



T.C.
BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
İLAÇ TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ DOKTORA PROGRAMI

ECZACILARIN FARMAKOVİJİLANS İLE İLGİLİ BİLGİ
DÜZEYİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARININ ÖLÇÜMLENMESİ
VE BİLDİRİM ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINA YÖNELİK
ÇALIŞMALAR

Ecz. Gizem OTLATICI

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Serkan AVŞAR

KASIM, 2022

I.BEYAN

Bu tezin bana ait olduğunu, tüm aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, içinde yer alan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, kullanmış olduğum bütün bilgilere kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Gizem OTLATICI

İmza:

II. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda MedicReS Türkiye tarafından istatistiksel danışmanlık alınmıştır, biyoistatistik uzmanı Elif Ertaş’a teşekkür ederim.

Doktora tezimi hazırlamam süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğretim üyesi Serkan İbrahim AVŞAR’a teşekkürlerimi sunarım.

Yol göstericiliği, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile doktora eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN'e ve eğitimimdeki katkılarından ötürü İlaç Tasarımı ve Geliştirilmesi doktora programının değerli hocalarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi, anlayış ve destekleriyle her zaman yanımda olan anneme ve babama sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle..

III. İÇİNDEKİLER

I.BEYAN.....	iii
II. TEŞEKKÜR.....	iv
III. İÇİNDEKİLER	v
IV. Tablolar Listesi	vii
V. Şekil ve Resimler Listesi	ix
1. ÖZET.....	xii
2. SUMMARY	xiii
3. GİRİŞ VE AMAÇ	1
4. GENEL BİLGİLER.....	3
4.1.Farmakovijilans Tarihçesi.....	6
4.2.Türkiye’de Farmakovijilansın Tarihçesi	12
4.3. Farmakovijilans Sisteminin Gerekliliği	14
4.4. Farmakovijilans ile İlgili Tanımlar	17
4.5. Advers İlaç Reaksiyonu Sınıflandırması.....	19
4.6. Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	25
4.6.1. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Skalası	25
4.6.2. Avrupa Birliği Farmakovijilans Çalışma Grubu Derecelendirme Sistemi.....	27
4.6.3. Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik Sınıflaması.....	28
4.6.4. Olasılıklı nedensellik.....	29
4.7. Farmakovijilansta Advers Reaksiyon Bildirimi	29

4.7.1.	<i>Spontan Raporlama</i>	30
4.7.2.	<i>Zorunlu Raporlama</i>	32
4.7.3.	<i>Raporların Toplanması</i>	32
4.7.4.	<i>Raporların Validasyonu</i>	35
4.7.6.	<i>Veri Yönetimi</i>	37
4.10.	<i>İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GPP)</i>	46
4.11.	<i>Vijilans Çeşitleri</i>	49
4.11.1.	<i>Fitovijilans</i>	49
4.11.2.	<i>Kozmetovijilans</i>	53
4.11.3.	<i>Ekofarmakovijilans</i>	55
4.11.4.	<i>Tıbbi Cihaz Vijilansı (Materyovijilans)</i>	57
4.11.5.	<i>Biyolojik ilaçlar ve Biyobenzerler için Farmakovijilans</i>	60
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	65
5.5.	<i>Çalışmanın Özellikleri</i>	65
5.6.	<i>Veri Toplama Yöntemi ve Aracı</i>	66
6.	BULGULAR	67
7.	TARTIŞMA VE SONUÇ	128
8.	KAYNAKLAR	150
9.	EKLER	160
10.	ÖZGEÇMİŞ	181
11.	İntihal Raporu	182

IV. Tablolar Listesi

Tablo 1:1995-2010 yılları arasında güvenlik nedeniyle piyasadan çekilen ilaçların etken maddeleri	17
Tablo 2: AİR sınıflandırılması	24
Tablo 3: Naranjoadvers ilaç reaksiyonu olasılık değerlendirme skalası	26
Tablo 4: Avrupa Birliği ABO sistem nedensellik kategorileri	27
Tablo 5: DSÖ nedensellik kategorileri	28
Tablo 6: Ek izleme tabi olan ilaçlara örnek	41
Tablo 7: Farmakovijilans sisteminin aktörleri	43
Tablo 8: Uppsala İzleme Merkezi'nin görevleri.....	44
Tablo 9: Konvansiyonel ilaç ve biyolojik ilaçlar arasındaki farklar	61
Tablo 10: Türkiye'de ruhsatlandırılmış biyobenzer ilaçlara örnekler.....	64
Tablo 11: Ankete katılan eczacıların sosyodemografik özellikleri	68
Tablo 12: Eczacıların serbest eczacılıktaki hizmet yılı ve eczanelerinin lokasyonu.....	68
Tablo 13: Serbest eczacıların advers etki bildirimi yapacak olsalar ilk tercih edecekleri kuruluşlar.....	69
Tablo 14: Eczacıların advers etki bildirimi hakkındaki davranış ve tutumları hakkında sorulan sorulara verdikleri cevaplar	71
Tablo 15: Eczacılara sorulan farmakovijilans eğitimi hakkındaki sorular ve verdikleri cevaplar	74
Tablo 16: Eczacılara sorulan ters siyah üçgen ile ilgili sorular ve verilen cevaplar	75

Tablo 17: Eczacıların danışmanlık hizmeti hakkındaki sorular ve verilen cevaplar	76
Tablo 18: Katılımcıların bilgi düzeylerini belirlemeye yönelik frekanslarının dağılımı	79
Tablo 19 : Katılımcıların görüşlerini belirlemeye yönelik frekanslarının dağılımı	80
Tablo 20: Yaş Faktörünün Katılımcıların Bilgi düzeylerine Etkisi	83
Tablo 21: Yaş ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi	85
Tablo 22: Yaş ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi.....	88
Tablo 23: Yaş Faktörünün Katılımcıların Görüşlerine Etkisi	94
Tablo 24: Cinsiyet ile Katılımcıların Bilgi Düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi.....	97
Tablo 25: Cinsiyet ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi	101
Tablo 27: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi	108
Tablo 28: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi	112
Tablo 29: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi.....	116
Tablo 30: Eczacının danışmanlık rolünün eczacının hizmet süresi,eczane tipi ve eczanenin konumu arasındaki ilişki	121
Tablo 31: Farmakovijilans ile ilgili eğitim alma ile advers etki bildirimi yapma ve ters siyah üçgen amblemi ile ilgili bilgi düzeyi arasındaki ilişki	125
Tablo 32: Advers etki bildirimi yapma durumu ile advers etkiden emin olma durumu arasındaki ilişki	127
Tablo 33: Daha kolay bir yöntem olsa advers etki bildirimi yapma durumu ile bildirim yapmak için öncelikle tercih edilen yol arasındaki ilişki	128

V. Şekil ve Resimler Listesi

Şekil 1: İlaçların klinik gelişimi.....	4
Şekil 2: Advers Etkilerin TÜFAM tarafından değerlendirilmesi.....	14
Şekil 3: AİR rapor akışı.....	30
Şekil 4: TÜFAM advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim algoritması.....	34
Şekil 5: Eczacıların bildirim yapmasını engelleyen faktörler.....	73
Şekil 6:Eczacıların advers etki bildirimini yapmak için tercih edecekleri yollar	74
Şekil 7 :Eczacılar göre advers etki bildirim önemi açısından sırasıyla ürünler	77
Şekil 8: Orijinal biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler ile ilgili dikkat edilmesi gereken alanlar	78
Şekil 9: 2014-2022 yılları arasında FDA'ya bildirilen advers etkilerin sayısı ve onu bildiren raporörlerinin oranı (www.fda.gov, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2022).	148
Resim 1: Talidomid kullanımı sonucu doğan Fokomelili bir bebek	9

VI. Kısaltmalar ve Simgeler Listesi

AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	Advers Kozmetik Reaksiyon
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
AMA	American Medical Association
ANSM	National Security Agency of Medicines and Health Products
AO	Advers olay
ASA	Asetilsalisilik asit
CIOMS	Uluslar Arası Tıp Örgütleri Konseyi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	European Medicine Agxency
FDA	Food and Drug Administration
FIP	International Pharmaceutical Federation
FSAD	Farmakovijilans Sistem Ana Dosyası
GPMSP	Good Post-Marketing Surveillance Practice
GPVP	Good Pharmacovigilance Practice
İFU	İyi Farmakovijilans Uygulamaları
HLA	Human Leukocyte Antigen

ICH	International Conference on Harmonization
ICSR	Individual Case Safety Report
INN	International Nonproprietary Names
ISoP	International Society of Pharmacovigilance
IT	Information Technology
MAH	Marketing Authorization Holder
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
OTC	Over the Counter
PSUR	Periodic Safety Update Report
PV	Farmakovijilans
PYRDR	Periyodik Risk/Yarar Değerlendirme Raporu
SoP	Standard Operating Procedure
TADMER	Türkiye Advers ilaç Reaksiyonu İzleme ve Değerlendirme Merkezi
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO	World Health Organization

1. ÖZET

Advers ilaç reaksiyonları toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur. Bu nedenle, pazarlama sonrası dönemde ilaç güvenliğinin yakından izlenmesi ve görülen advers etkilerin bildirimi büyük önem arz etmektedir. Advers etkilerin özellikle sağlık çalışanları tarafından yeterince bildirilmediği bilinmektedir ve bu da farmakovijilans sisteminin gelişiminde önemli bir engel oluşturmaktadır. Eczacı, en ulaşılabilir sağlık hizmeti uzmanı olması nedeniyle ilaç güvenliğinin izlenmesi ve advers etkilerin bildirilmesinde büyük rol oynamaktadır.

Bu çalışma, Türkiye genelindeki eczane eczacılarının farmakovijilans hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, online anket uygulaması ile 737 eczane eczacısının çalışmamıza katılımı sağlanmıştır. Anket, eczacıların sosyo-demografik bilgileri, farmakovijilans ve diğer vijilans çeşitleri hakkındaki bilgileri, advers ilaç reaksiyonu bildirimi ile ilgili tutumları hakkında bilgi edinmeye yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Çalışmamız sonucunda, eczacıların eczane eczacılığına yeni başlayanların, yaşça daha genç olanların ve öğrenim düzeyi daha yüksek olanların farmakovijilans bilgi düzeyinin de daha yüksek olduğunu görülmüştür. Öğrenim düzeyi arttıkça farmakovijilans, kozmetovijilans, fitovijilans, biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans, iyi farmakovijilans uygulamaları ve tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi de artmaktadır. Çalışmamıza katılan eczacıların '%19.8'i şimdiye dek advers etki bildirimi yapmış olmakta, %80.2'si ise hiç bildirim yapmamıştır. Eczacıların advers etki bildirmesini etkileyen faktörler arasında en çok, advers etki olduğundan emin olamama, çok bilinen yan etkiler olması, zaman kısıtlılığı, bildirim için yeterli bilgiye ulaşamamak, bildirim sürecinin zorluğu ve bildirimin nasıl yapılacağını bilememek yer almaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre, Türkiye'de eczacılar tarafından yeterli advers etki bildirimi yapılmamaktadır. Eczane eczacılarının aktif olarak advers etki bildirimi yapmalarını sağlamak için çeşitli inovatif yollar geliştirilmeli, zamandan tasarruf sağlayarak bildirim yapmalarını kolaylaştıracak yeni yöntemler ile advers etki bildirimleri yeterli düzeye ulaştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Advers ilaç reaksiyonu, Advers ilaç reaksiyonu bildirimi, Eczacı, Farmakovijilans, TÜFAM

2. SUMMARY

Adverse drug reactions are an important problem threatening public health. Therefore, close monitoring of drug safety and reporting of adverse effects in the post-marketing period have great importance. It is known that adverse effects are not adequately reported, especially by healthcare professionals, and this constitutes an important obstacle in the development of the pharmacovigilance system. As the pharmacist is the most accessible healthcare professional, they play a major role in monitoring drug safety and reporting adverse effects.

The aim of this study is to examine the knowledge, attitudes and behaviors of pharmacy pharmacists in Turkey about pharmacovigilance. For this purpose, 737 community pharmacists participated in our study with the online survey application. The questionnaire consists of questions aimed at obtaining information about pharmacists' socio-demographic information, their knowledge of pharmacovigilance and other types of vigilance, and their attitudes towards reporting adverse drug reactions.

As a result of our study, it has been observed that the pharmacovigilance knowledge level of pharmacists who are new to community pharmacist, those who are younger and those with a higher education level are also higher. As the education level increases, the knowledge level of pharmacovigilance, cosmetovigilance, phytovigilance, pharmacovigilance for biological drugs and biosimilars, good pharmacovigilance practices and medical device warning system also increases. 19.8% of the pharmacists participating in our study have reported adverse effects so far, while 80.2% have not reported any. Among the factors that affect pharmacists' reporting of adverse effects; the most common factors are being unsure of adverse effects, well-known side effects, limited time, not being able to access sufficient information for reporting, difficulty in the reporting process, and not knowing how to report.

According to the data obtained from our study, adequate adverse effects are not reported by pharmacists in Turkey. In order to enable community pharmacists to actively report adverse effects, various innovative ways should be developed, and adverse reaction reports should be brought to a sufficient level with new methods that will save time and facilitate their reporting.

Keywords:Advers drug reaction, Advers drug reaction report, Pharmacist, Pharmacovigilance, TÜFAM



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı Türkiye'deki farmakovijilans sistemini analiz etmek ve bu sistemde büyük öneme sahip olan eczacıların farmakovijilans ile ilgili farkındalığını, bilgi düzeyini, tutum ve davranışlarını araştırmak ve elde edilen verilerle farmakovijilans bildirim etkinliğinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapmaktır. Konvansiyonel ilaçlar yanındabiyobenzerler, bitkisel ilaçlar, kozmetik ürünler, tıbbi cihazlar gibi özel ürün grupları ve çevre için de vijilans sistemlerinin araştırılması hedeflenmektedir. Özel ürün grupları ve çevre için Türkiye'de yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Farmakovijilans için ise sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu geniş kapsamlı araştırmadan elde edilen verilerle farmakovijilans sistemin iyileştirilmesi ve bildirim kolaylaşması adına çözüm önerileri getirilecek ve sağlık bilışımi uygulamaları ile bu çözüm önerilerinin pratikte uygulanabilir hale getirilmesi sağlanacaktır.

