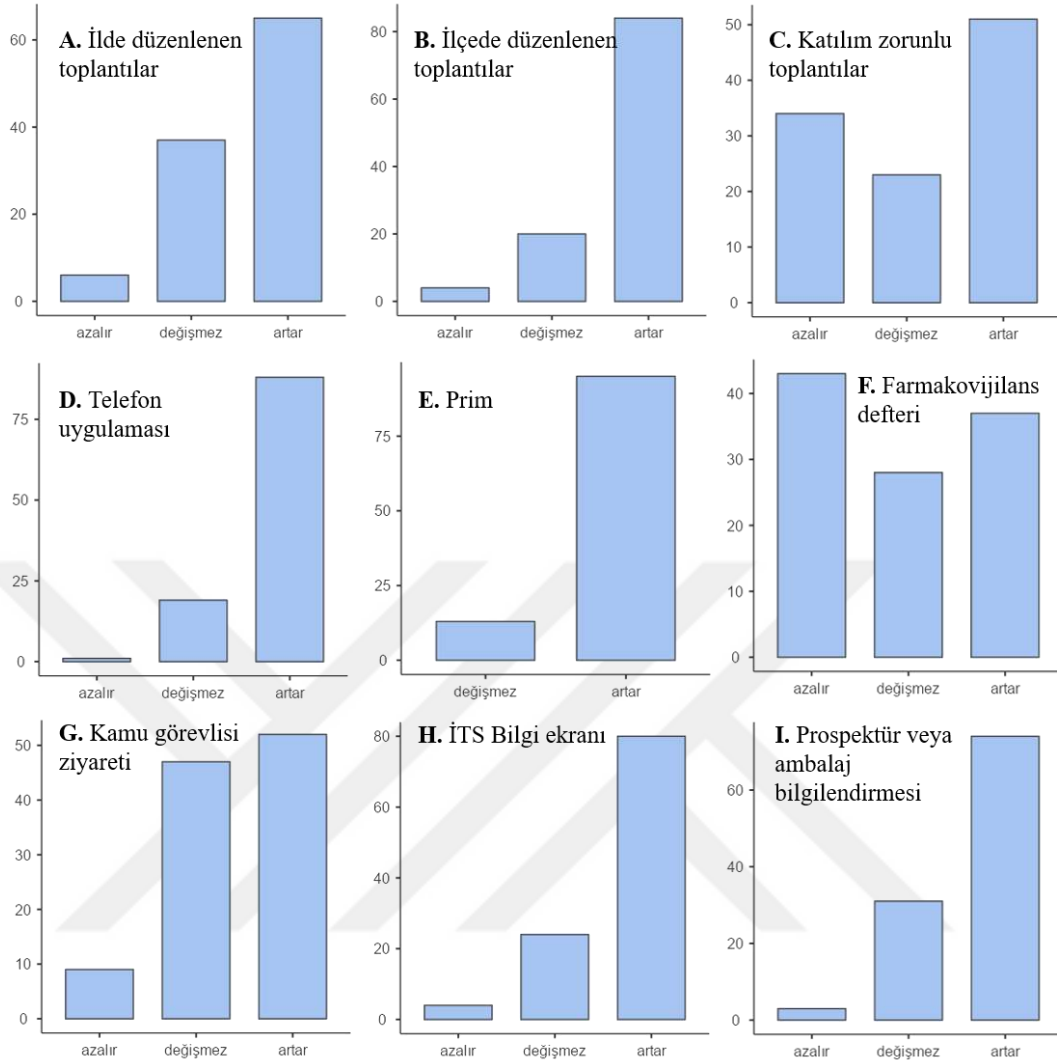
G. Her ilde görevlendirilen kamu veteriner farmakovijilans görevlisi ayda bir bilgilendirme ve veri toplama ziyaretleri yapsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı

H. İlaç Takip Sistemi (İTS) kullanım sırasında Farmakovijilans hatırlatma ekranları olsa 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı

I. İlaç prospektüsünde veya ilaç ambalajının dışında Farmakovijilans ile ilgili bilgi olsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı

Hekimlerden alınan yanıtlar aşağıdaki grafikte özetlenmiştir. Özellikle öne çıkan bulgular şöyledir:

- Bilgilendirme toplantıları ilçelerde yapılırsa (artar %77,8) diyenler ilde yapılmasından (artar %60,2) daha faydalı olabileceği düşünülmektedir.
- Bilgilendirme toplantıları “zorunlu” olursa azalır ve değişmez diyenler artar diyenlerle başa baş noktadadır.
- “Prim” verilmesi halinde TİR bildirimlerinin oldukça artacağı düşünülmektedir (%88).
- Prim dışında Telefon uygulaması (artar %81,5), ITS bilgi ekranı (artar %74,1) ve Prospektüs/ambalaj bilgilendirmesi (artar %68,5), yöntemlerinin de oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir.
- Farmakovijilans defteri tutma fikri pek tasvip edilmemiştir (azalır %40, değişmez %24, artar %36).



Şekil 4.6. Veteriner hekimlere farklı Farmakovijilans bilgilendirme (farkındalık) yöntemleri uygulandığında TİR bildiriminin nasıl değişeceği ile ilgili sorular sorular ve cevapları. **A.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belli aralıklarda ilde düzenlenen konferanslar ile 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **B.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belli aralıklarda ilçede düzenlenen konferanslar ile 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **C.** Farmakovijilans bilgilendirme için yapılan toplantılara katılımın zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **D.** Farmakovijilans hakkında bilgilendirme akıllı telefonlarda uygulama ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **E.** Her TİR raporu başına pirim verilmiş olsa idi 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **F.** Veteriner hekimler odası tarafından veteriner farmakovijilans defterleri tutulması zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı **G.** Her ilde görevlendirilen kamu veteriner farmakovijilans görevlisi ayda bir

bilgilendirme ve veri toplama ziyaretleri yapsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı **H.** İlaç Takip Sistemi (İTS) kullanım sırasında Farmakovijilans hatırlatma ekranları olsa 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı **I.** İlaç prospektüsünde veya ilaç ambalajının dışında Farmakovijilans ile ilgili bilgi olsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı

Ayrıca sorulan sorularda telefon (azalır %3, değişmez %53, artar %44) ve e-posta (azalır %8, değişmez %60, artar %32) yoluyla yapılacak bilgilendirmelerin etkisinin sınırlı olacağı düşünülmektedir.

4.3. TİR bildirim için en uygun yöntemlerin belirlenmesi için SEJ prosedürü bulguları

Yöntem kısmında anlatılan metodolojiye dayanarak çalışma bölgesinden 17 uzman seçilmiş ve uzmanlara kalibrasyon soruları sorulmuştur. Kalibrasyon sorularına verilen cevaba göre uzmanlar Excalibur v1.6 Pro programı ile değerlendirilmiştir. Kalibrasyon skorları ve SEJ prosedüründeki ağırlıkları aşağıdaki gibidir (Şekil 4.5.).

Excalibur v1.6 Pro: enverSEJ2 - [Expert scores: enverSEJ3]

File Items Experts Assessments Edit Calculate Window Help

Results of scoring experts
 Bayesian Updates: no Weights: global DM Optimisation: no
 Significance Level: 0,05 Calibration Power: 1

Nr.	Id	Calibr.	Mean relative total	Mean relative realization	Numb real	UnNormalized weight	Normaliz.weight without DM	Normaliz.weight with DM
1	_exp 1	0,01708	1,342	1,05	10	0	0	0
2	_exp 2	0,2282	1,928	1,47	10	0,3354	0,07541	0,07172
3	_exp 3	0,01397	1,121	1,091	10	0	0	0
4	_exp 4	0,07502	1,298	1,193	10	0,08953	0,02013	0,01915
5	_exp 5	0,7069	1,277	1,14	10	0,8062	0,1813	0,1724
6	_exp 6	0,01072	1,373	1,142	10	0	0	0
7	_exp 7	0,01397	2,197	1,33	10	0	0	0
8	_exp 8	0,06083	1,221	0,9704	10	0,05903	0,01327	0,01262
9	_exp 9	0,00599	1,706	1,224	10	0	0	0
10	_exp 10	0,3136	1,508	1,157	10	0,3629	0,08159	0,0776
11	_exp 11	0,1917	1,526	1,033	10	0,1979	0,04451	0,04233
12	_exp 12	0,3136	1,832	1,364	10	0,4276	0,09614	0,09144
13	_exp 13	0,1242	2,087	1,555	10	0,1932	0,04344	0,04132
14	_exp 14	0,1917	1,807	1,455	10	0,2788	0,06269	0,05963
15	_exp 15	0,2282	2,359	1,911	10	0,4359	0,09802	0,09323
16	_exp 16	0,3136	1,151	1,037	10	0,325	0,07308	0,06951
17	_exp 17	0,6827	1,97	1,371	10	0,9358	0,2104	0,2001
18	DMaker 1	0,5503	0,4334	0,4153	10	0,2285		0,04887

Şekil 4.7. Kalibrasyon skorları ve SEJ prosedüründeki ağırlıkları

Genel olarak SEJ uygulamasında kalibrasyon skoru 0,05'in altında olan uzmanlar istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı için performansa dayalı ağırlıklandırma aşamasında kapsam dışı bırakılmaktadır. Buna göre 1, 3, 6, 7 ve 9 nolu uzmanlar kapsam dışı kalmıştır. Performansa dayalı ağırlıklandırma ile elde edilen karar dağılımı “DMaker” olarak tablonun en altında görülmektedir. “DMaker”ın kalibrasyon skorunun 0,55 civarında olması kalibrasyon sorularının kısmen zor olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Uygulama sonucunda ilgilendiğimiz değişkenler ($vi_1, vi_2, \dots, vi_6$) için elde edilen yapılandırılmış uzman kararı/tahmini sonuçları aşağıda verilmiştir (Şekil 6).

Excalibur v1.6 Pro: enverSEJ2 - [Solution for : DMaker 1]

File Items Experts Assessments Edit Calculate Window Help

Resulting solution (combined DM distribution of values assessed by experts)
 Bayesian Updates: no Weights: global DM Optimisation: no
 Significance Level: 0.0500 Calibration Power: 1.0000

Nr.	Id	Scale	5%	50%	95%	Realization	Full Name
1	c	UNI	8,443	18,18	30,41	18,2	1-Türkiye'deki büyük baş hayvan sayısı kaçtır?
2	_item 2	UNI	20,34	28,72	49,22	28	2-Türkiye'deki aktif veteriner fakültesi sayısı kaçtır?
3	_item 3	UNI	20,51	32,49	55,16	35	3-lvermeğin ette kalıntı süresi ne kadar?
4	_item 4	UNI	2,36	3,276	4,25	3,25	4-Holstein ineklerde sütteki yağ oranı nedir?
5	_item 5	UNI	10,49	21,31	48,02	20	5-Sağlıklı bir inekte dakikada solunum sayısı kaçtır?
6	_item 6	UNI	0,8095	1,041	1,813	1	6-Sığırlara seftiofur uygulama dozu nedir?
7	_item 7	UNI	1,71	13,27	26,85	15	7-İTS ile sisteme giren ürün onaylanmadığı halde kaç gün sonra stoka eklenir?
8	_item 8	UNI	142,5	153,8	168,5	152	8-Koyunların gebelik süresi kaç gündür?
9	_item 9	UNI	4,076	9,533	48,27	10	9-Sığırlarda kan kalsiyum miktarı kaçtır?
10	_item 10	UNI	559,8	1823	4380	2125	10-Ruhsatlı veteriner tıbbi ürün sayısı kaçtır?
11	vi1	UNI	-87,8	-11,85	14,21		posta
12	vi2	UNI	-37,64	3,434	26,57		farmakovijilans defter
13	vi3	UNI	1,057	5,89	43,74		web tabanlı
14	vi4	UNI	-3,789	11,63	63,48		tel uygulaması
15	vi5	UNI	-10,64	2,994	23,3		bakanlık personeli
16	vi6	UNI	-6,371	7,894	32,93		İİS
17	vi7	UNI	-42,78	6,95	40,45		sekreteryaya
18	vi8	UNI	2,536	13,91	56,72		barkod

Şekil 4.8. Yapılandırılmış uzman kararı/tahmini sonuçları

Buna göre;

- TİR bildiriminin posta yoluyla yapılması durumunda toplam bildirim miktarının büyük ihtimalle azalması beklenmelidir (medyan beklenti %-11,85, aralık -87,8 ila 14,21).
- TİR bildiriminde farmakovijilans defteri kullanılması konusunda uzmanlar ortada kalmıştır. Büyük ihtimalle değişmeyeceği veya kısmi bir azalış olması beklenmelidir (medyan beklenti %3,43, aralık -37,64 ila 26,57).
- TİR bildiriminin internet üzerinden (web tabanlı bir uygulama ile) yapılması durumunda toplam bildirim miktarının büyük ihtimalle artacağı düşünülmektedir (medyan beklenti %5,89, aralık -1,06 ila 43,8).
- TİR bildiriminin telefona kurulabilecek bir uygulama ile yapılması durumunda toplam bildirim miktarının büyük ihtimalle artacağı düşünülmektedir (medyan beklenti %11,63, aralık -3,79 ila 63,48).
- TİR bildiriminde bakanlık personelinin ziyaretlerde bulunması yöntemini uzmanlar çok etkili bulmamıştır. Büyük ihtimalle değişmeyeceği veya kısmi bir artış olması beklenmelidir (medyan beklenti %3, aralık -10,6 ila 23,3).

- TİR bildiriminin İTS uygulaması üzerinden yapılması durumunda toplam bildirim miktarının büyük ihtimalle artacağı düşünülmektedir (medyan beklenti %7,89, aralık -6,37 ila 32,93).
- TİR bildiriminde 24 saat ulaşılabilir bir bakanlık sekreteryası kurulması konusunda uzmanlar tam olarak ayrıışmıştır (medyan beklenti %6,95, aralık -42,78 ila 40,45).
- TİR bildiriminin geliştirilecek bir barkod uygulaması üzerinden yapılması durumunda toplam bildirim miktarının büyük ihtimalle artacağı düşünülmektedir. Çalışmada elde edilen en büyük orandır (medyan beklenti %13,91, aralık 2,53 ila 56,72).



5. TARTIŞMA

Hayvan hastalıkları, evcil hayvanlar ve gıda üreten hayvanlar için kalıcı bir tehlike oluşturmakta ve Türkiye’de sosyo-ekonomik öneme sahip çiftlik hayvanlarının gelişimi için bir sınır oluşturmaktadır. Hastalıkların görülmesi de veteriner ilaçlarının yaygın olarak kullanılmasını gerektirir (Cevizci ve Erginöz, 2008). Bununla birlikte, hayvan hastalıklarını kontrol etmek için kullanılan kemoprevensiyon ve kemoterapi, tedavi edilen hayvanlar için risksiz değildir ve kullanılan hayvanlarda iyatrojenik yaralanmaya neden olabilir. Bir ilacın doğum belgesine eşdeğer olan ruhsat dosyası, yalnızca kalitesini, güvenliğini ve etkinliğini garanti eder, çünkü onay için farklı çalışmalar sınırlı sayıda hayvan üzerinde ve kontrollü koşullar altında yapılır. Bu nedenle, ilaç kullanımıyla ilişkili yan etkilerin ve sorunların profilinin bir ülkeden diğerine ve hatta aynı ülke içindeki bölgeler arasında farklılık gösterebileceği göz önüne alındığında, ilaç izleme sistemleri çok önemlidir (Woodward, 2008; Mouiche ve ark., 2019).

Ters ilaç reaksiyonları (TİR'ler), genellikle hayvanlarda profilaksi, hastalığın teşhisi veya tedavisi veya fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için normalde kullanılan dozlarda meydana gelen zararlı, istenmeyen reaksiyonlardır. Farmakovijilans, insan tıbbı için ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir popülasyonda ilaç uygulaması ile TİR'ler arasındaki olası kaza ilişkilerinin sistematik göstergesini elde etmek için yürütülen herhangi bir faaliyet olarak tanımlanmıştır. Bu tanım aynı zamanda veteriner tıbbına da uygulanmıştır. Veteriner farmakovijilans, hayvanlardaki hastalıkların profilaksisi, teşhisi veya tedavisi için kullanılan aşılar dahil olmak üzere veteriner ilaçlarının, ruhsatlandırılmayla birlikte piyasaya ulaştıktan sonra güvenliğini izler (Iragüen ve ark., 2010).

Çalışmamız üç ilde genellikle büyübaş ve küçükbaş çalışan veteriner hekimleri kapsamaktadır. Ancak, bazıları kırsal alanda barındırılan basit klinik vakalarda (aşı, basit enfeksiyöz hastalıkların tedavisi gibi) pet hayvanlarına da hekimlik yapılmaktaydı. Hekimlerin çalışma süreleri değerlendirildiğinde 15 yıldan uzun süredir çalışan hekimlerin oranı en yüksek (%33,98) bulundu. Denizli, Burdur ve Muğla başta sığır yetiştiriciliği olmak üzere et ve süt değeri olan hayvanların yetiştirilmesinde

Türkiye'nin önde gelen bölgelerindendir (Çelik, 2015). Bundan dolayı bu bölgelerde büyük baş ve küçük baş hayvanlar üzerine çalışan veteriner hekimler sayısı pet kliniklerinde çalışan veteriner hekimlerden daha fazladır.