Çalışmanın uzun vadeli hedefi; eczacıların farmakovijilans konusunda farkındalığını arttırmak, advers etki bildirimine daha fazla katkıda bulunmalarını sağlamaktır. Çalışmanın kısa vadeli hedefleri ise bu dönüşümün sağlanması için mevcut durum tespitinin yapılması, ihtiyaçların belirlenmesi ve uygulamaya yönelik çözüm önerileri getirilmesidir.

Farmakovijilans sisteminin kurulması ile; ilaçların akılcı ve güvenli kullanımının sağlanması, piyasadaki ilaçların risk/yarar oranlarının değerlendirilmesi ile bireysel ve toplumsal düzeyde minimum zarar verecek duruma getirilmesi, sağlık çalışanlarını eğiterek hastaların da bilinçlenmesini sağlanması hedeflenmiştir. Farmakovijilans sisteminin başarılı bir şekilde çalışması ile hasta güvenliği garanti altına alınmış olur. Dolayısıyla toplumda sağlık harcamaları dengelenerek işgücü kayıpları azaltılır. Bu sebeple, ileride ilaç kullanımından doğacak birçok problemi önleyebilmek için farmakovijilans sisteminin gözden geçirilmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmakovijilansı, ilacın yan etkilerinin veya diğer ilaçlarla ilgili herhangi bir sorunun tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve

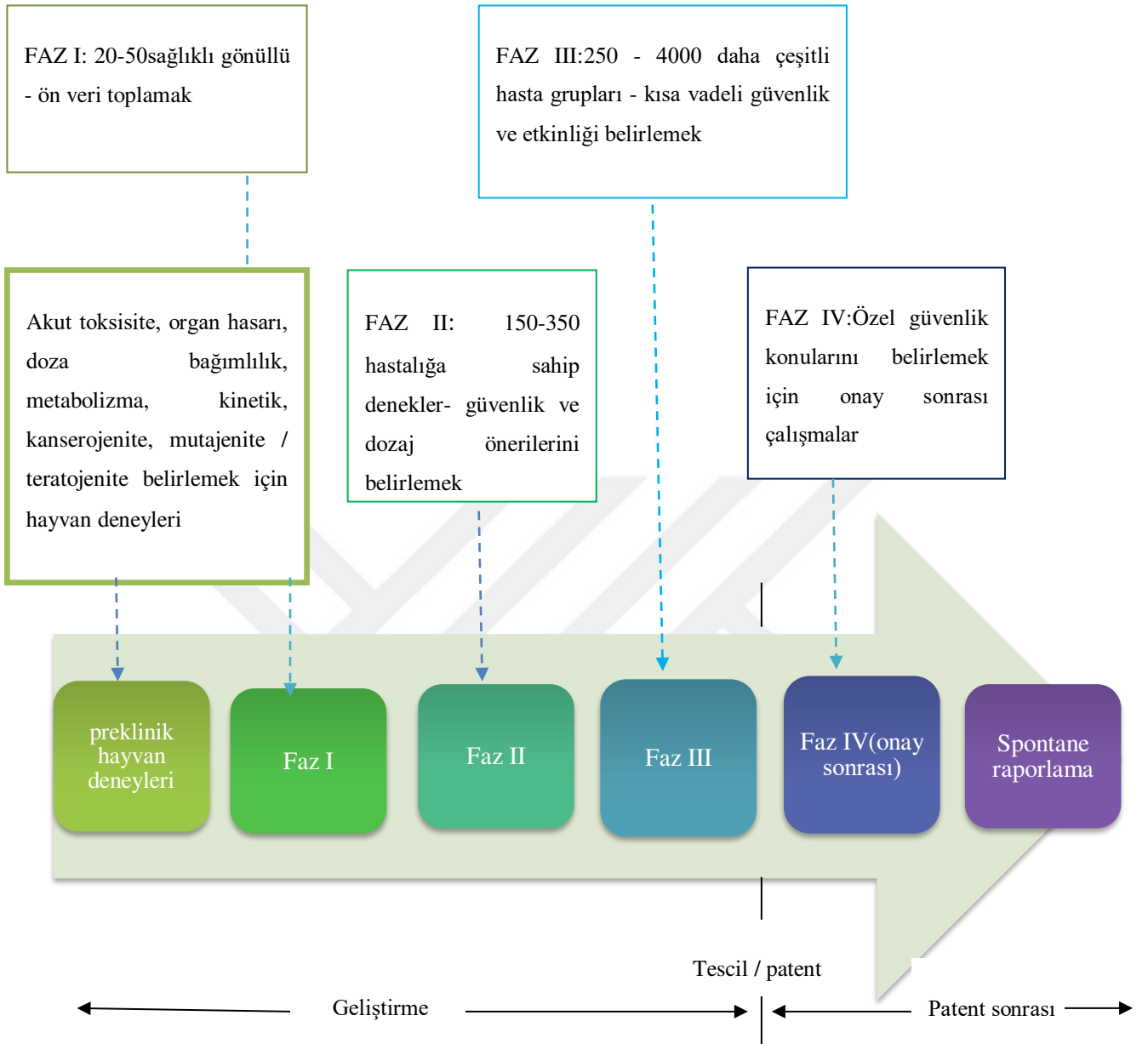
önlenmesi ile ilgili faaliyetler olarak tanımlar (WHO,2004). İlaç sanayinin hızla gelişmesi ile dünyada farmakovijilans sisteminin kurulması ve işleyişi de başlamıştır (Lindquist, 2007).

İlaç güvenliliği günümüzde az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin ortak sorunlarından biridir. İlaç kullanımına yansıyan alışkanlıklar, genetik ve kültürel farklılıklar gibi pek çok faktör, ilaca bağlı yaşanan problemleri çeşitli kılar. Günümüzde ilaca bağlı yaşanan bu problemlerin evrensel ve ulusal olmak üzere 2 boyutu vardır. İlaç güvenliliği denildiğinde, ülkelerin kendi ulusal sistemleri ile Dünya Sağlık Örgütü'nün Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-Uppsala Monitoring Centre) gibi uluslararası sistemler ilk akla gelenlerdir (Akıcı, 2009).



4. GENEL BİLGİLER

İlaçların klinik gelişiminde yer alan süreçler Şekil 1'de gösterilmektedir. Piyasaya sürüldükten sonra, bir ilaç klinik çalışmaların güvenli ve korunan bilimsel ortamını terk eder ve yasal olarak genel halk tarafından tüketilmek üzere piyasaya sürülür. Bu noktada, çoğu ilaç yalnızca kısa süreli güvenlik testlerinden geçmiştir ve etkinliği sınırlı sayıda özenle seçilmiş kişilerin üzerinde test edilmiştir. Klinik araştırmalar sırasında, piyasaya sürülmeden önce, sınırlı sayıda denekte üründenlenmiş olur. Bu nedenle, ürün piyasaya verildikten sonra da etkinlikleri ve güvenlilikleri açısından izlenmesi esastır. Özellikle çocuklar, hamile kadınlar ve yaşlılar gibi belirli popülasyon gruplarında kullanım ve özellikle diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kronik kullanımın etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Birçok olumsuz etkinin, etkileşimin (gıdalar veya diğer ilaçlar ile) ve risk faktörlerinin, yalnızca ilacın piyasaya sürülmesinden sonraki yıllarda ortaya çıktığı görülmüştür (WHO,2004)



Şekil 1: İlaçların klinik gelişimi
(WHO,2004)

Yeni bir ilaç, ulusal ilaç düzenleme otoritesi tarafından onaylanmadan önce üç engeli geçmelidir. Yeni ilacın;

- kaliteli,
- etkili
- kullanılacak amaç için güvenli olabileceğini gösteren yeterli kanıtları olmalıdır.

Onay için herhangi bir değerlendirme yapılmadan önce ilk iki kriterin karşılanması gerektiğinden, güvenlik konusu daha az kesindir. Güvenlik mutlak değildir ve kabul edilebilir emniyet sınırlarına karar verilirken yalnızca etkinlikle ilgili değerlendirilebilir. İlacın kayıt öncesi gelişiminde nadir fakat ciddi olumsuz olayların (örneğin beş binde bir sıklıkta meydana gelenler gibi) görülmemesi ihtimali vardır. Örneğin, yeni bir ilaçla tedavi edilen 5.000 hastanın 1'inde meydana gelen ölümcül kan disrasisi, böyle bir reaksiyonun arka plan insidansının sıfır olması veya ilaçla nedensel bir ilişkisinin açık olması koşuluyla, yalnızca 15.000 hasta tedavi edildikten ve gözlemlendikten sonra tanınması muhtemeldir (WHO,2002).

Yeni bir ilaç ilk kez pazarlandığında, etkinliği ve güvenliğine ilişkin bulgular, genellikle kontrollü klinik çalışmalarda tedavi edilen binlerce insandan elde edilen verilere dayanmaktadır. Kapsamlı testlere rağmen, nadir görülen advers olaylar (binde bir hastadan daha azında meydana gelenler) gözden kolayca kaçabilir ve birlikte varolan klinik koşullar veya diğer ilaç tedavileri ile öngörülemeyen etkileşimler keşfedilmemiş olabilir. Sonuç olarak, yeni bir ilacın tam güvenlik profilinin karakterizasyonu, klinisyenlerin klinik deneme koşullarından çok uzak olan “gerçek dünya”daki etkilerini dikkatle incelemesine dayanmaktadır. Farmakovijilans gibi gözleme dayalı bir bilimde keşifler, yeni bir ilaç kullanıldığında ortaya çıkan, beklenmedik klinik olayları tanıma ve araştırma kapasitesine bağlıdır (Trontell,2004).

Olumsuz ilaç reaksiyonları hakkındaki daha fazla farkındalık; advers etkilerin tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi veya ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesini içeren bir bilim olan farmakovijilans pratiğinin ve uygulamasının ortaya çıkmasına neden olmuştur (WHO,2004; Rohilla et.al., 2012).

Bir ilacın ticari olarak pazarlanmadan önce güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için klinik araştırmanın çeşitli aşamalarından geçmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte, klinik çalışmaların katılım ve dışlama ile ilgili katı kriterleri, bu çalışmalara çok seçici bir hasta grubunun katılmasına neden olur. Ayrıca, çalışmalar sırasında çocuklar, hamile kadınlar ve yaşlı nüfus gibi özel popülasyon grupları çalışılmamaktadır ve genetik faktörler, çevresel faktörler ve ilaç-ilaç etkileşimleri gibi ilaç reaksiyonlarına neden olan diğer faktörler klinik çalışmalarda incelenmemiş olabilir (Mann and Andrews, 2007; Rohilla et. al., 2012). Dolayısıyla, insanlarda advers ilaç reaksiyonlarının tespiti, değerlendirilmesi ve önlenmesini içeren farmakovijilans ihtiyacı doğmuştur. Ayrıca, geleneksel ve tamamlayıcı ilaçlar, kan ürünleri; biyobenzerler, tıbbi cihazlar ve bitkisel ilaç ürünlerini de içerecek şekilde ilaç güvenliliği hakkında endişeler daha da artmıştır. Ek olarak, farmakovijilans, ilaca bağlı sorunların tanımlanması, nicelendirilmesi ve belgelenmesi gibi çeşitli rollere sahiptir. Ayrıca, ilaç güvenliği konusunda halkın bilinçlendirilmesinde büyük rol oynayan ulusal farmakovijilans programları başlatılmıştır (Rohilla et. al.; 2012).

4.1.Farmakovijilans Tarihçesi

1800'lerden, 1900'lerin ortasına kadar, kanıtlanmamış tedaviler doktorlar tarafından verilebiliyor veya doğrudan hastalara uygulanabiliyor ve potansiyel olarak ciddi veya ölümcül sakatlıklar ile sonuçlanabiliyordu. Kalıcı sakatlanmalar veya ölmekte olan hastaların haberleri kargaşaya yol açtı (Jones, and Kingery, 2014).

Bu süreçte neyin güvenli olduğuna dair anlayışımız da gelişti. Arsenik ve cıva 19. yüzyılda sifilizden lösemiye kadar çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Tıp uzmanları, yan etkilerin, terapötik doza ulaşıldığının ve ilacın işe yaradığının bir işareti olduğunu düşünerek, yan etkilerin “tedavi edilmesini” önerdiler (Avorn, 2012; Jones, and Kingery, 2014).

1848'den 1900'lerin ortalarına kadar gerçekleşen ciddi ilaç skandallarıyla birlikte, hastaları güvensiz ilaçlardan korumak için yasalara ihtiyaç doğdu ve bu durum devlet kurumlarını ilaç üretimini, dağıtımını ve reçeteleme uygulamalarını denetleyen düzenlemeler için teşvik etti. Farmakovijilansın tarihi, 29 Ocak 1848'de, İngiltere'nin kuzeyindeki genç bir kızın (Hannah Greener) enfekte ayak tırnağının çıkarılırken anestezi amacıyla kloroform kullanımı sonucu ölmesiyle başladı. Sir James Simpson,

kloroformun daha güvenli ve güçlü bir anestezi olduğunu keşfetmişti ve klinik pratikte kullanmıştı. Hannah'a ne olduğunu anlamak için ölümünün nedenleri araştırıldı, ancak onu neyin öldürdüğünü belirlemek imkansızdı. Muhtemelen pulmoner aspirasyon ya da ölümcül bir aritmiden öldüğü düşünüldü (Routledge, 1998). Lancet daha sonra İngiltere'deki ve kolonilerindeki hekimlerin anestezi ile ilişkili ölüm raporlarını sunmaları için güncel spontan raporlama sistemlerinin öncüsü olan bir komisyon kurdu (Jones, and Kingery, 2014).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1901'de 13 çocuğun kontamine olmuş difteri antitoksininden öldüğü bildirildi. 1902'de Biyolojik Kontrol Kanunu'nun geçişi hızlı bir şekilde sağlandı. Amacı serum, aşı ve diğer ürünlerin saflığını ve güvenliğini sağlamaktı (Lilienfeld, 2008; Jones, and Kingery, 2014).

ABD Federal Gıda ve İlaç Yasası 30 Haziran 1906'da yürürlüğe girdi ve ilaçların saf ve kontamine olmamış olması gerektiğini belirtti. Ayrıca, 1911'de bu organizasyon ilaçların yanlış terapötik göstergelerini yasakladı.