TİR bildirilen hayvan türleri arasında Sığır, Koyun ve köpek bulunmaktadır. TİR bildirimlerinin %92,23'i sığır (n=95), %4,85'si koyun (n=5) (sakız, merinos) ve %2,91'i köpektir (n=3). Sığırların arasında %58,15'i holstein'dir, bunu simental (%30,52) takip etmektedir. Bu bölgelerde süt sığırı yetiştiriciliğinde Holştain, Simental ve İsviçre esmeri ırklarının tercih edildiği görülmektedir (Aydın ve Keskin, 2019; Bektaş, 2014). Holştain ırkı süt sığırlarının yüksek oranda yetiştirilmesinden dolayı TİR bildirimlerinin bu ırk sığırlarda yüksek düzeyde gözlenmesi beklenen bir durumdur. TİR bildirimi yapılan vakalarda veteriner hekimler solunum sistemi enfeksiyonu (n=25), infertilite (n=14) vitamin ve mineral eksikliği (n=11), besi amaçlı (n=10), mastitis (n=10), RPT (n=7), metritis (n=5) ve diğer hastalıklar (n=21) için tanı koymuşlar ve tedavi uygulamışlardır. TİR bildirimi yapılan vakaların 53'ünde birincil tedavi olarak antibiyotik kullanıldığı bildirilmiştir. Vakalar arasında solunum sistemi enfeksiyonunun daha çok görülmesinin sebebi, ilgili enfeksiyonunda TİR bildirimi çok yapılan antibiyotiklerin sık kullanılmasından kaynaklı olabilir.

Veteriner hekimlere formakovijilans formunda TİR meydana getirdiğini düşündüğü ilacın yanı sıra hangi ilaçları kullandıklarını da sorduk. Genellikle kullandıkları diğer ilaçlar başka TİR bildirim vakalarında TİR ile ilişki kurulan etken maddeler idi. Bu çalışmada, antibiyotikler (%51,46) en çok TİR bildirimi yapılan ilaç grubudur. Bu çalışmaya benzer şekilde literatürde de antibiyotik grubu ilaçların diğer grup ilaçlara göre daha çok TİR'e neden olduğunu belirtilmiştir (Dyer ve ark., 2008; Iragulen ve ark., 2010; Tjalve ve ark., 1997; Djebrane ve ark., 2021). Antibakteriyel ilaçlar içerisinde en fazla TİR oluşturan grup beta-laktam antibiyotiklerdir (n=33). Bunu sırasıyla Makrolidler (n=12), Aminoglikozidler (n=3), Kinolonlar (n=2), Tetrasiklinler (n=2) ve Fenikoller (n=1) takip etmiştir. Beta-laktam antibiyotik grubunda en çok TİR bildirilen penisilinler olurken, Makrolid grubunda Tilmikosin olmuştur. Antibiyotiklerden kaynaklı belirtilen TİR'lerin hepsi anafilaksidir. Sadece penisilin uygulanan bir vakada TİR olarak hem anafilaksi hem de tüy dökülme rapor edilmiştir. Ani aşırı duyarlılık reaksiyonları, beta-laktam uygulamasından sonra

karşılaşılan en korkulan advers olaylardır (Omid, 2009). Anafilaksi, bir allerjen maddeye maruz kaldıktan sonra dakikalar ile bir saat içinde deriyi, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemleri etkileyen, ciddi bir çoklu organ sistemi ani tip reaksiyonudur (Sampson ve ark., 2006). Sığırlarda, anafilaksinin gözlenen özellikleri, çoğu durumda başın yanı sıra perine ve memeyi de etkileyen lokal veya yaygın geçici subkutan ödemin ani gelişimini içerir. Genellikle göz kapakları, konjonktiva ve bazen yanaklarda yaygın ödem vardır. Penisilin uygulamasından sonra dakikalar içinde veya 5 haftaya kadar ürtiker reaksiyonları ortaya çıkabilir (Baldo, 1999). Tedavi hemen uygulanmalıdır. Birkaç dakikalık gecikme hayvanın ölümüne neden olabilir. Tedavi kas içine uygulanan epinefrin genellikle hemen etkilidir. Bununla birlikte, çoğu anafilaktik reaksiyon genellikle orta şiddettedir ve sağlıklı hayvanlarda ve insanlarda dakikalar veya birkaç saat içinde kendiliğinden düzelir (Omid, 2009). Sığırlarda penisilinden uygulamasından sonra kıl dökülmesi bir başka çalışmada da rapor edilmiştir (Doğan, 2011).

Doğan (2011)'ın yaptığı veteriner farmakovijilans taramasında tetrasiklin, florokinolon ve makrolid grubu antibiyotiklerinde ciddi oranda anafilaksiye sebep olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada da ilgili antibiyotiklerin anafilaksi yaptığı gözlemlendi. TİR bildirimi yapılan Makrolid grubu antibiyotikler içerisinde spiramisin (n=1), tildipirosin (n=1), tulatromisin (n=2) ve gamitromisin (n=1) bulunmaktadır. Bu vakaların sadece ikisinde ilgili antibiyotikler (Tulatromisin ve Tildipirosin) tek başına kullanılmıştır. Diğer makrolid kaynaklı TİR bildirimlerinde flunixin meglumini, steroid, B1 ve B6 vitaminleri, florfenikol, oksitetrasiklin, askorbik asit ve metabolase gibi ilaçlar da kullanıldığı bildirilmiştir. İkincil kullanılan vitamin gibi bazı ilaçların anafilaksi oluşturma ihtimalleri vardır. Birlikte ilaç kullanımının görüldüğü vakalarda anafilaksiye eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların da neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada, vitamin-mineral-aminoasit içeren ürünlerde TİR bildirimi (n=36, %34,95) antibiyotiklerin ardından en yüksek seviyede gerçekleşti. Benzer şekilde diğer ülkelerde de sığırlara kullanılan vitamin ve mineral içeren preparatların TİR oluşturduğu görülmektedir (Tjalve ve ark., 1997; Iragüen ve ark., 2010; Dyer ve ark., 2006, 2008, 2009, 2010; Doğan 2011; Davis ve ark., 2015; Djebrane ve ark.,

2021). Doğan (2011)'ın yaptığı çalışmada, vitamin-mineral-aminosit preparatları en çok TİR'e sebep olan ilaç grubu olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu grup ilaçlardan kaynaklı TİR bildirimi antibiyotiklerden sonra gelmiştir. Bildirilen TİR'ler arasında 34'ü sadece anafilaksi, bir tanesinde taşikardi ve bir tanesinde de hem anafilaksi hem abort gözlemlendi. Bu TİR bildirimi yapılan vakaların 20'sinde eş zamanlı başka ilaç kullanılmıştır. Eş zamanlı kullanılan ilaçların birisi atropin, diğerleri yine vitamin/mineral içeren preparatlardır. Bu gruba ait ilaçların TİR bildiriminin yüksek olması Türkiye'de özellikle besi ve süt sığırcılığında yüksek düzeylerde kullanılmasından kaynaklanabilir. İlgili ilaçların kullanımının anjiyoödem, anafilaksi gibi akut alerjik reaksiyonları ve lokal reaksiyon oluşturduğu bildirilmiştir (Tjalve, 1997; İragüen ve ark., 2010; Doğan, 2011). Bu çalışmada, TİR'lere sebep olan vitamin-mineral-aminoasit preparatlarının neredeyse hepsinde prospektüsünde hipersensitivite ve lokal reaksiyonlara sebep olabileceği belirtilmektedir.

İlginç bir şekilde bu farmakovijilans taramasında antiparaziter ürünlerde herhangi bir TİR bildirimi yapılmadı. Halbuki pek çok veteriner farmakovijilans taramalarında antiparaziter ilaçlardan kaynaklı TİR bildirimi görülmekte ve pek çoğunda çok yüksek yüzdeyi oluşturmaktadır (Tjalve, 1997; İragüen ve ark., 2010; Müntener ve ark., 2009; Dyer ve ark., 2008, 2009, 2010, 2011; Doğan, 2011; Davis ve ark., 2013; Mouiche ve ark., 2019). Antiparaziter ilaçların hafif lokal reaksiyonlardan ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarına kadar pek çok ters etki meydana getirdiği bilinmektedir (Doğan, 2011; Gross, 2003; Gray, 1994). Bu çalışmada antiparaziter ilaçlardan kaynaklı TİR bildiriminin olmaması veteriner hekimlerin genellikle antiparaziter ilaçları hastalara doğrudan uygulamamasının bir sonucu olabilir. Antiparaziter ilaç büyükbaş ve küçük baş hayvanlara ya koruyucu ya da sağaltıcı amaçlı uygulanır (Kaya ve ark., 2002). Uygulamalar belirli aralıklar ile yapıldığından dolayı veteriner hekimin bu ilaçları bizzat uygulamadığı, uygulamayı veteriner sağlık teknisyeni ya da hayvan sahibi yaptığı gözlemlendi. Bu durum bu ilaçlardan kaynaklı oluşabilecek TİR'lerinin hekimler tarafından gözlenmesini azaltmış (önlemiş) olabilir.