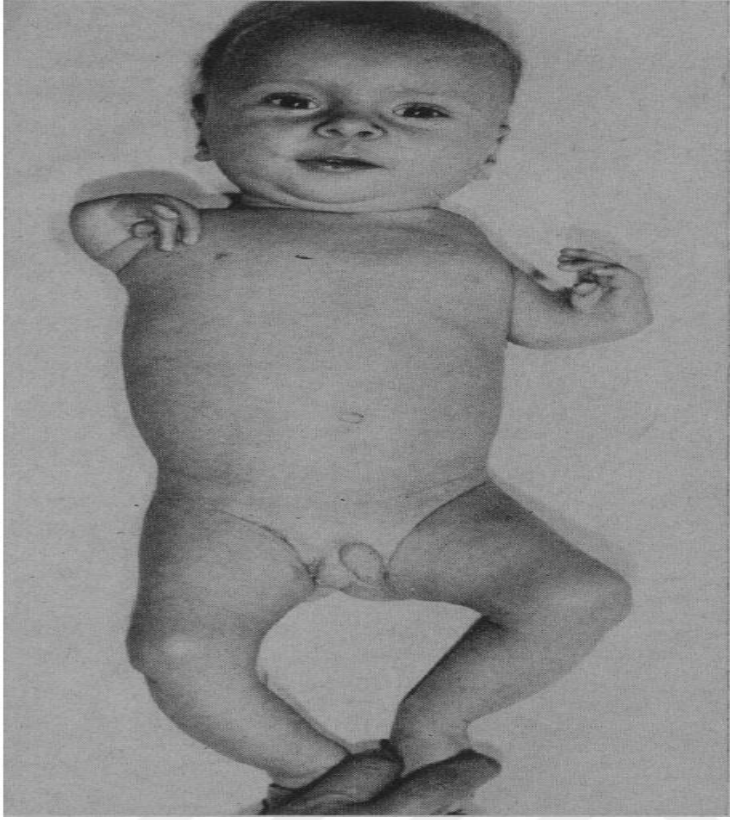
1937'de ABD'de 34'ü çocuk, 105 kişinin öldüğü ve bu trajedinin yeni bir sülfanilamid formülasyonunun ABD'de pazara verilmesinden sonra meydana geldiği açığa çıktı (Ballentine, 1981; Wax, 1995). Sülfanilamid tabletleri ve tozları yıllarca streptokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmış, ancak üretici, ilacı özellikle çocuklar için daha lezzetli bir form olacağını öngördüğü ahududu aromalı bir "eliksir" haline getirmişti. Böbrek yetmezliğinden kaynaklanan hasta ölümleri bir ay içinde doktorlar tarafından Amerikan Tabipler Birliği'ne (American Medical Association (AMA) bildirildi. AMA laboratuvarı sebep olan toksini, kullanılan etilen glikol –antifrizden izole etti- ve doktorları bu konuda uyardı. Ancak o zaman Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ürünü toplamak için alarma geçti ve ürünü geri çekildi. “Yanlış etiketleme” suçlaması, üreticiye karşı o zaman mümkün olan tek yasal yoldu, “eliksir” olarak etiketlendiğinden, yanlış bir şekilde alkol içerdiğini ima ediyordu. O sırada, zehirli ilaç satmak yasadışı değildi, ama yanlış markalama yapılması yasa dışıydı. Hekimlerin tıp fakültelerinde eksik farmakoloji eğitimi alması ve bilgi eksikliği bu soruna katkıda bulunduğu belirtildi (Avorn, 2012). Bu eksiklik, günümüzde ilaç güvenliği sorunlarına neden olmaya devam etmektedir (Jones, and Kingery, 2014).

Sonuç olarak, 1938 yılında Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Kanunu (Federal Food, Drug and Cosmetic Act) çıkarılmıştır; amacı halk sağlığı sistemini yenilemektir. Gerçekten de yeni sistem, ilaçların güvenliğinin pazar onayından önce gösterilmesi gerektiğini öngördü. 1938'de, Douthwaite asetilsalisilik asidin (ASA) melenaya neden olabileceğini düşündü (Douthwaite, 1938). ASA'nın gastrointestinal toksisitesinin incelenmesi farklı sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte, 1955'te ASA'nın gastrointestinal hastalıklara neden olabileceği kanıtlanmıştır ve bu nedenle şu anda gastrointestinal ülseri olan hastalarda kontrendikedir (Levy, 1987; Fornasier et al., 2018).

1961'de, Talidomid trajedisinin ardından Avrupa'da Farmakovijilans sisteminde büyük bir değişimlik oldu. Avustralyalı bir doktor olan Dr. McBride, Lancet Journal'ın editörüne, bebeklerin doğuştan malformasyonu ile talidomid arasında bir bağlantı olduğunu düşündüğü bir mektup yazdı. Aslında, gebelik sırasında talidomid almış kadınlarda doğumsal malformasyonların görülme sıklığının %1,5'ten %20'ye çıktığını gözlemledi (McBride, 1961; Fischer, 2009). Aynı zamanda, Almanya'da bir Pediatrik Kongre sırasında Dr. Lenz, malformasyonlar ile talidomid arasında bir korelasyon olduğunu ve bu şüphesinin bir Alman Dergisinde (Welt am Sonntag) yayınlandığını öne sürdü (Lenz, and Knapp, 1962; Fornasier et al., 2018). 1973 yılındaki geriye dönük bir çalışma, bebeklerin doğuştan gelen malformasyonları ile annelerin hamilelik sırasında talidomid kullanımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir (Kajii et al., 1973; Fornasier et al., 2018).

Talidomid 1957'de tanıtıldı ve sabah rahatsızlığı ve mide bulantısı için kullanılabileceği iddia edildi. Hamilelik sırasında talidomid kullanan kadınların çocuklarında meydana gelen ciddi doğum kusurları ile bu ilaç arasında bir bağlantı vardı. 1965'te, çoğu ülkede talidomid piyasadan çıkarılmıştı. Bununla birlikte, cüzzamın tedavisi için kullanılmaya devam edildi ve son yıllarda endikasyonları çok daha genişletildi. Bu kullanımlara yalnızca sıkı denetim ve uzman tavsiyesi altında izin verilmektedir (WHO, 2004)

Resim 1: Talidomid kullanımı sonucu doğan Fokomelili bir bebek



(Lenz, 1966)

Talidomid piyasadan çekilinceye dek ne kadar gebenin kullandığı tam olarak bilinmemektedir. Fokomelili bebek sayısının tüm dünyada toplam 7000-10000 arasında olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber, talidomidin sebep olduğu potansiyel düşük ve ölü doğumlar da göz önünde bulundurulursa etkilenen toplam bebek sayısının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir (Buharalıoğlu ve Buharalıoğlu, 2019).

Bazı durumlarda, bireylerin tek başına kahramanca bu talidomid faciasını önledikleri görülmüştür. Bunların en bilinenleri ABD Federal İlaç İdaresi'nden Dr. Frances Oldham Kelsey'iydi. Daha az tanınan, ancak benzer şekilde bir ulusal kahraman olarak kabul edilen Profesör Süreyya Tahsin Aygün talidomidin Türkiye'ye 1958'den 1962'ye dek ithalatını engelleyerek deforme olmuş bebeklerin doğumunu da engellemiştir (Fischer, 2009).

ABD'de (1962), ilaç piyasaya sunulmadan önce ilaçların güvenlik ve etkinlik verilerini gerektiren değişiklik onaylandı. Bu değişiklik sonucunda, güvenlik

verilerinin üç farklı hayvanda teratojenite testini de içermesi gerekiyordu. 1966'da Boston İşbirlikçi İlaç İzleme Programının pilot çalışması başladı. Hastane izleminde kullanılan ilaçların potansiyel yan etkilerini ölçmek için epidemiyolojik araştırmalar yapan ilk grup oldu ve ilaç epidemiyolojisinde yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanmasında önemli bir rol oynadı. 1968'de DSÖ Uluslararası Uyuşturucu İzleme Programı kuruldu ve bu programa on üye katıldı (Avustralya, İngiltere, ABD, Almanya, Kanada, İrlanda, İsveç, Danimarka, Yeni Zelanda ve Hollanda). İtalya bu programa 1975 yılında katıldı. 1968 ve 1982 yılları arasında gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları hakkında birçok çalışma yapılmıştı. 1992 yılında, Avrupa Farmakovijilans Derneği (ESoP) finanse edildi, Uluslararası Farmakovijilans Derneği'ne (IsoP) dönüştü. Bu topluluğun amacı Farmakovijilansı teşvik etmek ve ilaçların güvenli ve doğru kullanımının tüm yönlerini geliştirmektir. 1995'te Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kuruldu (Fornasier et al., 2018).

Avrupa düzeyinde, Üye Devletlerdeki farmakovijilanstaki sorumlu devlet kurumları birbirleriyle ve EMA ile sürekli temas halindedir. EMA, Avrupa Ekonomi Alanında tıbbi ürünlerin geliştirilmesi (ön-ruhsat aşaması) ve piyasaya sürüldükten sonraki pazarlama (ruhsatlandırma sonrası aşama) sırasında şüpheli AİR raporlarını raporlamak için web tabanlı bir Avrupa ağı (EudraVigilance) kurmuştur. EudraVigilance;

- İnsan kullanımı için tıbbi ürünlerle ilgili olası güvenlik sinyallerinin erken tespitini,
- Bildirilen advers reaksiyonlarla ilgili potansiyel güvenlik sorunlarının sürekli izlenmesi ve değerlendirilmesini,
- Tıbbi ürünlerin advers reaksiyon profili hakkında daha geniş bir bilgiye dayanarak karar verme sürecini destekleyen bir Avrupa veri tabanıdır (Mazzitello et al., 2013).

2001 yılında EudraVigilance finanse edildi. EudraVigilance, piyasa için izin verilen veya Avrupa klinik araştırmalarında incelenen ilaçlara verilen olumsuz reaksiyonlara ilişkin şüpheli bilgileri yönetmek ve analiz etmek için kurulan resmi Avrupa veri tabanıdır. 2012'de yeni yasa ile (2010/84 / EU sayılı Direktif) Avrupa Farmakovijilansında büyük bir değişiklik gözlemlenmiştir. Yeni mevzuattaki ana değişiklikler şunlardır:

- Advers ilaç reaksiyonları tanımının değiştirilmesi,
- Farmakovijilans aktivitelerine hasta ve toplumun daha fazla katılması,
- Tüm Avrupa Birliği (AB) Üye Devletleri tarafından bildirilen şüpheli reaksiyon raporlarını içeren Eudravigilance veritabanının güçlendirilmesi,
- Farmakovijilans problemlerinde şeffaflığın artırılması ve önemli bilgilerin zamanının düzenlenmesi,
- EMA tarafından tutulan belirli listede yer alan ürünler için “ek izleme” yükümlülüğü,
- Pazarlama ruhsatı sertifikalarına daha fazla güvenlik ve / veya etkinlik çalışması getirme imkânı,
- EMA'da Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi 'nin kuruluşu (Fornasier et al., 2018).

Advers ilaç reaksiyonları (AİR) ile ilgili dünya verileri, DSÖ'nün Uluslararası İlaç İzleme Programı'nın himayesinde oluşturulan Uppsala İzleme Merkezi'nde (UMC) toplanmaktadır (WHO, 2002; WHO, 2006). Tüm üye ülkeler, Ulusal ADR raporlarını UMC'nin bireysel vaka güvenliği raporları (ICSR) veritabanı sistemine, VigiBase'e gönderirler (Lindquist, 2008). UMC, VigiBase'i olası sinyaller ve uyarılar için sürekli olarak izler. UMC'den gelen uyarılar, ulusal farmakovijilans yetkililerinin karar alma süreçleri için önemli bir referans teşkil eder. Ancak, AİR profilleri genetik, diyet, gelenekleri ve tıbbi uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle ülkeden ülkeye değişmektedir (WHO,2006). Ek olarak, farmakovijilans mevzuatı ve farmakovijilans sistemlerinin yapısı DSÖ üyesi ülkeler arasında değişmektedir. Bu faktörler nedeniyle, kümülatif verilerden elde edilen bilgiler her zaman bireysel popülasyonlar için uygun olmayabilir. Yerel sinyalleri tespit edebilmek ve riski en aza indirmek ve doğru önlemleri alabilmek için, ülkelerin kendi ulusal AİR veritabanlarını sürekli olarak izlemesi ve analiz etmesi önemlidir. Bu tür bir analiz, AİR raporlamasını teşvik etme eylemlerine rehberlik edebilir ve ulusal mevzuatların ve farmakovijilans faaliyetlerinin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir(Ozcan ve ark., 2016).

Farmakovijilansın nihai amacı, ilaçların rasyonel ve güvenli kullanımını teşvik etmektir. Talidomid trajedisi, özellikle hayvan deneylerinin güvenilirliği, ilaç şirketlerinin davranışı ve ilaçların pazarlanmasından sonra izlenmesinin önemi gibi birçok sorun ve kritik konuya ışık tuttu (Fornasier et al. 2018).1960'larda, talidomid trajedisinin ardından, dünyadaki birçok ülkede ulusal farmakovijilans merkezleri kuruldu. Günümüzde ağırlıklı olarak gelişmekte olan ülkelerde yeni merkezler kurulmaya devam ediyor. Başlangıçta, spontane raporlama (ilaçların şüpheli advers etkilerinin raporlanması için ülke çapında bir sistem) gelecekteki ilaç kaynaklı felaketler için olası tek erken uyarı sistemi idi. Spontane raporlamanın o zamandan beri, literatürde yayınlanan bulgulara ek olarak farmakovijilans ve ilaç düzenlemeleri için ana bilgi kaynağı olduğu kanıtlanmıştır (Meyboom et al., 1999).

4.2.Türkiye’de Farmakovijilansın Tarihçesi

Türkiye’de farmakovijilans çalışmaları, 1985 yılında, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü altında, “Türkiye Advers İlaç Reaksiyon İzleme ve Değerlendirme Merkezi” nin (TADMER) kurulmasıyla başlamıştır. 1987 yılında TADMER, DSÖ Programına resmi üye olarak katıldı. 2005 yılında, “Farmakovijilans Yönetmeliği” “İnsan Kullanımına Yönelik Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesine İlişkin Yönetmelik” olarak yürürlüğe girmiştir. Bu düzenlemeyle, TADMER, "Farmakovijilans" terimini vurgulamak amacıyla "Türkiye Farmakovijilans Merkezi" (TÜFAM) adı altında farmakovijilans faaliyetleri yürütmeye başladı. Bu düzenlemeyle, TÜFAM'ın ana sorumlulukları şu şekilde tanımlanmıştır:

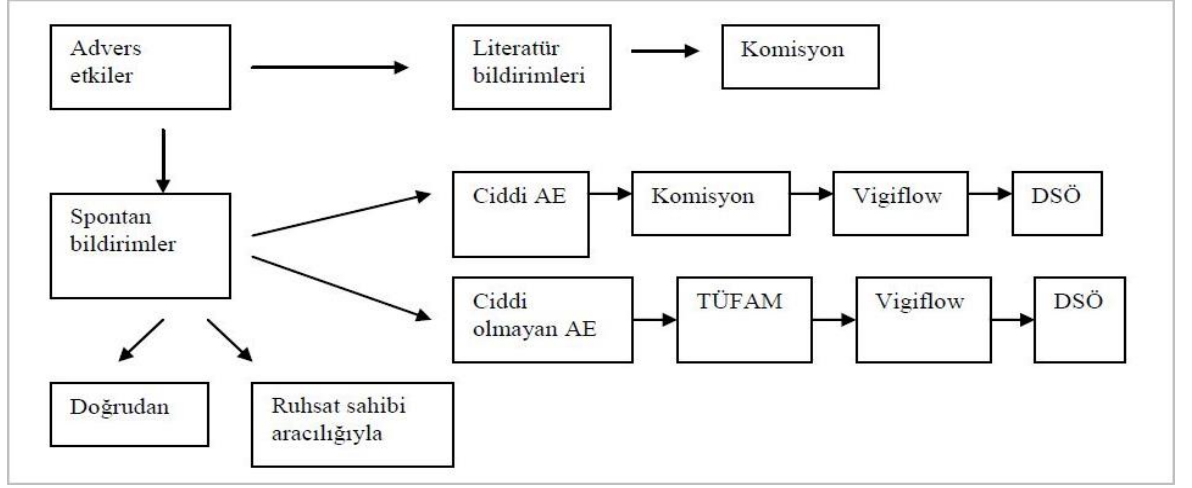
- Dünya çapında ulusal AİR raporlarını ve ilaç güvenliği uyarılarını izlemek,
- Sağlık uzmanlarına ilaç güvenliği uyarılarını iletme,
- Hekimleri ve eczacıları farmakovijilans konusunda eğitme,
- Risk azaltma yöntemlerini yürütmek ve risk yönetimi planlarının ve periyodik güvenlik güncelleme raporlarının uygunluğunu değerlendirmek.

Bu ilk düzenlemeyi referans alarak, yetki sahiplerinin sorumlulukları, Farmakovijilans Denetimleri ve Risk Yönetim Sistemlerinin Yapısı sırasıyla 2005, 2009 ve 2011’de yayınlanan kılavuzlarda ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Ozcan ve ark., 2016).

2012 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) adı verilen bir ajansa dönüşmüştür. Bu yapısal değişiklikle birlikte risk azaltma faaliyetlerini üstlenecek bir Risk Yönetimi Birimi kurulmuştur (Ozcan ve ark., 2016).

O zamandan beri, TÜFAM ulusal ADR raporlarını izleme ve değerlendirmeye yoğunlaşmaktadır. Ulusal AİR raporları, TÜFAM'a iki ana kaynaktan ulaşmaktadır. Bunlar, sağlık uzmanları ve pazarlama yetki sahipleridir. Sağlık çalışanları, doğrudan veya çalıştıkları sağlık kuruluşu içindeki farmakovijilans temas noktaları aracılığıyla raporları TÜFAM'a bildirebilirler. Farmakovijilans irtibat noktaları, AİR'lerin bildirimini teşvik etmekten, toplamaktan ve iletişim kurmaktan sorumlu olan hekimler veya eczacılardır. TÜFAM'a bilgi verilmesi ve çalıştığı hastanelerde eğitim ve bilinçlendirme faaliyetlerinin yürütülmesi amacıyla kurulmuştur. Yönetmeliğe göre, üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde ve 50 ya da daha fazla yatak kapasiteli özel hastanelerde çalışmak üzere bir farmakovijilans sorumlusu atanmalıdır. Bu düzenleme daha sonra tüm hastaneleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Bu yöntem pek çok ülkeden farklıdır ve TÜFAM ile sağlık uzmanları arasında daha hızlı bilgi iletimi hedeflenmiştir (Ozcan ve ark., 2016).

Pazarlama yetki sahipleri, şüpheli tüm AİR'lerin kayıtlarını tutmakla ve Türkiye'de görülen ciddi AİR'leri 15 gün içinde TÜFAM'a bildirmekle sorumludur. Hem kendiliğinden raporlar toplarlar hem de tıbbi ürünlerin kullanımına ilişkin bilgi aldıkları ve topladıkları hasta destek programlarından rapor talep ederler. Türkiye'de, pazarlama yetki sahipleri, yerel halkla ilgili AİR'ler için ulusal ve uluslararası literatür taramasından ve TÜFAM'a bir kopyasını iletmekten de sorumludur. Sağlık profesyonellerinden ve pazarlama yetki sahiplerinden TÜFAM'a ulaşan AİR raporları, VigiBase'e bireysel vaka güvenliği raporu olarak gönderilir. Bu şekilde, TÜFAM, dünya verilerinin Dünya Sağlık Örgütü programı tarafından öngörülen AİR'lere entegrasyonuna katkıda bulunmaktadır. 2014 yılında, AB direktiflerine uyum bağlamında ulusal farmakovijilans düzenlemesi yenilenmiştir. Bu yeni düzenlemelerle hasta raporları da TUFAM tarafından kabul edilmeye ve VigiBase'e gönderilmeye başlanmıştır. Ek olarak, literatürde belirtilen ulusal AİR'ler, bir bireysel vaka güvenliği raporlarının gereklerine uymaları halinde Vigibase'e gönderilmektedir (Ozcan ve ark., 2016).



Şekil 2: Advers Etkilerin TÜFAM tarafından değerlendirilmesi

(Altınel,2010)

4.3.Farmakovijilans Sisteminin Gerekliği

Piyasaya yeni bir tıbbi ürün sunulduğunda, önceden onaylanmış klinik denemelerde çalışılanlardan çok daha büyük ve daha heterojen olan bir hasta popülasyonunda kullanılması beklenir. Gerçek dünya nüfusu daha geniş bir komorbidite aralığına sahiptir, çok çeşitli eşlik eden ilaçlar kullanır, ilaç metabolizmasını etkileyebilecek genetik çeşitliliğe sahiptir ve çalışılmamış koşullar için tedavide kullanılabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, pazarlama sonrası izleme, daha önce bilinmeyen ilaç risklerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Uygun olmayan reçeteleme, ilaç hataları (Örn., Dağıtımdaki hatalar, karışıklıklar), kaza sonucu maruz kalma (özellikle çocuklarda) ve ilacın kasıtlı istismarı veya kötüye kullanma dahil olmak üzere, pazarlanan ilaçların zararlarından başka bir dizi olumsuz etkisi vardır. Tüm bu önlenabilir zarar türlerini keşfetmek için etkili pazarlama sonrası gözetim sistemleri tasarlanmalıdır. Ayrıca, ilaç kullanım risklerini azaltan, ilaç hatalarını en aza indiren ve tıbbi ürünlerin güvenli kullanımını destekleyen müdahalelerin geliştirilmesine daha fazla dikkat edildiğinden, bu müdahalelerin etkisini de değerlendirebilen ilaç güvenliği izleme sistemleri gerekmektedir. İzleme sistemleri, bir ilaca ilişkin yeni riskleri tanımlayabilmeli, bilinen yan etkilerin anlaşılmasını düzeltmeli ve bir ilacın güvenli bir şekilde kullanılabileceği veya önlenilebileceği özellikli koşullar hakkında bilginin genişletilmesine yardımcı olmalıdır. İzleme sistemi, doz yanıt ilişkileri gibi faktörlerin araştırılmasını desteklemelidir; ilaç-ilac, ilaç-hastalık ve ilaç-besinetkileşimlerinin rolü ve ilaç hatası olasılığı gibi. İlaça bağlı advers olaylara yol

açan faktörlerin tam olarak anlaşılması, hangi müdahalelerin önlenmesine ya da ciddiyetini en aza indirmesine yardımcı olabileceği gibi, ilacın güvenli kullanımını da artırabilir (Woodcock et al., 2011).

İlaçların advers etkileri, hastaneye yatışların yaklaşık %5 ile %20'sinden sorumludur (Elkahmi ve ark, 2011). İlaç advers etkilerinin erken tespiti, hastanın zamanında tedavi olmasına yardımcı olur ve tedavinin maliyetini düşürür (Shah ve ark, 2017). Birkaç ülkede gelişmiş advers ilaç raporlama oranları yayınlanmış olsa da 37 çalışmayı kapsayan sistematik bir incelemede, raporlama oranlarının % 90'ın altına düştüğünü göstermiştir. Bu raporlama eksikliğinin, farmakovijilans sonuçlarının iyileştirilmesindeki engellerin başında geldiği tespit edilmiştir (Yu ve Lee, 2017; Altınel, 2010).

Uppsala İzleme Merkezi'ne göre advers ilaç reaksiyonlarının yalnızca % 6-10'nun rapor edildiği düşünülmektedir. Bu raporlama oranını arttırmak için advers etki raporlama ve sağlık uzmanlarının farmakovijilans alanında bilgi, tutum ve uygulamalarını iyileştirmek önemli bir yer tutmaktadır (Hardeep ve ark, 2013; Altınel, 2010).

Ocak 1998- Aralık 2005 yılları arasında ABD veri tabanına direkt firma aracılığıyla ya da MedWatch programı ile gönderilen tüm gönüllü advers etki raporlarının incelendiği çalışmada ise, bu tarihler arasında reçetelenen ilaçlar, biyolojik ürünler (aşılar hariç) ve OTC ilaçlar dâhil edilmiştir ve 8 yıllık çalışmanın sonucunda toplam 467809 advers etkiye rastlanmıştır. 1998 yılında ciddi advers etkiler 34966 iken 2005 yılında 89842'ye ulaşarak 2.6 kat; ölümle sonuçlanan advers etkilerde ise 5519'dan 15107'ye yükselerek 2.7 kat artış gözlemlenmiştir (Moore et al., 2007; Altınel, 2010).

Advers ilaç reaksiyonları nedeniyle hastanede kalma süresinin uzaması hem ekonomik yük oluşturmakta hem de ölümlerin artmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ciddi advers ilaç reaksiyonları yüzünden her yıl 100000'den fazla kişinin öldüğü düşünülmektedir. İngiltere'de, hastanelere yapılan başvuruların yaklaşık %6,5'inin advers ilaç reaksiyonlarından kaynaklı olduğu ve advers etkilerden kaynaklı ölüm oranının ise % 0.15 olduğu bildirilmiştir (Abdel-Latif ve Abdel-Wahab, 2014).

İngiltere Merseyside’da iki büyük hastanede, 16 yaşından büyük 18820 hastada Kasım 2001-Nisan 2002 yılları arasında yapılan bir prospektif gözlemsel çalışmada ise advers ilaç reaksiyonları ile ilgili 1225 başvuru saptanmıştır ve başvuruların %80’ine bakıldığında advers reaksiyonlar sebebiyle hastaneye başvurma oranı %6,5 olarak hesaplanmıştır. Hastanede yatış süresi 8 gün olarak hesaplandığında, advers reaksiyonlar sebebiyle hastanede yatma oranı hastane yatak kapasitesinin %4’ünü oluşturmaktadır. Bu başvurulara sebep olan ilaçlar ise düşük doz aspirin,NSAİD (steroid olmayan antienflematuar ilaçlar) (aspirin hariç),warfarin ve diüretiklerdir. En çok raporlanan advers reaksiyonungastrointestinal kanama olduğu belirtilmiştir. Hastaneye başvuranlarda meydana gelen ölümlerin oranı %0.15’tir (Pirmohamed et al., 2004). Bu sonuç yukarıda bahsedilen çalışma ile de benzer özellikler göstermektedir.

Dartnell ve arkadaşları (1996), bir acil servise kabullerin %5.7’sini ilaçlara bağlı buldular(Dartnell et al., 1996). Avustralya’da yapılan bir başka çalışmada, çocuklar arasında ilaçla ilişkili sorunlara bağlı hastane yatış oranı araştırılmış ve %3.4 oranında rapor edilmiştir (Easton et al.,1998).Pouyanne ve arkadaşları (2000), 33 Fransız hastanesinin tıbbi bölümlerini taradılar ve 3137 başvurudan % 3,2’siniadvers etkiden kaynaklandığını buldular. Advers etkiden kaynaklı hastaneye yatma insidansı kadınlar için daha yüksekti ve yaşla birlikte arttığını gözlemlediler (Pouyanne et al., 2000).

1998 yılında yapılan bir meta-analiz ciddi ve ölümcül advers etki nedeniyle hastaneye yatışlarınsırasıyla %6.7 ve % 0.32 olarak buldu. Bu çalışmada, hastaneye yatmayı gerektiren, kalıcı olarak engelli veya ölümle sonuçlananlar olarak tanımlanan ciddi advers etkiler vardı (Lazarou et al., 1998). Lapeyre-Mestre ve arkadaşları, bir Fransız kanser enstitüsündeki advers ilaç reaksiyonlarını araştırmış ve hastanede yatan 3429 hastanın%5’inde en az bir advers ilaç reaksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (Lapeyre-Mestre et al.,1997).