Bu çalışmada, Aspirin ve benzeri ilaçlardan kaynaklı TİR bildirim sayısı dördüncü sıradadır. İlgili etken maddeleri içeren ürünlerden kaynaklı sadece sığırlarda 4 TİR bildirimi yapıldı. Bunlardan 3'üne ketoprofen sebep olurken 1'ine fluniksın

meglumin neden olduğu gözlemlendi. Eş zamanlı kullanılan ilaçlar incelendiğinde ketoprofen uygulanan vakaların bir tanesinde herhangi bir uygulama yapılmazken diğer ikisinde tildiprosin etken maddesi içeren antibiyotik kullanıldığı bildirildi. Fluniksin meglumin uygulanan vakada ise hayvana eş zamanlı florfenikol ve tilmikosin verilmiştir. Ketoprofen, fenilbutazon, fluniksin meglumin, meloksikam, ibuprofen ve naproksen için TİR raporları mevcuttur. En sık kanama ve ülserasyon ile birlikte gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir. Diğer toksisite belirtileri arasında anemi, trombositopeni, lökopeni, mukoza zarlarından kanama ve böbrek ve karaciğer hasarları yer almaktadır (Tjalve, 1997; Gray, 1994; Iragüen ve ark., 2010). Fluniksin megluminin ineklerde anafilaksi, yatıp kalkamama, abort gibi yan etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Doğan, 2011). Bu çalışmada ketoprofen verilen bir hayvanda gastrointestinal kanama bildirilirken diğer üç hayvanda anafilaksi belirtilmiştir.

Bu çalışmada, diğer ürünler için TİR bildirim sayısı 10'dur. Diğer ürünler içerisinde bildirilen TİR'lere sebep olan ilaç grupları içerisinde aşılarda (n=6), yerel anestezi ilaçları (n=1, lidokain+adrenalin), genabilik asit (n=1) ve antihistaminik (n=2, tripelenamin HCl) ilaçlar bulunmaktadır. Diğer ürünlerden kaynaklı TİR'lerin hepsi anafilaksi idi. Lidokain kullanılan vakada eş zamanlı olarak penisilin grubu antibiyotik de kullanılmıştır. Gelişen anafilaksinin nedeni kullanılan bu penisilin içeren ürün de olabilir. Ancak, lidokainin insanlarda anafilaksi yaptığına dair kanıt vardır (Kim ve ark., 2019). Dolayısıyla lidokainin sığırlarda benzer ani aşırı duyarlılık semptomları göstermesi muhtemeldir.

Aşıların sığırlarda en çok TİR oluşturan ilaç grubunun içinde yer aldığına dair çok sayıda rapor vardır (Dyer ve ark., 2007, 2009; Davis ve ark., 2013, 2015; Doğan, 2011). Aşılarından kaynaklı sütte azalma, lokal reaksiyonlar, depresyon, ateş, abort, anafilaksi, ölüm görülebilmektedir (Doğan, 2011; Naidoo ve Sykes, 2006; Tjalve ve ark., 1997; Müntener ve ark., 2009). Bu çalışmada aşı kaynaklı TİR bildirimleri yapılan hayvanların bir tanesi köpektir, diğerleri sığırdır. Köpeğin viral hastalıklarına karşı uygulanan aşı DHPP (distemper, adenovirus, parainfluenza ve parvovirus) aşısıdır. Diğerleri sığırların mantar (*Trichophyton verrucosum*), şap, enterotoksemi hastalıklarına karşı ve immün kastrasyon için kullanılan aşılarıdır. Canlı aşıların soğuk

zincirin bozulması ile aşı preparatındaki bakterilerin Lipid A salmasından kaynaklı anafilaktik reaksiyon oluşabileceği belirtilmiştir (Doğan, 2011).

Farmakovijilanstaki veteriner hekimlerin gördükleri yan etkileri bildirmeleri oldukça önemlidir. Çalışma sonuçlarımız Veteriner hekimlerin %66,99'nin daha önce hiç TİR bildiriminde bulunmadığını göstermektedir. TİR vakalarının eksik raporlanması sadece gelişmekte olan ülkelerde değil tüm Dünya'da yaygındır. Ancak, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde TİR raporlama oldukça düşük olmaktadır (Ampadu ve ark., 2016; Syed ve ark., 2018; Mouiche ve ark., 2019). Bunun çeşitli sebepleri olabilir. En önemli sebep Veteriner hekimlerin farmakovijilans hakkında bilgi sahibi olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca, kullandıkları ilaçlardan kaynaklı TİR oluşumu hasta sahipleri tarafından başarısız bir tedavi veya yanlış bir tedavi uyguladığı izlemine oluşturduğu için veteriner hekimler TİR bildiriminde isteksiz olabilirler.

Burdur, Muğla ve Denizli illerinde klinik faaliyetlerin yüksek oranda sığır yetiştiriciliği olması nedeniyle çalışma büyük baş ve küçük baş hekimleriyle yapılmıştır. TİR bildirimleri esas olarak sığırlarda (%92,23) meydana gelmiştir. Bu bölgelerde sığır yetiştiriciliği küçük baş hayvan yetiştiriciliğine göre daha yoğun yapılması nedeniyle TİR bildirimlerinin sığırlarda daha çok raporlanması beklenen bir sonuçtur. Olumsuz etkilere neden olduğundan şüphelenilen ana terapötik sınıflar, antibiyotikler ve vitamin-mineral-aminoasitler idi. İlgili sınıflar Türkiye pazarında en çok satılan terapötik sınıflardır. Bu ilaç sınıflarının yüksek kullanımı ile bildirilen yüksek TİR oranları arasında ilişki olabilir. Ayrıca, ilaçların yanlış kullanımı veya dozlara uyulmaması (doz aşımı ve altında) TİR'lerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda incelenen vakalarda genelde ilaç dozlarına uyulmuştur. Antibiyotiklerden beta-laktam halkasına sahip olan penisilinler bu çalışmada en çok suçlanan ilaçlardandır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da en çok suçlanan terapötik sınıflar olduğu benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. Veteriner ilaçlarına bağlı şüpheli advers reaksiyon, etkilenen hayvan vakalarının %41,74'ünün (n=43) ölümüyle sonuçlandığı görüldü. Veteriner hekimler TİR'i fark etmesiyle birlikte antihistaminik, steroid, atropin, sıvı tedavisi ve soğuk duş uygulaması yaparak hayvanların hayatta kalmalarını sağlamışlardır. Ancak, anafilaktik şokta en uygun medikasyon adrenalin

uygulamasıdır (Omidı, 2009). Ölüm oranlarının bu denli yüksek olmasının sebebi yetersiz anafilaksi tedavisi olabilir.

Çalışmamıza katılan veteriner hekimlerin daha önce %66,99'ünün TİR raporlama yapmadığı, yapanlarında büyük çoğunluğunun 1 kez raporlama yaptığı gözlenmiştir. Bu bilgiler göz önüne alındığında bölge ve ülke geneli yapılan TİR bildirim oranının oldukça düşük olması beklenen bir sonuçtur. Hatta çalışmaya katılan veteriner hekimlerin büyük kısmı Farmakovijilans terimini son bir yılda hiç duymadıklarını bildirmişlerdir. TİR'in bu düşük bildirim oranı, veteriner hekimin farmakovijilans ile ilgili bilgisinin az olması, veterinerlerin veteriner makamları ile temas eksikliği ve TİR bildirimini kolaylaştıracak bir yöntemin olmamasından kaynaklanabilir.

Hem genel durumun görülmesi hem de SEJ çalışmasına kaynaklık etmesi için veteriner hekimlere alternatif TİR bildirim yöntemleri uygulandığında TİR bildirim oranının nasıl değişeceği ile ilgili sorular yöneltilmiştir. Veteriner hekimler belli aralıklar ile ilde (%60,2 artar) ve ilçede (%77,8 artar) yapılan Farmakovijilans bilgilendirme toplantıları 1 yılda bildirilen TİR sayısını arttıracaklarını düşünmektedirler. TİR bildirim başına veteriner hekimlere “prim” verilmesi durumunda TİR bildirim oranının oldukça artacağı düşünülmektedir (%88,0). TİR bildirim oranının artmasında, Prim dışında telefon uygulaması (artar %81,5), ilaç takip sistemi (ITS) bilgi ekranı (artar %74,1) ve prospektüs/ambalaj bilgilendirmesi (artar %68,5), yöntemlerinin de oldukça etkili olabileceği bilgilendirme toplantılarının zorunlu tutulmasının ve farmakovijilans defteri tutma fikrinin pek etkili bir yöntem olmayacağı düşünülmektedir. Ayrıca, sorulan sorularda telefon (azalır %3, değişmez %53, artar %44) ve e-posta (azalır %8, değişmez %60, artar %32) yoluyla yapılacak bilgilendirmelerin de etkisinin sınırlı olacağı düşünülmektedir. Bu sonuçlar veteriner hekimlerin TİR bildirimini teşvik edecek bilgilendirme yönteminin kendilerine en az iş yükünü getirecek ve teknolojinin dahil edildiği yöntemler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, veteriner hekimlerin belli aralıklar ile yapılan farmakovijilans bilgilendirme toplantılarının TİR bildirim oranının artması noktasında etkili olabileceğini düşünmektedirler. İlgili bakanlık tarafından farmakovijilans ile birlikte güncel gelişmeler hakkında bilgilendirme toplantıları yapılması veteriner hekimlerin mesleğini icra noktasında kaliteyi arttırabilir.