Tablo 1:1995-2010 yılları arasında güvenlik nedeniyle piyasadan çekilen ilaçların etken maddeleri

1995-2010 yılları arasında güvenlik nedeniyle piyasadan çekilen ilaçlar ve içerdikleri etken maddeler	
Alosetron	Oksikodon
Aprotinin	Fentanil
Astemizol	Gemtuzumab
Benflureks	Morfin
Dekstropoksifen (parenteral olmayan formları)	
Efalizumab	Asetaminofen
Etretinat	Metadon
İnsülin	Risperidon
İnfliksımab	Etarnecept
İnterferon beta	Paklitaksel
Paroksetin	Asetaminofen- Hidrokodon
Rofekoksib	Olanzepin
Warfarin	Grepafloksasin
Atorvastatin	Paroksetin
Etanersept	HidromorfonHCl
Selekoksib	Lumirakoksib
Fentermin	Natalizumab
Klozapin	NefazodonHCl
İnterferon alfa	Pemolin
Simvastatin	Pergolit
Venlafaksin	Propoksifen
Rapakuronyum bromür	Rota virüs aşısı
Rimonobant	Sibutramin
Serivastatin	Terfenadin
Sisaprid	Tioglitazon
Rosiglitazon/metformin	Travofloksasin
Rosiglitazon/glimepirid	Valdekoksib
Rosiglitazon	Sargramostim

(Kaya, ve ark.,2016)

4.4.Farmakovijilans ile İlgili Tanımlar

Advers Olay

Tıbbi bir ürünle tedavi sırasında ortaya çıkabilecek ancak bu tedaviyle illaki ilişkisi bulunmayan her türlü istenmeyen tıbbi durum (WHO, 1991)

Eşanlımlı: Advers deneyim (Lindquist , 2007).

Advers Reaksiyon

İnsanlarda normal olarak profilaksi, tanı veya tedavi için veya fizyolojik fonksiyonun modifikasyonu için kullanılan dozlarda verilen, zararlı ve istenmeyen cevap (WHO, 1991)

Eş anlamlılar: advers ilaç reaksiyonu (AİR), şüpheli advers (ilaç) reaksiyonu (Lindquist , 2007).

Beklenmeyen Advers Reaksiyon

Niteliği veya ciddiyeti, yerli etiketleme veya pazar izni ile tutarlı olmayan veya ilacın özelliklerinden beklenen advers bir reaksiyondur (WHO, 2002).

Ciddi Advers Etki

Herhangi bir dozda ölümle sonuçlanan, hastaneye yatmayı veya hastanede mevcut kalış süresinin uzamasını gerektiren, kalıcı veya önemli sakatlık / yetersizlik ile sonuçlanan veya hayatı tehdit eden herhangi bir istenmeyen tıbbi durum

- Kanserler ve konjenital anomaliler veya doğum kusurları ciddi olarak kabul edilir
- Akut tedaviye cevap vermemişse ciddi olarak kabul edilecek tıbbi olaylar da ciddi olarak düşünülmelidir (Edwards and Aronson, 2000).

Etkinlik / risk

Bir ilacın etkililik oranı ile zarar riski arasındaki denge, rutin klinik uygulamalarda kullanılan bir ilacın değerinin nicel bir değerlendirmesidir. Tedaviler arasında karşılaştırmalı bilginin analizi en faydalıdır (WHO, 2002).

Farmakovijilans

Olumsuz etkilerin veya diğer ilaçla ilgili sorunların tespiti, anlaşılması, değerlendirilmesi ve önlenmesi ile ilgili etkinliklerdir (WHO, 2002).

Fayda / zarar

Fayda ve zarar bireysel hastaların olumlu ve olumsuz öznel niteliksel deneyimleridir. Bunlar, modern yaşam kalitesi çalışmaları veya vaka raporları dışında, genellikle değerlendirilmez. Toplumsal düzeyde fayda ve zarar da düşünülebilir, ancak daha sonra göreceli etkinlik ve riski, tüm sonuçların toplum üzerindeki etkisini içermeli ve maliyet analizini içermelidir (WHO, 2002).

İlaç

Kullananın fizyolojik veya patolojik durumları yararına modifiye etmek veya keşfetmek için kullanılan herhangi bir farmasötik ürünündeki madde.

İlaç / tıbbi ürün terimi, sunum ve ambalajlama ve beraberindeki bilgileri içeren tüm formüle edilmiş ve tescilli ürünün tamamını içerecek şekilde daha geniş bir anlamda kullanılır (WHO, 2002).

İlaç Uyarıları

Bir ilaç ve advers reaksiyon arasında şüpheli bir ilişkinin ilk bilgi sahibinden daha geniş bir kitleye bildirimde bulunma eylemi. Terimin kafa karıştırıcı olabilecek farklı bağlamlarda kullanıldığına dikkat edilmelidir, örneğin bir uyarı üreticiden bir düzenleyiciye veya bir düzenleyiciden halka olabilir (WHO, 2002).

Risk değerlendirme

Risk değerlendirme, tespit edilen tehlikelerin önemini veya değerini ve süreçle ilgili veya etkilenenlere yönelik tahmini riskleri belirleyen karmaşık bir süreçtir (WHO, 2002).

Risk yönetimi

Risklerle ilgili kararların alınması veya sonuçların veya ortaya çıkma ihtimalinin azaltılması için yapılacak işlem (WHO, 2002).

Sinyal

Olumsuz bir olay ile bir ilaç arasındaki olası bir nedensel ilişki hakkında, daha önce bilinmeyen veya eksik bir şekilde belgelenen ilişkinin bildirilmesi (WHO, 1991)

Bir sinyal, önceden bilinen bir ilişki hakkındaki yeni bilgilere atıfta bulunabilir. Olayın ciddiyetine ve bilginin kalitesine bağlı olarak bir sinyal üretmek için genellikle tek bir rapordan daha fazlasına ihtiyaç vardır (Lindquist , 2007).

Spontan raporlama

Olumsuz ilaç olaylarına ilişkin vaka raporlarının gönüllü olarak sağlık profesyonellerinden ve ilaç üreticilerinden ulusal düzenleyici otoriteye sunulduğu sistem (WHO, 2002).

Yan Etki

İlacın farmakolojik özellikleriyle ilgili olarak normalde insanda kullanılan bir dozda meydana gelen herhangi bir farmasötik ürünün istenmeyen etkisi (WHO, 2002).

4.5.Advers İlaç Reaksiyonu Sınıflandırması

AİR'ler çok yönlüdür. Büyük ölçüde basitleştirmek için, Sir Michael Rawlins'in sınıflandırmalarını kullanarak, şematik olarak ana kategorilere ayrılabilir: A, B,C,D,E,F ve G tipleri (tablo 2'de özetlenmiştir) (Moore, 2001).

Tip A reaksiyonları, doza bağımlı olan ve terapötik dozlarda duyarlı hastalarda ve sonuçta dozaj arttıkça çoğu hastada veya hepsinde bulunacak olan farmakolojik

olarak belirlenmiş reaksiyonlardır. A tipi reaksiyonların sıklığı, terapötik endikasyonlara dönüşebilecekleri şekildedir (Moore, 2001).

A Tipi etkiler, kelimenin tam anlamıyla advers etkileridir. Terapötik etkiler kadar farmakolojik etkilerdir; temel fark, istenmeyen olmalarıdır. Örnek olarak; analjezi için morfin kullanımı sırasında ortaya çıkan kabızlık veya hipnotiklerin neden olduğu sedasyon verilebilir. Kuşkusuz, A tipi etkiler bugüne kadar en yaygın olanıdır. Kural olarak, bir doz-yanıt ilişkisi vardır. İlacın farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerine uygun olarak maruz kalma ve etki arasında zaman açısından anlamlı bir ilişki vardır. Farmakolojik yapıları nedeniyle, A tipi etkilerin incelenmesi nispeten kolaydır. Klinik çalışmalar etkinlik ve tolere edilebilirlik hakkında bilgi verir; ikincisi büyük ölçüde A tipi advers etkilerle belirlenir. Ek olarak, A tipi etkileri sıklıkla çeşitli deneysel testlerde (örneğin hayvan deneyleri veya in vitro çalışmalar) çoğaltılabilir ve netleştirilebilir. Bununla birlikte, baskın bir farmakolojik etkinin gösterilmesinin daha az kolay olmasının ve klinik bir çalışmada tespit edilememesinin birçok olası nedeni vardır. Piyasaya girdikten yıllar sonra, ACE (anjyotensin dönüştürücü enzimler) inhibitörleri tarafından indüklenen öksürüğün keşfi buna bir örnektir (Meyboom et al., 2000).

Örneğin, minoksidil, bir vazodilatördür, genç kadınlarda olumsuz bir reaksiyon olarak saç büyümesine sahip bir antihipertansif ilaç olduğundan, erkeklerde kellik tedavisinde kullanılmakta, bu sebeple bir hipotansiyon ya da antihipertansif ilaçlarla etkileşim riski taşımaktadır (Moore, 2001).

Tip B reaksiyonları, genellikle immünoalerjik, toksik epidermal nekroliz, akut ağır hepatotoksisite, böbrek yetmezliği, kan disrazileri, anafilaksi, vb. gibi, olağandışı ve nadir, kendine has advers reaksiyonlardır. Özünde çok düşük, ancak oldukça görünür olan riskler nedeniyle ilaçların piyasadan alınmasına neden olabilir. Bu reaksiyonlar, yalnızca kendiliğinden raporlama, bazı vaka-popülasyon çalışmaları gibi daha fazla farmakoepidemiolojik yöntemler ile veya büyük kohort çalışmalarınca erişilebilecek kadar nadirdir (Moore, 2001).

İkinci ana kategori olan B tipi olumsuz etkiler, bir ilacın kullanıcıların çoğunluğu tarafından iyi tolere edildiği, ancak zaman zaman "alerjik" bir reaksiyon ortaya çıkardığı olgusunu ifade eder. Genellikle ve karakteristik olarak B tipi etkiler akut,

beklenmedik ve şiddetlidir. Genellikle, yaklaşık 10 günlük bir karakteristik duyarlılık süresi vardır, ancak oldukça uzun bir latent süresi de ortaya çıkabilir. Bu tür reaksiyonlar 5000'de 1, hatta 10000 hastada birbire olabilir, nadir görülür ama halk sağlığı açısından çok önemli olabilir. Karakteristik olarak, çok az doz ilişkisi vardır veya yoktur: yüksek doz kullanan hastalarda reaksiyon daha sık veya daha şiddetli değildir. B tipi advers etkiler, immünolojik veya immünolojik olmayan aşırı duyarlılık formlarıdır ve genellikle bilinmeyen veya tanınmayan bir predispozan durumu olan hastalarda ortaya çıkar. İmmünoalerjik reaksiyonlar karmaşık patolojiye sahip olabilir ve özellikli olmayan döküntülerden kolestatik hepatit, agranülositoz veya otoimmün sendromlar gibi özellikli reaksiyonlara kadar birçok formda olabilir.

B tipi advers etkilerin deneysel olarak araştırılması oldukça zordur ve genellikle mekanizma bilinmemektedir veya tam olarak açıklanamamıştır. Diyagnostik testler nadiren mevcuttur ve bireysel hastalarda bağlantı genellikle kanıtlanmamış olarak kalır. Bir ilacın kendine özgü bir reaksiyondan dolayı çekildiğine dair birkaç örnek varken, altta yatan mekanizmalar hiçbir zaman açıklığa kavuşturulmamıştır (Çarpıcı bir örnek, praktolol ile ilişkili sklerozan peritonitdir). B tipi yan etkilerin, bu kadar zorluğa rağmen, çoğu zaman kolayca tespit edildiği, bu etkilerin, ilaca maruz kalma ile ilgili anlamlı bir zaman ilişkisi içinde ortaya çıkması, karakteristik olması ve düşük bir arka plan frekansına sahip olması durumuyla açıklanmaktadır (Meyboom et al., 2000).

Bu bağlamda, ulusal farmakovijilans merkezleri tarafından kullanılan ana sistem olan spontan raporlamanın özellikle B tipi olumsuz etkilerin tespitinde özellikle etkili olduğu anlaşılmıştır. B tipi etkilerini incelemek için diğer yöntemler ise, reçeteli ilaç izleme, vaka kontrol gözetimi ve kayıt bağlantısıdır (Örneğin büyük otomatik veritabanları kullanarak) (Meyboom et al., 2000).

Bu ilk 2 kategoriye, bazıları tarafından C denilen, başlangıçta tarif edilmeyen üçüncü bir kategori eklenebilir. Bu, aritmi için tedavi edilen kardiyak hastalarda ani ölüm veya depresyon veya şizofrenide intihar gibi tedavi edilen popülasyonda beklenen bir olayın sıklığındaki artıştır. Ayrıca tip C reaksiyonu, bir "kendiliğinden" hastalığın (örneğin kanser) artmış oranları olarak da ortaya çıkabilir ve bir sonraki nesildeki etkileri de içerebilir (Moore, 2001).

Yetmişli yılların başlarında yayınlanan Üniversite Diyabet Grubu Diyabet Programı raporunda, oral hipoglisemik ilaçlar kullanılarak diabetes mellituslu hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite konusundaki tartışmalar, ilaca maruz kalma ve hastalık sıklığı arasında sayısız bağlantının olduğu varsayılmıştır. Örneğin; iskemik kalp hastalığının önlenmesi konusunda çok uluslu bir çalışmada klofibrat kullanıcılarında gözlenen malign hastalıkların genel olarak ortaya çıkışı gibi. C tipi yan etkiler, belirli bir ilacı kullanan hastalarda, o ilaca maruz kalmamış hastalara kıyasla belli bir hastalığın ortaya çıkma ihtimalinin artması olarak tanımlanabilir. İlişki, esasen istatistiksel orantısızlıktan biridir. B tipi advers etkiler ile karşılaştırıldığında, C tipi etkiler daha yüksek arka plan sıklığına ve daha az belirgin bir zaman ilişkisine sahiptir (Meyboom et al., 2000).

B tipi olumsuz etkiler gibi C tipi olumsuz etkilerin, deneysel modellerde incelenmesi genellikle zordur ve asıl mekanizma sıklıkla bilinmez. Daha sonra mekanizma anlaşılabilir, örneğin oral kontraseptif kullanan kadınlarda safra taşı veya tromboembolik hastalık riskinin artması durumunda olduğu gibi (Meyboom et al., 2000).

Tesadüf olasılığı ve düşündürücü bir zaman ilişkisi veya belirli bir belirteç bulunmaması nedeniyle, bu hastalarda ilacın katılımı genellikle belirsiz veya şüpheli kalır .Bu nedenle, spontan raporlama, C tipi etkilerin tespiti ve incelenmesi için sınırlı kullanımdadır. Büyük kontrol veritabanları kullanılarak vaka kontrol sürveyansı ve iç içe vaka kontrol çalışmaları ile ilgili deneyimler umut verici olsa da, C tipi yan etkilerin incelenmesi farmakovijilans ve farmakoepidemioloji için büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir (Meyboom et al., 2000).

Özellikle A Tipi reaksiyonların reçete yazanlara öğretilmesi gerekir, böylece tahmin edilebilirler. Önleme bireysel hasta-reçete düzeyindedir. Belirli ilaçların kullanılmaması gereken risk altındaki hastaları belirlemek mümkün olabilir. Ek olarak, ilaç etiketinde yapılan değişikliklerin ötesinde açık halk sağlığı önlemleri alınması gerekir. Örneğin, anti-enflamatuar dozajlardaki NSAID'ler, üst gastrointestinal kanamanın ana nedenidir ve muhtemelen birkaç yıl içinde daha düşük riskli fakat daha pahalı, seçici siklo-oksijenaz-2 inhibitörleri ile değiştirilecektir. Antikoagülanların, NSAID'lere göre gastrointestinal kanama ölümlerinde 3 katı oranında rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmemektedir. Kasıtlı

parasetamol (asetaminofen) doz aşımı, çoğu endüstriyel ülkede hepatik transplantasyonun önde gelen nedenidir, ancak parasetamol, ABD'deki eczanelerde 500 tabletlik ambalajlarda (ölümcül dozun 25 katını temsil eder) hala mevcuttur (Moore, 2001).

Tip D (gecikmiş/delayed) reaksiyonlar ilacın kullanılmasından belli bir zaman sonra görülen, gecikmiş advers etkilerdir ve teşhis edilebilmeleri oldukça zordur (Örneğin: Halotan hepatoksisitesi).

Tip E (kullanıma son verme/end of use) reaksiyonlar ilacın kullanımının bitişi ile alakalıdır (Örneğin: Benzodiazepin kullanımını kesme sonrasında ortaya çıkan yoksunluk sendromu).

Tip F (başarısız/failure) reaksiyonlar ise tedavinin başarısızlığına ilişkin reaksiyonlardır.

Tip G (genetic/genomic) reaksiyonlar ise genetik kaynaklıdır (TÜFAM 2017c).

Tablo 2: AİR sınıflandırılması

	Tip A	Tip B	Tip C	Tip D	Tip E	Tip F
Özellikler	-Yaygın. -Öngörülebilir bir etkidir. -İlacın farmakolojik etkileri ile ilgilidir. -Doza bağımlıdır. -Yüksek morbidite. - Düşük mortalite.	-Yaygın değildir. -Tahmin edilemez. -İlacın farmakolojik etkileri ile ilgili değildir. -Doza bağımlı değildir. -Düşük morbidite. -Yüksek mortalite.	-Yaygın değildir. -Kümülatif dozla ilgili. -Geliştirmek için uzun süreli maruz kalma süresi gerektirir	-Yaygın olmayan. -Genellikle doza bağlıdır. -İlacın kullanımında an bir süre sonra ortaya çıkar veya belirginleşir	-Yaygın değildir. -İlacın kesilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkar.	-Yaygın. -Doz ile ilgili. -Genellikle ilaç etkileşimlerinden kaynaklanır.
Örnek	- Antihipertansif ilaçların alınmasıyla birlikte gürülen ortostatik hipotansiyon. -Digoksin toksisitesi; serotonin seçici geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile serotonin sendromu. -Trisiklik antidepresanların antikolinergik etkileri.	-Penisilin aşırı duyarlılığının bir sonucu olarak anafilaksi. - Antibiyotikle ilişkili kolit. - Kloramfenikolinin bir sonucu olarak aplastik anemi.	- Kortikosteroidler tarafından hipotalamik hipofiz adrenal eksen baskılanması. - Bifosfonatlar ile çenenin osteonekrozu.	- Kemoterapi sonucu lenfoma. -Stilboestrol nedeniyle vajinal karsinom	-SSRI sınıflarının geri çekilmesiyle ilişkili antidepresan kesilme sendromu. -Opiatlar veya benzodiazepinlerle yoksunluk sendromu (örn. Uykusuzluk ve kaygı). -Beta-bloker kesilmesine bağlı miyokard iskemisi	-Bir enzim indükleyicisi ile birlikte kullanıldığında oral kontraseptifin yetersiz dozu. - Antimikrobiyal ajanlara direnç.
Advers etkiyi yönetme	-Dozu azaltma. -İlaçları durdurma. -Eşzamanlı tedavinin etkilerini göz önünde bulundurma.	-İlaç alımını durdurma.	-Dozu azaltma. -İlaç alımını durdurma. -İlacın tedaviden kalkması.	-Genellikle zorludur.	- İlaça tekrar başlanması ve ilacı doz azaltarak bıraktırma.	-Dozu artırma -Eşzamanlı tedavinin etkilerini göz önünde bulundurma.

(Al-Worafi, 2020)

4.6.Advers İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

Farmakovijilansın doğasında var olan bir problem, çoğu vakanın şüpheli advers ilaç reaksiyonları ile ilgili olduğudur. Advers reaksiyonlar ilaç için nadiren spesifiktir ve tanı testleri genellikle yoktur. Uygulamada bazı olumsuz tepkiler “kesin” veya “olası değildir”; çoğu bu aşırılıkların arasında bir yerlerde, yani "mümkün" veya "olası" dır. Bu sorunu çözmek amacıyla, yapılandırılmış ve uyumlu bir nedensellik değerlendirmesi için birçok sistem geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu sistemlerin hiçbirinin, ilişki olasılığının kesin ve güvenilir bir niceleyici tahminini üretmediği gösterilmiştir. Yine de nedensellik değerlendirmesi farmakovijilanstaki yaygın bir rutin prosedür haline gelmiştir (WHO,2005).

Advers ilaç reaksiyonları, morbidite, hastaneye yatış ve ölümlerin ana nedenlerindendir. Nedensellik değerlendirmesi, belirli bir tedavinin gözlemlenen advers olayın sebebi olma ihtimalinin değerlendirilmesidir. Bir ilaç tedavisi ve bir advers olay ile arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Farmakovijilansın önemli bir bileşenidir, ilaçların risk-yarar profillerinin daha iyi değerlendirilmesine katkı sağlar. Advers ilaç reaksiyon raporlarının erken uyarı sisteminde ve düzenleyici amaçlarla değerlendirilmesinin temel kısmını oluşturur. Şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının raporlarının ilişki olasılığı için standart bir değerlendirme oluşturma fikri, bunun yapılandırılmış bir şekilde güvenilir ve tekrarlanabilir bir nedensellik ölçümüne yol açacağı umuduyla düşünülmüştür. Şüpheli ilaç ve klinik olay arasında nedensel ilişki kurmak oldukça önemlidir. Nedensellik değerlendirmesi birçok açıdan farklılık gösterir ancak bazı ortak özellikleri paylaşır (Agbabiaka et al., 2008).Bu amaçla kullanılan yöntemler Naranjo advers ilaç reaksiyon olasılık skalası, Avrupa Birliği Farmakovijilans Çalışma Grubu tarafından önerilen derecelendirme sistemi, Dünya Sağlık Örgütü nedensellik sınıflaması ve olasılıklı nedensellik sınıflaması gibi aynı temele dayanan nedensellik değerlendirme metodlarıdır.

4.6.1. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Skalası

Olumsuz ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi için Naranjo Advers İlaç Reaksiyonları Olasılık Ölçeği geliştirilmiştir (Bknz. Tablo 3). Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu ölçeğinin temel avantajları, zaman alıcı olmayışı ve geniş bir uygulanabilirlik yelpazesidir (Kose ve ark. 2017).

Naranjo kriterleri, advers bir olayın, ilaç uygulamasının zamansal ilişkisi ve olayın meydana gelmesi, olayın alternatif nedenleri, ilaç seviyeleri, doz-cevap ilişkisi ve ilaçla önceki hasta deneyimi gibi faktörleri inceleyen bir soru listesine dayanarak ilaç tedavisi ile ilgili olma olasılığını sınıflandırır. Olumsuz ilaç reaksiyonları aşağıdaki gibi toplam puandan bir olasılık kategorisine atanır: toplam puanın 9 veya daha büyük olması halinde kesin, 5–8'lik bir puan için muhtemel, 1-4 arası puan için mümkün, ve sonuçta 0 olması durumunda ise muhtemel olmayan kategorisindedir (Kose ve ark. 2017).

Naranjo kriterleri ayrıca ilaç-ilaç etkileşimlerini de dikkate almaz. İlaçlar nedensellik için ayrı ayrı değerlendirilir ve olumsuz bir sonuç ortaya çıkmışsa, nedensel birlikteliği zayıflatan başka bir etken ortaya çıkmışsa puanlar düşülür (Kose ve ark. 2017).

Tablo 3: Naranjo advers ilaç reaksiyonu olasılık değerlendirme skalası

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
Bu reaksiyon ile ilgili önceden bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers reaksiyon şüpheli ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
Advers reaksiyon ilacın kesilmesi ya da spesifik antidot uygulamasıyla düzeldi mi?	+1	0	0	
İlaç tekrar uygulandığında advers ilaç reaksiyonu tekrar ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	
İlaç dışında advers reaksiyona neden olabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
Plasebo verildiğinde advers reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	
Kanda yada başka vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonda ilaç tespit edildi mi?	+1	0	0	
Reaksiyon doz artırıldığında daha şiddetli, doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0	
Daha önce hasta aynı yada benzer ilaç kullanımına bağlı benzer bir reaksiyon yaşadı mı?	+1	0	0	
Advers olay herhangi bir objektif bir kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
TOPLAM PUAN....				

(Kose ve ark.,2017)

4.6.2. Avrupa Birliği Farmakovijilans alışma Grubu Derecelendirme Sistemi

Uyumlandırma için bir adım olarak, Avrupa Birliği Farmakovijilans alışma Grubu, çeşitli ulusal nedensellik kategorilerinin tahsis edilebileceği 3 temel nedensellik kategorisini (A, B ve O) kullanan bir sistem geliştirmiştir (bknz.Tablo 4) (Meyboom et. al., 1997).

Ulusal sistemlerin çoğunda kullanılmadığı için 'belirli' kategoriyedahil edilemedi. Bu tür raporlar, yeniden pazarlama sonrası düzenleyici karar vermede genellikle çok az değere sahip olduklarından, 'olası olmayan' da kategoriyedahil edilmedi. ABO kategorileri, tüm AB ülkelerinden gelen vaka raporlarını yeniden değerlendirmeye veya mevcut ulusal prosedürleri değer değiştirmeye gerek kalmadan kolay, otomatik ve anlamlı bir şekilde toplu sunumunu sağlar. Kategoriler nedensellik ile dokümantasyon kalitesini birleştirir. Rapor kategorilerinin bir dizi vaka raporunda dağıtılması, verilerde yer alan kanıtların ve sorunun olası boyutunun izlenimini verir. ABO sistemi özellikle ilaç düzenlemesi için tasarlanmıştır (Meyboom et.al., 1997).

Tablo 4: Avrupa Birliği ABO sistem nedensellik kategorileri

Kategori	Açıklama
A	Geçerli sebepler ve yeterli belgelerle mantıklı, anlaşılabilir, olası bir ilişkinin olabileceğini varsayan, ancak yüksek olasılık anlamına gelmeyen raporlardır.
B	İlişki kesin olmasa ve hatta şüpheli olsa da, nedensel bir ilişki olasılığını kabul etmek için yeterli bilgi içeren raporlardır. Eksik veriler, yetersiz kanıt veya başka bir açıklama olasılığı nedeniyle ilişki kesin olmayabilir.
O	Nedenselliğin, bir veya başka bir nedenden dolayı değerlendirilemediği raporlardır. Örneğin; eksik veya çelişkili verilerden dolayı.

(Meyboom et.al., 1997)

4.6.3. Dünya Sağlık Örgütü Nedensellik Sınıflaması

Farmakovijilans global bir ilgi alanıdır ve tüm katılımcı ülkelere danıştıktan sonra Dünya Sağlık Örgütü'nün Uppsala İzleme Merkezi, 6 tanımlı nedensellik kategorisi oluşturmuştur. Tablo 5'deki bu kategorilerin ayrıntılı bir incelemesinde görülebileceği gibi, bu yaklaşım nedensellik ve dokümantasyon kalitesine ilişkin (kriterlerin mevcut olması dahil) bir kriter kombinasyonuna dayanmaktadır. Bu DSÖ kategorileri henüz yeni tanıtılmıştır ve temel olarak uluslararası programa yakın zamanda katılan ülkelerde kullanılmaktadır (Meyboom et.al., 1997).

Tablo 5: DSÖ nedensellik kategorileri

Nedensellik Terimi	Değerlendirme Kriteri
Kesin (Certain)	Reaksiyon veya laboratuvar testi anormalliği ile ilaç alımı arasında mantıklı bir zamansal ilişki vardır. Başka bir ilaç veya hastalıkla açıklanamaz. İlacın kesilmesi ile farmakolojik veya patolojik açıdan mantıklı bir yanıt vardır. Reaksiyon kesin olarak bir farmakolojik etkidir.
Olası / Olabilir (Probable/Likely)	Reaksiyon veya laboratuvar test anormalliği ile ilaç alımı arasında makul bir zaman ilişkisi vardır. Diğer ilaç veya hastalıklar ile açıklanamaz. İlac kesildiğinde klinik olarak kabul edilebilir cevap vardır. Tekrar sataşmaya ait bilgi yoktur.
Mümkün (Possible)	İlaç alımıyla veya laboratuvar test anormallikleri ile makul geçici bir ilişki olan olaydır. Diğer ilaç ya da hastalıklarla da açıklanabilir. İlacın kesilmesi hakkında bilgi eksik ya da net değildir.
Olasılıkdışı (Unlikely)	İlaç alımıyla zamansal bağlantı ve laboratuvar bulgusu anormallikleriyle reaksiyon olasılık dışı olabilir. Kullanılan diğer ilaçlar veya altta yatan bir hastalıkla makul bir şekilde açıklanabilir.
Koşullu/Sınıflanmamış (Conditional/Unclassified)	Olay veya laboratuvar test anormalliği Uygun değerlendirme için daha fazla veri gerekir.
Değerlendirilemez/Sınıflandırılmaz (Unassessable/unclassifiable)	Rapordaki bilgiler yetersiz veya çelişkilidir. Ek bilgi bulunmaması veya bilgilerin doğrulanamaması sebebiyle değerlendirilemez.