TİR bildirimini arttırmak için en uygun yöntemin ne olduğunu araştırmak için SEJ uygulaması yapılmıştır. SEJ uygulaması sonucunda, posta (azalış), farmakovijilans defteri (azalış), bakanlık personelinin ziyaretlerde bulunması (kısmi artış) ve 24 saat ulaşılabilir bir bakanlık sekreteryası kurulması (değişmez) gibi yöntemlerin TİR bildirimini azaltacağı düşünülmektedir. Buna karşın, TİR bildiriminin artırılması konusunda en öne çıkan yöntemler önerilen Barkod uygulaması (medyan beklenti %13,91, aralık 2,53 ila 56,72), telefon uygulaması (medyan beklenti %11,63, aralık -3,79 ila 63,48) ve İTS uygulaması (medyan beklenti %7,89, aralık -6,37 ila 32,93) yöntemleridir. Özellikle büyükbaş ve küçük baş üzerine sahada çalışan veteriner hekimlerin mesleklerini icra noktasında karşılaştıkları zorluklar ve hekimlik uygulamalarının zaman alıcı olmasından dolayı kayıt işlerine yeterince zaman ayıramamaktadırlar. Bundan dolayı hem TİR bildirimini arttırmaya hem de tedavi, ilaç kullanımı vb. kayıt işlerini kolaylaştırıcı bir Barkod sistemi öneriyoruz. Barkod sistemi: Veteriner hekimler İTS, ATS, E Reçete ve E Serbest meslek Makbuzu sistemine bilgileri girmek zorundadır. Ancak bu mevcut sistemler veteriner hekimlere oldukça fazla iş yükü doğurmaktadır. Ayrıca, bu sistem ile ilaçlar takip edilememekte ve veteriner hekim dışında ilaç satma ruhsatı olmayan kişilerin rahatça ilaç satabilmektedir. Önerilen Barkod sistemi ile her üretilen ilaç bir barkoda sahip olacak ve veteriner hekim barkod sistemi uygulaması ile hasta başında bu ilacı sisteme barkod aracılığıyla tanıtacaktır. İlaç, ilacın uygulandığı hayvan bilgileri, ilacın uygulandığı sırada meydana gelen TİR'ler ile ilgili bilgileri mümkün olduğu kadar kolaylaştırılmış bir şekilde sisteme girilebilecek ve bu bilgiler tüm saha veteriner hekimleri, mezbaha veteriner hekimleri, devlet veteriner hekimlerine anlık paylaşılabilir. Veteriner hekimlere "İTS, ATS, E Reçete ve E Serbest Meslek makbuzu sistemlerinin yerine bütün bu işlemleri bir telefon uygulaması ile yapılabilecek Barkod sistemi getirilse ve bu sisteme TİR raporlama formu eklense TİR bildiriminiz yüzde kaç artar" şeklinde sorduk. TİR bildirimini arttırmada en etkili yöntemin bizim önerdiğimiz Barkod uygulaması (medyan beklenti %13,91, aralık 2,53 ila 56,72) olduğu görüldü.

Veteriner hekimlerin TİR raporlamadaki isteksizlikleri, TİR raporlama formlarının olmaması ve ne yapılması gerektiği konusundaki bilgisizlik veya

isteksizlik ve özellikle TİR bildirilmesi için etkili bir farmakovijilans sisteminin olmaması ile açıklanabilir. Birçok ülkenin veterinerlik makamlarına yapılan bildirimlerin düşük seviyede olmasının farmakovijilans sisteminin eksikliğinden kaynaklandığını göstermiştir (Syed ve ark., 2018; Mouiche ve ark., 2019).

Çalışmaya katılan veteriner hekimlerin birkaçı, veteriner farmakovijilans kavramı hakkında bilgi sahibidir ve diğer veteriner hekimler için yeni bir kavramdır. Hatta, ilk defa bu çalışma ile farmakovijilansı duyduğunu ifade eden veteriner hekim sayısı %50'ye yakındır. Bunun sebebi, ülkemizde farmakovijilans alanındaki ilk çalışmaların 2002 yılından sonra başlanması ve taramaya katılan hekimlerin yaklaşık %34'ü (n=35) 15 yıldan daha uzun süre önce mezun oldukları için güncel bilgilere hâkim olmaması olabilir. Benzer bulgular gelişmekte olan ülkelerde de görülmektedir (Joubert ve ark., 2016; Syed ve ark., 2018; Mouiche ve ark., 2019). Veteriner hekimlerin farmakovijilans konusunda bilgi ve eğitime ihtiyaçları vardır. Farmakovijilans kavramı kendilerine anlatılınca, hepsi hayvan sağlığının, halk sağlığının, çevrenin korunmasını ve hayvansal kaynaklı gıda maddelerinde ilaç direnci ve ilaç kalıntılarıyla mücadeleyi mümkün kılacağından TİR bildiriminin önemi konusunda hemfikir olmuşlardır.

Türkiye'de veteriner TİR raporlama sisteminin acilen iyileştirilmesi gerektiği açıktır. Ülkemiz topladığı TİR bildirimlerini belli aralıklar ile kapsamlı veteriner farmakovijilans raporları halinde yayınlamalıdır. TİR raporlaması yapan veteriner hekimleri motive etmenin en iyi yolu, raporladıkları TİR'lerin gerçekten yararlı olduğunu göstermek ve veteriner tıbbi ürünlerin kullanımının iyileştirilmesine olanak tanımaktır. Bu nedenle TİR bildirimini arttırmak için raporlamayı kolaylaştırmaya yönelik (çalışmamızda önerilen yöntemler ile) adımların atılması gerekmektedir.

Veteriner hekimlerden spontan olarak bildirilen verilere dayanan farmakovijilans, doğrudan klinik etkiye sahip TİR'leri tespit etmek için güçlü bir araçtır (De Briyne ve ark., 2017). Ancak, bu veteriner hekimlerin sisteme desteğine bağlıdır ve çalışmamız, çok sayıda eksik bildirim doğrulamaktadır. Ayrıca, sistemin beklenen etkinlik eksikliğiyle başa çıkmak için yetersiz donanıma sahip olduğunu, yalnızca birkaç vakanın rapor edildiğini ve çoğunun yetersiz veri veya ayrıntılı bilgi

eksikliği nedeniyle sonuçsuz olduğunu gösteriyor. TİR bildirimini iyileştirmek için, raporlamayı kolaylaştırmaya (örneğin, mobil uygulamalar geliştirerek, bizim önerdiğimiz Barkod yönetim sistemi yazılımı veya İTS aracılığıyla raporlamayı kolaylaştırarak) ve önemi ve değeri konusunda farkındalığı artırmaya ihtiyaç vardır.

İlacın güvenli kullanımını sağlamak için, farmakovijilans faaliyetleri sonucu elde edilen veriler değerlendirilmelidir. Bazı veriler, özellikle veterinerlik alanlarında tam olarak mevcut değildir. İnsanlar için kullanılan ilaçlardan kaynaklı TİR bildirimleri oldukça yüksek olmasına rağmen, Veteriner alanında TİR bildirimleri oldukça sınırlıdır. Hatta yok denilecek kadar azdır. Ayrıca, literatür araştırmaları ışığında insan alanında ekonomik açıdan elde edilen verilere veteriner hekimlikte ulaşamadığı görülmüştür (Kocasarı ve Yaprak, 2018). Veteriner alanında TİR bildiriminde birinci derecede sorumlu olan Veteriner hekimlerin veteriner farmakovijilans alanında farkındalıkları insan tıbbıyla karşılaştırıldığında azdır. Bu alandaki eksikliklerin üstesinden gelmek ve veteriner farmakovijilans sistemlerini iyileştirmek için çeşitli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda TİR bildirimlerinin %92,23'i sığır, %4,85'si koyun ve %2,91'i köpektir. Antibiyotikler (%51,46) en çok TİR bildirimi yapılan ilaç grubudur. Vitamin-mineral-aminoasit içeren ürünlerde TİR bildirimi (n=36, %34,95) antibiyotiklerin ardından en yüksek seviyede gerçekleşti. İlginç bir şekilde bu farmakovijilans taramasında antiparaziter ürünlerde herhangi bir TİR bildirimi yapılmadı. Aspirin ve benzeri ilaçlardan kaynaklı TİR bildirim sayısı dördüncü sıradadır. Bu çalışmada, diğer ürünler için TİR bildirim sayısı 10'dur. Bu çalışmada bildirilen TİR'leri genellikle anafilaksi (%98) idi. TİR'lere sebep olan ilaçların neredeyse hepsinde prospektüsünde anafilaksi, hipersensitivite ve lokal reaksiyonlara sebep olabileceği belirtilmektedir.