(WHO, 2005)

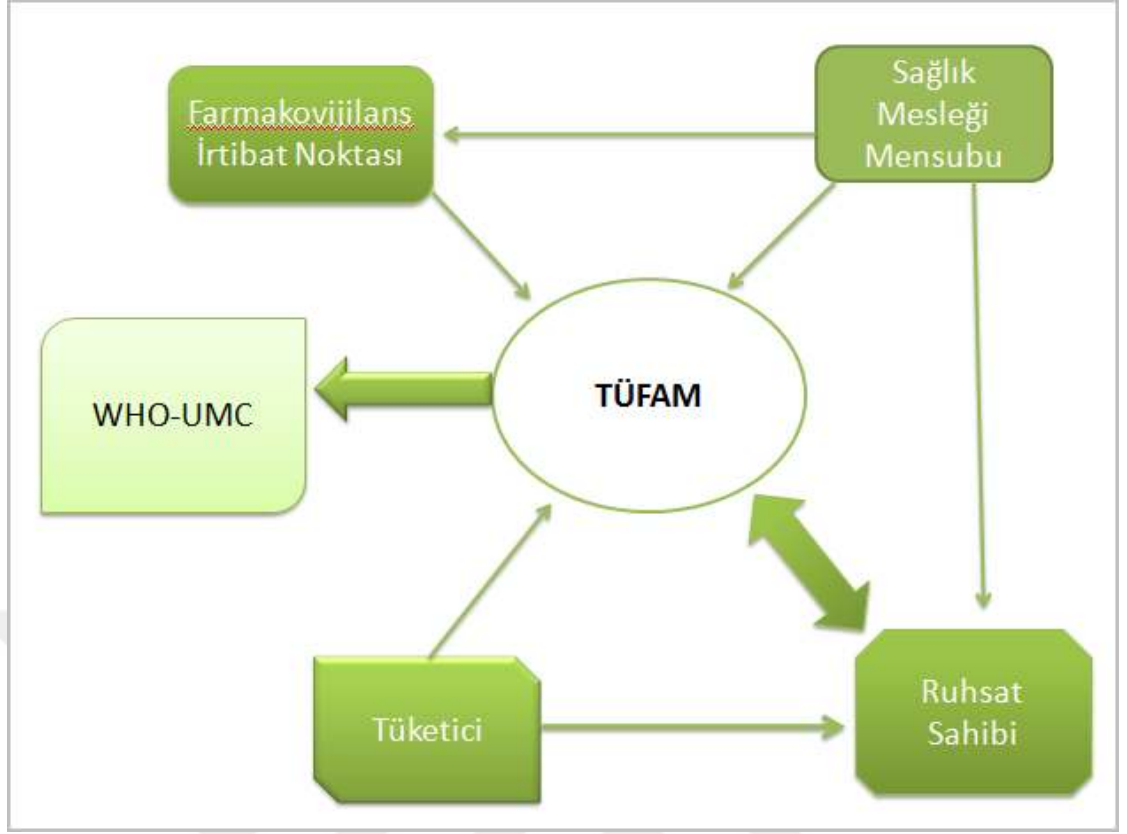
4.6.4. Olasılıklı nedensellik

Bayes teorimine dayalı nedensellik değerlendirmesidir. Bayes teoremi; bir ilacın bir olaya sebep olma olasılığının zamansal ilişkisi, hastanın karakteristik ve klinik verileri gibi ilave bilgilerden elde edilmesinden önce ve sonraki durumu arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu ilişkiyle ilgili bazı karmaşık hesaplar yapılır. Bu hesaplamaları ortadan kaldırmak adına BARDI denilen bir bilgisayar programı geliştirilmiştir ve sinyal analizi için kullanılmaktadır (Agbabiaka et al., 2008).

4.7.Farmakovijilanstaki Advers Reaksiyon Bildirimi

AİR'lerin klinik veya laboratuvar değerlerinde farklılıklar olabilir. Standardize edilmiş formlar AİR'lerin raporlanmasında kullanılır. Bu formlar, uluslararası farmakovijilans sisteminde kullanılan formata uygun tasarlanmıştır. Ulusal ve kurumsal AİR raporlama formatı uluslararası formatta standartlaştırılmıştır. AİR verileri toplandıktan sonra nedensellik, ciddiyet, önlenabilirlik vb. için analiz edilir. WHO'nun "Uluslararası İlaç İzleme Programı", "Üye Devletlerden Bireysel Vaka Güvenliği Raporları" (ICSR'ler) toplar. Sağlık uzmanları AİR'leri bölgesel veya ulusal farmakovijilans merkezlerine rapor edebilir. İlaç ve reaksiyon arasında nedensel bir ilişki kurulursa eğer AİR olarak kabul edilir. Birçok düzenleyici, raporlama sisteminin advers olaylar için olduğunu düşünmektedir, çünkü bir ilaçla nedensel ilişki kurulmasa bile, herhangi bir olumsuz olayın bildirilmesi tavsiye edilmektedir (Thomas and Klika, 2019).

Tüketiciler ilaçlarını kullandıktan sonra olumsuz deneyimler yaşayabilirler. Nedensellik ilişkisi kurabilmek için eğitilmiş değildir. Bu sebeple, nedensel ilişki uzmanlar tarafından kurulana kadar, hastaların tüm sundukları advers olaylardır. Ulusal farmakovijilans merkezleri genellikle ülkenin ilaç düzenleme kurumunun bir parçasıdır. Ulusal merkez, bu raporları İsveç'teki Uluslararası İlaç İzleme, Uppsala İzleme Merkezi (UMC) için WHO işbirliği merkezine iletir (Thomas and Klika, 2019).



Şekil 3: AİR rapor akışı

(Temiz Nemutlu,2017)

UMC’de kullanılmakta olan iki önemli yazılım vardır. Bunlardan biri, Vigiflow, AİR’lerin raporlanması için UMC’de kullanılan bir yazılımdır. Özellikle, AİR’leri bildirmek için sınırlı teknik kaynakları olan gelişmekte olan ülkelere yardımcı olmaktadır. Vigiaccess ise, UMC’de bir açık erişim veritabanıdır. Herkes küresel AİR raporlarının sayısını görmek için erişebilir (Thomas and Klika, 2019).

4.7.1. Spontan Raporlama

Sanayileşmiş ve sanayileşmemiş birçok ülkede, temel olarak kendiliğinden ve gönüllü AİR raporlarına dayanır. Şüpheli AİR’lerin kendiliğinden raporlanması (bunlar AİR’l olarak şüpheli AO’lar; nedensellik ilişkisi kurulurken AİR’ler olarak onaylanır) herhangi bir sağlık uzmanı veya tüketicuyu kapsayan gönüllü bir faaliyettir. Birçok güvenlik sinyali kendiliğinden raporlama yoluyla üretilir ve gönüllü raporlamanın bir güvenlik kültürü ile sonuçlanmasını teşvik eder. Tüm paydaşlar, AO’leri tespit etme, önleme ve yönetme konusundaki sorumluluklarını hatırlatan bir farmakovijilans sistemi aracılığıyla iletişim kurar. Gönüllü raporlama ile oluşturulan

raporların sayısı AO'ların fiili oluşumuyla karşılaştırıldığında nispeten azdır. Raporlarda eksik olabilir. Raporların çoğu, ilaç kullanımından sonra gerçekleşen AO'lara dayanan şüphelere dayanmaktadır. Bu vakaların rapor edilen ilaca ait gerçekten bir AİR olduğu açık değildir. Şüpheli AİR'lerin gönüllü raporlamasını birçok faktör etkilemektedir:

- Sorumluluk dağılımı (çoğu profesyonel bir başkasının olayı rapor edeceğini düşünür)
- Farmakovijilans sisteminde raporlama için teknik yetersizlikler.
- Hastalara zarar verdiği için ceza veya suçlama korkusu.
- Varsa raporlama ve takibinde zaman kısıtlamaları.
- İtibar konusundaki endişelerden dolayı AİR'lerin rapor edilmesini engelleyen kurumsal politikalar.
- Sağlık profesyonellerine yönelik eğitim ve motivasyon eksikliği, AİR'leri tespit etme becerilerini azaltır veya bunları görmezden gelmelerini sağlar (Thomas and Klika, 2019).

Gönüllü raporları toplayan veritabanı örnekleri:

- DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı Vigibase
- ABD FDA AİR Farmasötik Ürünler için Raporlama Sistemi (FAERS)

Bazı ülkeler bu veritabanlarına rapor vermek yerine kayıtları kullanır. Bu veritabanlarından gelen kayıtlar, epidemiyolojik çalışmalarda daha fazla kullanılabilir. Birçok hastane, bir kanser kaydı, hamilelik kaydı, advers olay kaydı, vb. gibi kendi kayıtlarını tutmaktadır. Kayıtlar, kuruluşun advers olay (AO) eğilimlerini analiz etmesine ve AO'ları azaltmadaki düzeltici eylemlerin etkinliğini gözlemlemek için kaliteli bir araç haline gelmesine yardımcı olmaktadır. Kayıtlar, iyi bir advers olay kaynağı değildir. Bunun yerine, bu kayıt defterleri daha büyük bir popülasyondan bildirilen olayları bir araya getiren uluslararası veritabanları ile bağlanırsa, daha genelleştirilebilir bilgilerin toplanmasına izin verir. Kayıtların uluslararası veri tabanına bağlanma sorunu, formatlara uyumundan kaynaklanmaktadır (Thomas and Klika, 2019).

4.7.2. Zorunlu Raporlama

Üreticilerin, ürünlerinin çoğunda satış sonrası pazar gözetimi yapması zorunludur. Farmakovijilans raporu, belirlenmiş aralıklarla düzenleyicilere sunulmalıdır. Pazarlama için yeni bir ilaç onaylandığında, birkaç yıl boyunca AİR'leri düzenleyicilere bildirmek zorunludur (Thomas and Klika, 2019).

Bazı ulusal sağlık sistemleri farmakovijilans raporlamasını klinik uygulamaya entegre eder. Gelişmiş ülkelerde bu tür sistemlerin varlığı daha yüksek raporlama ile sonuçlanmaktadır. Bu zorunlu raporlama, gelişmekte olan ülkelerdeki bazı halk sağlığı programlarında (HIV / AIDS, sıtma, tüberküloz vb.) mevcuttur. Dış finansman, teknik destek ve sık eğitim, raporlamayı iyileştirir (Thomas and Klika, 2019).

4.7.3. Raporların Toplanması

Ruhsatlandırma sonrası aşamasında iki tür güvenlik raporu bulunmaktadır: istenmeyen kaynaklardan gelen raporlar ve istenen kaynaklardan gelen raporlar. Pazarlama yetki sahipleri, istenmeyen veya talep edilen kaynaklardan kaynaklanan şüpheli advers reaksiyon raporlarının tümünü toplamak ve harmanlamak için uygun önlemleri almalıdır. Bu sebeple, bu raporların bilimsel değerlendirmesi için yeterli bilgi edinilmesine izin verecek bir farmakovijilans sistemi geliştirilmelidir. Sistem, toplanan raporların gerçek, tutarlı, okunaklı, doğrulanabilir ve klinik değerlendirmeleri için mümkün olduğunca eksiksiz olmasını sağlamaya yardımcı olacak şekilde tasarlanmalıdır. Sistem ayrıca şüpheli advers reaksiyonların raporlarının zamanında doğrulanmasını ve ajans ile yasal raporlama süresi içerisinde pazarlama yetki sahipleri arasında değiş tokuş edilmesini sağlayacak şekilde yapılandırılmalıdır (İyi Farmakovijilans Uygulamaları,2014).

4.7.3.1.Talepte bulunulmayan kaynaklardan gelen raporlar

Spontan Rapor: Spontan bir rapor, bir sağlık uzmanı, hasta veya tüketici tarafından yetkili bir otoriteye, pazarlama ruhsat sahibine veya bir veya daha fazla tıbbi ürün verilen ve bir hastadaki bir veya daha fazla şüpheli AİR'yi tanımlayan başka bir kuruluşa yapılan istenmeyen bir rapordur (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Literatür: Bilimsel ve tıbbi literatür, özellikle yeni güvenlik sinyallerinin veya yeni ortaya çıkan güvenlik sorunlarının tespiti ile ilgili olarak güvenlik profilinin ve tıbbi ürünlerin risk-fayda dengesinin izlenmesi için önemli bir bilgi kaynağıdır. Bu sebeple, pazarlama ruhsat sahiplerinin, en çok kullanılan referans veritabanlarının (Örneğin Excerpta Medica, Medline, veya Embase) sistematik bir literatür taraması yoluyla olası yayınların farkındalığını haftada bir defadan daha az bir süre içinde tutmaması beklenir. Pazarlama yetkisi sahibi, literatür taramasının tıbbi ürün özelliklerine ilişkin en büyük makale referansını içeren referans veritabanlarının kullanımını içermesini sağlamalıdır. Ek olarak, pazarlama ruhsatı sahiplerinin, tıbbi ürünlerin pazarlama yetkisine sahip olduğu ülkelerdeki yerel dergilerdeki bilimsel ve tıbbi yayınları izlemek ve bunları şirketin güvenlik departmanının dikkatine uygun şekilde sunmak için prosedürleri olması gerekir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