Veteriner hekimlerin raporlamadaki isteksizliği, yetersiz veri veya ayrıntılı bilgi eksikliği ve sistemin yetersiz donanımına sahip olması, farmakovijilans sisteminin etkinliğinin düşük olmasına neden olmaktadır. TİR'lerin raporlanmasını iyileştirmek için raporlamanın kolaylaştırılması gerekmektedir. Mobil uygulamalar, farmakovijilans bildirimlerinin İTS'ye eklenmesi veya bizim önerdiğimiz Barkod sistemi raporlamayı kolaylaştırabilir. Ayrıca, başta veteriner hekimler olmak üzere sistemin tüm taraflarında veteriner farmakovijilansın önemi ve değeri noktasındaki farkındalığı arttırmaya ihtiyaç vardır. TİR raporlayanları motive etmenin en iyi yolu, sundukları raporların önemini ve raporlamanın tıbbi ürünlerin kullanımını nasıl geliştirdiğini göstermek olabilir. Ülkemizde veteriner farmakovijilans için sorumlu resmî kurumlar ile veteriner örgütlerinin yapısal ilişkiler geliştirmeleri faydalı olacaktır. Veteriner hekimlerin, olumsuz olayları bildirerek hayvan sağlığı, refahı ve halk sağlığını geliştirmede oynayabilecekleri önemli rol daha fazla teşvik edilmelidir.

Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, genel olarak Türkiye'de etkili bir veteriner farmakovijilans sisteminin oluşturulması zorunlu hale gelmektedir. Bu etkinliği arttırılacak sistem, Türkiye'de pazarlanan veteriner ilaçlarının yararlarının / risklerinin sürekli olarak değerlendirilmesini sağlayacak ve olumsuz ilaç etkilerinin halk sağlığı riskini güvence altına alacaktır.

KAYNAKLAR

Akıcı A, Oktay S (2007). Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Curr Drug Saf.*, **2(1)**, 65-69.

Alhat BR (2011). Pharmacovigilance: an overview. *Int J Res Pharm Chem*, **1(4)**, 2231-2781.

Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, Moride Y, Vega T, Arias LM (1998). Under-reporting of adverse drug reactions Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **54(6)**, 483-488.

Ampadu HH, Hoekman J, de Bruin ML, Pal NS, Olsson S, Sartori D, Leufkens GMS, Dodoo NOA (2016). Adverse drug reaction reporting in Africa and a comparison of individual case safety report characteristics between Africa and the rest of the world: analyses of spontaneous reports in Vigibase. *Drug Saf.* **39(4)**:335-45. doi: 10.1007/s40264-015-0387-4.

Anonim (2019). Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Hastalık Modifiye Edici Sentetik ve Biyolojik Antiromatizmal İlaçlar (Dmard'lar) Konulu Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Raporu. Erişim adresi: [https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/33526,romatoid-artrit-konulu-saglik-teknolojisi.pdf?0=&_tag1=62D76100A4AFE4F2B879AF39225BDC8073C786C7], Erişim tarihi: [02.01.2022]

Anonim (2022). Veteriner Farmakovijilans Kılavuzu. Erişim Adresi: [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Vet_Ilac/farmakovijilans/farmakovijilans_klavuzu.pdf], Erişim tarihi: [02.01.2022]

Aronson JK, Ferner RE (2005). Clarification of terminology in drug safety. *Drug saf.*, **28(10)**, 851-870.

Asscher AW, Parr GD, Whitmarsh VB (1995). Towards the safer use of medicines. *BMJ*, **311(7011)**, 1003-1005.

Aydın MK, Keskin M (2019). Muğla ilinde süt sığırları yetiştiriciliğinin mevcut durumu, bazı verim ve yapısal özellikleri. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **59(2)**, 57-63.

Aydinkarahaliloglu ND, Aykac E, Kasap Y, Durmus N, Babacanoglu C, Basgut CE, Artiran G Kerman S (2013). Pharmaceutical risk management in Turkey: the first national overview. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **67(3)**, 344-350.

Baldo BA (1999). Penicillins and cephalosporins as allergens-structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy*, **29**, 744-749.

Baldo P, De Paoli P (2014). Pharmacovigilance in oncology: evaluation of current practice and future perspectives. *J Eval Clin Pract J Eval Clin Pract*, **20(5)**, 559-569.

- Barnes J (2003).** Pharmacovigilance of herbal medicines. *Drug Saf.*, **26(12)**, 829-851.
- Bektaş C (2014).** Süt Burdur Ekonomisinin Lokomotifi mi?. *Ayrıntı Dergisi*, **2(14)**.
- Beninger P (2018).** Pharmacovigilance: an overview. *Clin. Ther.*, **40(12)**, 1991-2004.
- Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA (2007).** Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **63(2)**, 148-156.
- Borg JJ, Aislaitner G, Pirozynski M, Mifsud S (2011).** Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? *Drug saf*, **34(3)**, 187-197.
- Campbell JE, Gossell-Williams M, Lee MG (2014).** A review of pharmacovigilance. *West Indian Med. J.*, **63(7)**, 771.
- Cevizci S, Erginöz E (2008).** İnsan Sağlığı İle Veteriner Hekimlik Uygulamalarının İlişkisi:“Veteriner Halk Sağlığı”. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **34(2)**, 49-62.
- Cooke RM (1991).** *Experts in Uncertainty: Opinion and Subjective Probability in Science*. 1st Edition, Oxford: Oxford University Press, p: 1-150
- Cooke RM, Goossens LHJ (2000).** Procedures Guide for Structured Expert Judgment in Accident Consequence Modelling. *Radiat Prot Dosim*, **90**, 303–309.
- Çelik Ş (2015).** Çok boyutlu ölçekleme analizi ile hayvancılık açısından Türkiye’de illerin sınıflandırılması. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, **31(4)**, 159-167.
- Davis G, Cooles S, Vasan N (2015).** Suspected adverse events, 2013. *Veterinary Record*, **176(1)**, 11-14.
- Davis G, Rooney A, Cooles S, Evans G (2013).** Suspected adverse events, 2012. *Veterinary Record*, **173(23)**, 573-576.
- De Briyne N, Gopal R, Diesel G, Iatridou D, O'Rourke D (2017).** Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Veterinary record open*, **4(1)**, e000224.
- Dikshit RK (2010).** Challenges in pharmacovigilance. *Indian J. Pharmacol.*, **42(6)**, 333.
- Djebrane C, Boulebdia N, Belahcene N (2021).** Veterinary Pharmacovigilance in Algeria: Situation and Prospects. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Horticulture*, **78(1)**.

Doğan F (2009). *Veteriner hekimliğinde farmakovijilans taraması.* Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya/Türkiye. Metinde atıf yapılmamıştır silinebilir

Doğan F (2011). Pharmacovigilance in veterinary profession. *Eurasian J Vet Sci.*, **27(1)**, 19-25.

Dünya Sağlık Örgütü (2002a). Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions: why health professionals need to take action (No. WHO/EDM/QSM/2002.2). World Health Organization. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Erişim tarihi: 11.11.2021)

Dünya Sağlık Örgütü (2004). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines (No. WHO/EDM/2004.8). World Health Organization. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68782/WHO_EDM_2004.8.pdf (Erişim tarihi: 08.11.2021).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2002b). The importance of pharmacovigilance. <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf> (Erişim tarihi: 08.11.2021).

Dyer F, Brown E, Cooles S, Tait A (2009). Suspected adverse reactions, 2008. *Veterinary Record*, **165(6)**, 162-164.

Dyer F, Diesel G, Cooles S, Tait A (2010). Suspected adverse reactions, 2009. *Veterinary Record*, **167(4)**, 118-121.

Dyer F, Diesel G, Cooles S, Tait A (2011). Suspected adverse events, 2010. *Veterinary Record*, **168(23)**, 610-613.

Dyer F, Spagnuolo-Weaver M, Cooles S, Tait A (2008). Suspected adverse reactions, 2007. *Veterinary Record*, **163(3)**, 69-72.

Dyer F, Spagnuolo-Weaver M, Tait A (2006). Suspected adverse reactions, 2005. *Veterinary Record*, **158(14)**, 464-466.

Edwards IR (1999). Spontaneous reporting of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol*, **48(2)**, 138.

Edwards IR, Aronson JK (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, **356(9237)**, 1255-1259.

Eland IA, Belton KJ, van Grootheest AC, Meiners AP, Rawlins MD, Ch Stricker BH (1999). Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.*, **48(4)**, 623-627.

Ergün Y, Ergün TB, Toker E, Ünal E, Akben M (2019). Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. *Int Health*, **11(3)**, 177-184.

Gray AK (1994). Suspected adverse reaction surveillance scheme 1992: summary of results. *Vet Rec*, **135**, 77-81.

Gross CP, Mallory R, Heiat A, Krumholz HM (2002). Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there?. *Ann. Intern. Med.*, **137**(1), 10-16.

Gross U (2003). Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol Res*, **90**(1), 14-18.

Hall M, McCormack P, Arthurs N, Feely J (1995). The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **40**(2), 173-175.

Härmark L, Van Grootheest AC (2008). Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **64**(8), 743-752.

Hauben M, Reich L (2005). Communication of findings in pharmacovigilance: use of the term “signal” and the need for precision in its use. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **61**(5), 479-480.

Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K (2019). Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: a pharmacovigilance approach. *J Clin Pharm Ther J Clin Pharm Ther.*, **44**(1), 49-53.

Iragüen D, Urcelay S, San Martín B (2010). Pharmacovigilance in veterinary medicine in Chile: a pilot study. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, **34**(2), 108-115.

Jeetu G, Anusha G (2010). Pharmacovigilance: a world wide master key for drug safety monitoring. *J Young Pharm.*, **2**(3), 315-320.

Joubert MC, Naidoo P (2016). Knowledge, perceptions and practices of pharmacovigilance amongst community and hospital pharmacists in a selected district of north West Province, South Africa. *Hlth Sa Ges.* **21**, 238-244.

Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A (2002). Antiparaziter ilaçlar, Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. Cilt II. Medisan Yayınevi, Ankara

Kim H, Lee JM, Seo KS, Kwon SM, Row HS (2019). Anaphylactic reaction after local lidocaine infiltration for retraction of retained teeth. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*, **19**(3), 175-180.

Kocasarı F, Yaprak A (2018). *Farmakovijilansa Bağlı Ekonomik Kayıplar*. In: Sekkin S. (Eds), Veteriner Farmakovijilans. Ankara: Türkiye Klinikleri, s:124-127.

Kum C, Sekkin S (2018). *Türkiye’de Veteriner Farmakovijilans ve Yasal Uygulamalar*. In: Sekkin S. (Eds), Veteriner Farmakovijilans. Ankara: Türkiye Klinikleri, s:15-30

Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, van den Bemt PM, HARM Study Group (2008). Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch. Intern. Med.*, **168(17)**, 1890-1896.

Linnett P, Dagg P (2005). The veterinary pharmacovigilance program of the APVMA. *Aust vet j*, **83(1-2)**, 32-37.

McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, Avery A (2010). Adverse drug reaction reporting in the UK. *Drug Saf.*, **33(9)**, 775-788.

Moore N (2001). The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Saf.*, **24(1)**, 1-7.

Moore N, Begaud B (2010). Improving pharmacovigilance in Europe. *BMJ*, **(340)**, c1694.

Mouiche MMM, Njingou BZN, Moffo F, Mpouam SE, Feussom JMK, Awah-Ndukum J (2019). Veterinary pharmacovigilance in sub-Sahara Africa context: a pilot study of adverse reactions to veterinary medicine in Cameroon. *BMC veterinary research*, **15(1)**, 1-8.

Naidoo V, Sykes R, (2006). Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2004-February 2005). *J S Afr Vet Ass*, **77**, 164-167.

Olsson S, Pal SN, Dodoo A (2015). Pharmacovigilance in resource-limited countries. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **8(4)**, 449-460.

Omidi A (2009). Anaphylactic reaction in a cow due to parenteral administration of penicillin-streptomycin. *The Canadian Veterinary Journal*, **50(7)**, 741.

Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND (2016). Adverse drug reaction reporting pattern in Turkey: analysis of the national database in the context of the first pharmacovigilance legislation. *Drugs-real world outcomes*, **3(1)**, 33-43.

Pérez García M, Figueras A (2011). The lack of knowledge about the voluntary reporting system of adverse drug reactions as a major cause of underreporting: direct survey among health professionals. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, **20(12)**, 1295-1302.

Pérez Peña J (2002). La prescripción médica es un acto científico, ético y legal. *Rev. Cuba. de Medicina Gen. Integral.*, **18(2)**, 114-116.

Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK (1998). Adverse drug reactions. *Bmj*, **316(7140)**, 1295-1298.

Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, **329(7456)**, 15-19.

Pitts PJ, Le Louet H, Moride Y, Conti RM (2016). 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. *The Lancet Oncology*, **17(11)**, e486-e492.

Riedl MA, Casillas AM (2003). Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*, **68(9)**, 1781-1790.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branumet A, Brown SGA, Camargo Jr CA, Cydulka R, Galli SJ, Gruchalla RS, Harlor Jr AD, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FER, Thomas S, Wood JP, Decker WW (2006). Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary Report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol.*, **117**, 391–397.

Sharma M, Gupta SK (2011). *Post marketing surveillance*. In: Gupta SK. (Eds), Textbook of pharmacovigilance. New Delhi: Jaypee Brothers, p:75-92.

Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C (2012). Pharmacovigilance of herbal medicine. *J. Ethnopharmacol.*, **140(3)**, 513-518.

Shmuel DL, Cortes Y (2013). Anaphylaxis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care*, **23(4)**, 377-394.

Shuka SS, Gidwani B, Pandey R, Rao SP, Singh V, Vyas A (2012). Importance of pharmacovigilance in Indian pharmaceutical industry. *Asian J Res Pharm Sci*, **2(1)**, 4-8.

Soni R, Kesari B (2014). A review on pharmacovigilance. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, **26(2)**, 237-241.

Ståhl M, Edwards IR, Bowring G, Kiuru A, Lindquist M (2003). Assessing the Impact of Drug Safety Signals from the WHO Database Presented in 'SIGNAL'. *Drug Saf.*, **26(10)**, 721-727.

Strom BL (2005). *How Should One Perform Pharmacoepidemiologic Studies? Choosing Among the Available Alternatives*. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S. (Eds), Pharmacoepidemiology, 4th Edition, Wiley, Chichester, p: 1-150

Sturkenboom MCJM (2007). *Other databases in Europe for the analytic evaluation of drug effects*. In: Mann R, Andrews E. (Eds), Pharmacovigilance, 2nd Edition, Wiley, Chichester, p: 1-150

Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G (2013). Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.*, **4(1)**, 73.

Syed A, Azhar S, Raza MM, Saeed H, Jamshed QS (2018). Assessment of knowledge, attitude and barriers towards pharmacovigilance among physicians and pharmacists of Abbottabad, Pakistan. *Pharm.* **6**, 29. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6020029>.

Tjälve H (1997). Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991–1995. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, **20(2)**, 105-110.

Van Grootheest AC, Passier JL, Van Puijenbroek EP (2005). Direct reporting of side effects by the patient: favourable experience in the first year. *Ned Tijdschr Geneeskde*, **149(10)**, 529-533.

Van Grootheest K (2003). The dawn of pharmacovigilance. *Int J. Pharm. Med.*, **17(5)**, 195-200.

Van Grootheest K, de Jong-van den Berg L (2004). Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.*, **3(4)**, 363-368.

Vargesson N (2009). Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *Bioessays*, **31(12)**, 1327-1336.

Villegas F, Figueroa-Montero D, Barbero-Becerra V, Juárez-Hernández E, Uribe M, Chávez-Tapia N, González-Chon O (2018). La importancia de la farmacovigilancia intrahospitalaria en la detección oportuna de los errores de medicación. *Gac Med Mex.*, **154(2)**, 172-179.

Voyvoda H (2018). *Ters İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi*. In: Sekkin S. (Eds), *Veteriner Farmakovijilans*. Ankara: Türkiye Klinikleri, s: 115-23.

Wardell WM, Tsianco MC, Anavekar SN, Davis HT (1979). Postmarketing surveillance of new drugs: I. Review of objectives and methodology. *J. Clin. Pharmacol.*, **19(2-3)**, 85-94.

Wood L, Martinez C (2004). The general practice research database. *Drug saf.*, **27(12)**, 871-881.

Woodward KN (2005a). Veterinary pharmacovigilance. Part 3. Adverse effects of veterinary medicinal products in animals and on the environment. *J Vet Pharmacol Therap.*, **28(2)**, 171-184.

Woodward KN (2005b). Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union. *J Vet Pharmacol Therap.*, **28(2)**, 131-147.

Woodward KN (2008). Assessment of user safety, exposure and risk to veterinary medicinal products in the European Union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **50(1)**, 114-128.

Yavuz O, Marangoz Ö (2018). *Avrupa Birliği'nde Veteriner Farmakovijilans*. In: Sekkin S. (Eds), *Veteriner Farmakovijilans*. Ankara: Türkiye Klinikleri, s:1-8.

Yurt S, Kadioğlu H (2019). Delfi Uzlaşısı Tekniğinin Hemşirelikte Kullanımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma*, **16(1)**, 48-53.

Zarin DA, Young JL, West JC (2005). Challenges to evidencebased medicine: a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients

and treatments in a practice research network. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.*, **40(1)**, 27-35.



EK'ler

BÖLÜM 1

Daha önce hiç TİR bildiriminde bulundunuz mu?	☐ Evet ☐ Hayır
Geçtiğimiz bir yılda kaç tane TİR bildiriminde bulundunuz?	Sayı:
Farmakovijilans sözcüğünü bir yılda ne sıklıkla duyuyorsunuz?	Sayı:

Sorular (size uygun kutucuklara “X” işaretini koyunuz.)

Azalı

Değişmez

Artar



Farmakovijilans hakkında cep telefonuna belli sıklıkta mesaj ile bilgilendirme yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Farmakovijilans hakkında bilgilendirme e-posta ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belli aralıklarda ilde düzenlenen konferanslar ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Farmakovijilans hakkında bilgilendirme belirli aralıklar ile ilçede yapılan toplantılar ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Her TİR raporu başına pirim verilmiş olsa idi 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Farmakovijilans hakkında bilgilendirme akıllı telefonlarda uygulama ile yapılsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Farmakovijilans bilgilendirme için yapılan toplantılara katılımın zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Veteriner hekimler odası tarafından veteriner farmakovijilans defterleri tutulması zorunlu kılınsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			
Her ilde görevlendirilen kamu veteriner farmakovijilans görevlisi ayda bir bilgilendirme ve veri toplama ziyaretleri yapsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirim sayısı			

İlaç Takip Sistemi (İTS) kullanım sırasında Farmakovijilans hatırlatma ekranları olsa 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı			
İlaç prospektüsünde veya ilaç ambalajının dışında Farmakovijilans ile ilgili bilgi olsaydı 1 yılda yaptığınız TİR bildirimi sayısı			

BÖLÜM 2

Aşağıdaki soruları cevaplarken 3 ayrı tahminde bulunmanız istenmektedir.

Örneğin, “Türkiye’deki küçükbaş hayvan sayısı kaçtır?” sorusu ile ilgili cevaplarınızı:

40 milyondan az olması çok düşük (%5) ihtimaldir. **(EN DÜŞÜK)**

48 milyon olması en olası (medyan) sonuçtur. **(NOKTA TAHMİNİ)**

50 milyondan fazla olması çok düşük (%95) ihtimaldir. **(EN YÜKSEK)**

Örnek doldurma:

Örnek Soru	En düşük ↓	Nokta tahmini ↓	En yüksek ↓
Türkiye’deki küçükbaş hayvan sayısı kaçtır?	40 milyon	48 milyon	50 milyon

Sorular	En düşük ↓	Nokta tahmini ↓	En yüksek ↓
Türkiye’deki büyük baş hayvan sayısı kaçtır?	 milyon	 milyon	 milyon
Türkiye’deki aktif veteriner fakültesi sayısı kaçtır?	... adet	... adet	... adet
İvermektinlerin ette kalıntı süresi ne kadar?	... gün	... gün	... gün
Holstein (Alaca) ineklerde sütteki yağ oranı nedir?	%	%	%
Sağlıklı ineklerde dakikada solunum sayısı kaçtır?	... adet	... adet	... adet

Sığırlara seftiofur hidroklorit uygulama dozu nedir?	... mg/kg c.a.	... mg/kg c.a.	... mg/kg c.a.
İTS ile sisteme giren bir ürün onaylanmadığı halde kaç gün sonra stoka eklenir?	... gün	... gün	... gün
Koyunların gebelik süreleri kaç gündür?	... gün	... gün	... gün
Sığırlarda kan Kalsiyum miktarı kaçtır?	... mg/dl	... mg/dl	... mg/dl
Ruhsatlı Veteriner Tıbbi ürün sayısı kaçtır?	... adet	... adet	... adet

Lütfen aşağıdaki soruları kendiniz ve çevrenizdeki veteriner hekimleri göz önünde bulundurarak cevaplayınız

Sorular	Artar/ Azalır ↓	En düşük ↓	Nokta tahmini ↓	En yüksek ↓
TİR bildirimi, posta yolu ile yapılsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
TİR bildirimi, veteriner hekimler odası tarafından verilecek olan bir veteriner farmakovijilans defterlerinin ibrazı şeklinde yapılsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
TİR bildirimi, web (internet) tabanlı bir sistem kurulmuş olsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
TİR bildirimi, akıllı telefon uygulaması ile yapılsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
TİR bildirimi, bakanlık tarafından görevlendirilmiş bir personele haber verme şeklinde olsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
TİR bildirimi, İTS sistemine bilgi girilmesi sırasında TİR raporu doldurma imkânı olsa ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
Tir bildirimi, Online sürekli ulaşılabilir Farmavokivijilans sekreteryası olsa (Whats up vb.) ülke genelinde ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %
Barkod sistemi: Kısaca İTS, ATS, E Reçete ve E Serbest Meslek makbuzu sistemlerinin yerine bütün bu işlemleri bir telefon uygulaması ile yapılabilecek barkod sistemi getirilse ve bu sisteme TİR raporlama formu eklense ülke genelinde TİR bildirimi ne kadar artardı/azalırdı?	Artar Azalır	% ... %	% ... %	% ... %

BÖLÜM 3 (hangi üçü ?)

Aşağıdaki metotlardan hangileri birlikte kullanılsaydı ülke genelinde TİR bildirimini en fazla artırır?

1. Veteriner hekimler odası
2. Posta

3. Sürekli ulaşım imkânı olan Veteriner farmakovijilans çağrı merkezi
4. Web sitesi
5. Akıllı telefonlara uygun uygulama
6. E-posta
7. Bakanlıkça görevlendirilen veteriner farmakovijilans görevlisi
8. İlaç Barkod Sistemi
9. İTS sistemine TİR raporlama formunun eklenmesi
10. Cep telefonu (mesaj/arama)

--	--	--



Veteriner İlaçları için Ters İlaç Reaksiyonları Bildirim Formu

Değerli Veteriner Hekim arkadaşım, ülkemizde satışa sunulan veteriner ilaçlardan kaynaklı **ters/advers ilaç reaksiyonlarının** (TİR) tespitine yönelik Yüksel Lisans tezi yapılmaktadır. TİR, bir ilacın piyasaya sürülmeden önceki toksisite denemelerinde gözlenen yan etkilerin dışında, piyasaya sürüldükten sonra karşılaşılan herhangi bir yan etkisidir.

Mesleğinizi icra ederken tedavi amaçlı ilaç kullanımı sırasında veya sonrasında tespit ettiğiniz yan etkileri aşağıdaki forma doldurarak katkıda bulunmanızı rica ederiz. Ters ilaç reaksiyonu bildiriminiz oldukça kısıtlı olan veteriner ilaç yan etkilerinin tespiti ve takibi açısından çok değerli olacaktır.

Araştırmadan sonra karşılaştığınız ters etkileri ecbaygun@gmail.com adresine bildirebilirsiniz.

Doldurulma tarihi:/...../202.

Bu formu doldurma amacınız nedir?

- ☐ Ters ilaç reaksiyonlarının bildirimi
☐ Etkisiz ilaç bildirimi
☐ Diğer (Lütfen belirtiniz)

Katılımcı Bilgileri:

Adı Soyadı	Mezuniyet yeri ve yılı	Mesleki deneyim (yıl)	Çalıştığı il ve ilçe
....			

Ters İlaç Reaksiyonları:

İlaç	Ticari adı	:	
	Dozu	:	
	Uygulama yolu	:	
	Kullanım nedeni	:	
Eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar		:	
Yan etki nedeniyle ilaç kesildi mi?		:	☐ Evet ☐ Hayır
Hayvan	Tür-İrk	:	
	Yaş	:	
	Cinsiyet	:	
		:	

Sonuç Ters etkiler

Etkinin nasıl meydana geldiğini tanımlayınız.	:	
Ters etki ilaç kullanımından ne kadar süre sonra ortaya çıktı?	:	
Hastanın akıbeti ne oldu?	:	

Not: Verdiğiniz bilgilerin yasal sorumluluğu bulunmamaktadır.