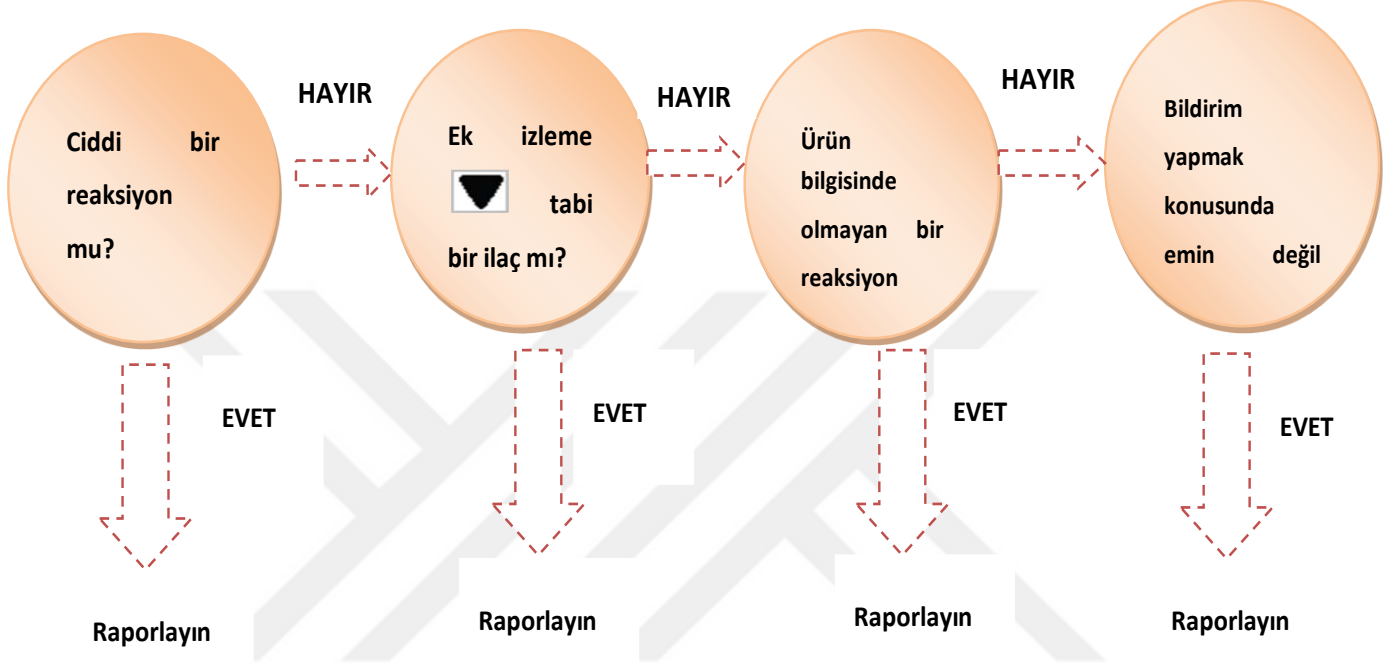
Toplantılardan ve taslak elyazmalarından yayımlanan ilgili özetler de dâhil olmak üzere bilimsel ve tıbbi literatürden şüphelenilen olumsuz tepkilerin raporları, spontan raporlardan veya girişimsel olmayan izinli çalışmalardan kaynaklanan ICSR'leri tanımlamak ve kaydetmek için pazarlama yetki sahipleri tarafından incelenmeli ve değerlendirilmelidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Diğer kaynaklardan gelen raporlar: Bir pazarlama yetkisi sahibi, tıbbi olmayan bir kaynaktan (örneğin basın ya da diğer medya) kaynaklanan şüpheli advers reaksiyonların bir raporundan haberdar olursa, kendiliğinden bir rapor olarak ele alınmalıdır. Geçerli bir ICSR'yi oluşturan asgari bilgiyi elde etmek adına vakayı izlemek için her türlü çaba gösterilmelidir. Diğer raporlamalarda olduğu gibi aynı raporlama zaman dilimleri de uygulanmalıdır.

İnternette veya dijital ortamdan şüpheli advers reaksiyonlar hakkında bilgi: Pazarlama yetki sahipleri, şüpheli advers reaksiyonlarla ilgili olası raporlar için, internet / dijital medyayı web siteleri, web sayfaları, bloglar, vloglar, sosyal ağlar, internet forumları, sohbet odaları veya sağlık portalları gibi yönetim veya sorumlulukları altında düzenli olarak taramalıdır. Taramanın sıklığı, bilgilerin geçerli internet sitesinde / dijital ortamda yayınlandığı tarihe göre uygun raporlama süresi içinde TÜFAM'a potansiyel geçerli ICSR'lerin bildirilmesine izin vermelidir.

İstenmeyen şüpheli advers reaksiyonları internetten veya dijital medyadan spontan raporlar olarak ele alınmalıdır. Spontan raporlarla aynı raporlama zaman dilimleri uygulanmalıdır (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Advers ilaç reaksiyonundan mı şüpheleniyorsunuz?



Şekil 4: TÜFAM advers ilaç reaksiyonu spontan bildirim algoritması

(Ergün, 2019).

4.7.3.2. Talepte bulunulan kaynaktan gelen raporlar

Organize veri toplama sistemlerinden elde edilen raporlar istenen raporlar olarak bilinir. Örnekler arasında klinik denemelerden, hasta kayıtlarından, onay sonrası hasta programlarından, diğer hasta destek ve hastalık yönetim programlarından, hasta veya sağlık hizmeti sağlayıcılarından yapılan araştırmalardan veya hasta uyumuyla ilgili bilgi toplamadan elde edilen raporlar bulunmaktadır. Bu kaynaklardan herhangi birinden elde edilen advers olay raporları, güvenlik raporlama amacıyla çalışma raporları olarak sınıflandırılır ve bir sağlık uzmanı veya pazarlama yetki sahibi (marketing authorization holder) (MAH) tarafından uygun bir nedensellik değerlendirmesi yapılmalıdır (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Pazarlama yetkilendirme sahipleri uygun nedensel değerlendirme yapmalı ve tam ve kapsamlı vaka bilgileri toplamak ve bu bilgiyi değerlendirmek için bir sisteme sahip olmalıdır. Toplanan advers olayların çalışılan tıbbi ürünle ilgili olup olmadığına karar vermek ve advers reaksiyonlardan şüphelenilen ICSR'ler olarak sınıflandırılıp işlenmesi gerekir. Pazarlama ruhsatı sahibi ile programın yürütülmesinden sorumlu olan şirket arasındaki anlaşmaya göre, tüm olumsuz olayların pazarlama ruhsatı sahibine (örneğin odun sobasından salınan karbon monoksitten zehirlenme, ilaç etkisindeyken cerrahi müdahale vb.) rapor edilmesi gerekir. Bu tür olumsuz olaylar, önce pazarlama yetkilisinin farmakovijilans biriminden dikkate alınmalıdır ve yalnızca bunlar TÜFAM'a bildirilen ciddi bir olumsuz reaksiyon olarak nitelendirilmelidir. Pazarlama yetkilisinin bu değerlendirmeye ilişkin tereddütleri varsa, nedenselliğe itiraz etmek için ilgili hekime başvurulmalıdır ve TÜFAM'a yalnızca rapor edilen şüpheli bir nedensel ilişki içeren ürünle ilgili başvurulmalıdır.

Hasta destek programında yer alanların dışındaki diğer tıbbi ürünlerle ilgili advers reaksiyon raporları da olabilir. Bu gibi durumlarda, incelenen tıbbi ürünle etkileşim yoksa hasta destek programını yürüten pazarlama yetkilisi bu raporu şüpheli ürünün pazarlama yetkilisine iletmeli ve ardından aynı raporu raporlama şartlarına göre TÜFAM'a bildirmelidir. Raporu TÜFAM'a sunarken, raporun başka bir pazarlama yetki sahibi tarafından yürütülen bir hasta destek programından kaynaklandığı vurgulanmalıdır (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

4.7.4. Raporların Validasyonu

Raporlama için minimum kriterlerin raporlara dâhil edildiğinden emin olmak için yalnızca geçerli ICSR'ler rapor edilmeli ve şüpheli advers reaksiyon raporları ajansa rapor edilmeden önce raporlama için asgari kriterleri içerdiğine dair emin olunmalıdır. Asgari kriterler şunlardır:

- Raporlamayı yapan kimliği tespit edilebilir bir sağlık mesleği mensubu(birincil kaynak);bu kişinin adı ve soyadı, adresi, mesleği (hekim, eczacı, dişhekim, hemşire, vb.) Mümkün olduğunda, takip faaliyetlerinin gerçekleştirilebilmesi için raporlamayı yapan kişinin iletişim bilgileri kaydedilmelidir. Bununla birlikte, eğer raporlayıcı iletişim bilgilerini vermek istemezse, raporu alan taraf bunu raporlayıcı ile onaylamalı ve bunu ICSR'de

belirtmelidir. Vaka bilgisi sağlayan tüm taraflar, sadece raporlayıcı değil, tanımlanabilir olmalıdır.

- Baş harfleri, doğum tarihi, yaşı, yaş grubu veya adresi ile karakterize edilen tanımlanabilir tek bir hasta. Bilgi mümkün olduğunca eksiksiz olmalıdır.
- Bir veya daha fazla şüpheli madde / tıbbi ürün (tıbbi ürünlerin şüpheli, etkileşimli veya eşlik eden olarak sınıflandırılması, birincil kaynak tarafından sağlanan bilgilere dayanmalıdır).
- Bir veya daha fazla şüpheli advers reaksiyon.

Birincil kaynak, tıbbi ürün ile advers olay arasındaki nedensel ilişkinin hariç tutulduğu ve alıcı (ajans veya pazarlama ruhsatı sahibi) bununla aynı fikirde olduğunu açıkça belirtmişse, asgari bilgi eksikliğinden dolayı rapor geçerli bir ICSR olarak kabul edilmez. Rapor ayrıca, hastanın maruz kaldığı olumsuz reaksiyon belirtilmemiş ve yaşanan olumsuz reaksiyonun türü hakkında bir bilgi bulunmadığında da geçerli bir ICSR olarak nitelenmez. Benzer şekilde, rapor sadece bir sonuç bildirilirse ve (i)şüpheli bir olumsuz reaksiyon olarak kabul edilmesi için klinik durumlar hakkında daha fazla bilgi verilmemesi veya (ii)birincil kaynak, şüpheli tıbbi ürün ile olası bir nedensellik ilişkisi olduğunu belirtmemişse rapor geçerli değildir. Örneğin, bir pazarlama yetki sahibi, herhangi bir bilgi olmadan bir hastanın hastaneye yatırıldığını veya öldüğünü fark eder. Bu özel durumda, bildirilen bilginin advers bir reaksiyon yoksa bir olay mı olduğuna karar verirken tıbbi karar her zaman uygulanmalıdır. Mesela, ani bir ölüm raporunun genellikle şüpheli advers reaksiyon vakası olarak düşünülmesi ve rapor edilmesi gerekir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Bu dört unsurdan herhangi birinin olmayışı, vakanın eksik olduğu ve raporlama için uygun olmadığı anlamına gelir. Pazarlama yetki sahiplerinden, eksik veri unsurlarını toplama durumunun takibinde gerekli özen göstermeleri beklenmektedir. Asgari bilgilerin eksik olduğu raporlar, devam etmekte olan güvenlik değerlendirme faaliyetlerinde kullanılmak üzere pazarlama yetki sahibinin farmakovijilans sisteminde kaydedilmelidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

4.7.5. Raporların Takibi

İlk bildirimde, şüpheli advers reaksiyon raporlarındaki bilgiler eksik olabilir. Bu raporlar, olguların bilimsel açıdan değerlendirilmesi için anlamlı olan tamamlayıcı bilgilerin elde edilmesi amacıyla gerektiği şekilde takip edilmelidir. Takip edilen özel ilgi konusu olaylar, prospektif gebelik raporları, hastanın öldüğünün bildirildiği vakalar, yenirisklerin veya bilinen risklerde değişikliğin bildirildiği olgular çok önemlidir. Eksik olan asgari raporlanabilirlik kriterleri ile ilgili bilgilerin toplanması için harcanan çabaların yanısıra takip işlemleri de yapılmalıdır. Takip bilgilerinin alınması için yapılan tüm girişimler de belgelenmelidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Takip yöntemleri, eksik bilgilerin en güzel şekilde toplanmasının sağlanması için vakaya göre belirlenmelidir. Bu yapılırken, birincil kaynak vaka için anlamlı ve yeni bilgileri göndermeye teşvik edilmelidir. Bu sebeple, takip rapor formlarının birincil kaynak tarafından doldurulmasını kolaylaştırma maksadıyla, bu formlardaki bazı veri alanlarının önceden doldurulması düşünülebilir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Biyolojik ilaçlar ile alakalı şüpheli advers reaksiyonlar için, doğası gereği ilgili ürünün net olarak tanımlanması özellikle önemlidir. Bu sebeple, ürünün adının ve seri numarasının açık olarak belirtilmesi gereklidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

4.7.6. Veri Yönetimi

Şüpheli advers reaksiyonların elektronik verileri ve yazılı raporları, hastaların ve raporlayıcıların kimlik bilgilerinin tespit edilebilmesiyle ilgili gizlilik kurallarına uyulmalı, diğer tıbbi kayıtlarla benzer şekilde saklanmalı ve işlenmelidir. Hastaların kişisel kimlik bilgilerinin olduğu hasta kayıtları gizliliğini her zaman korumalıdır. Bildirimi yapan sağlık mesleği mensuplarının kişisel bilgileri de gizli tutulmalıdır. Sadece, ruhsat sahibinin TÜFAM'a yapacağı bildirimlerde eğer biliniyorsa raporlayıcının kimlik ve iletişim bilgilerinin verilmesi gerekmektedir. Vaka raporu TÜFAM'dan ruhsat sahibine gönderilirken gizlilik esasları her zaman gözetilmelidir.

Farmakovijilans verilerinin gizliliğinin ve emniyetinin sağlanabilmesi için, belgelere ve veritabanlarına sadece yetkili personelin erişimine izin veren sıkı kontroller uygulanmalıdır.

Birincil kaynaktan alınan veriler, tarafsızca ve filtrelenmeden işlem görmeli ve veri girişi veya elektronik yolla iletimi esnasında çıkarımlarda bulunulmasından kaçınılmalıdır. Raporlar birincil kaynak tarafından kullanılan tam ve orijinal metni içermelidir. Orijinal metin, gerekli terminoloji kullanılarak kodlanmalıdır.

Elektronik verilerin saklanması esnasında, alınan verilerin tarihleri ve kaynakları da dâhil olmak üzere, girilen veya değiştirilen tüm verilerin izlenebilirliği sağlanmalı ve bunlarla birlikte iletilen verilerin tarihleri ve varış konumları da eklenmelidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

4.7.7. Kalite Yönetimi

Ruhsat sahiplerinin, vakaların belgelenmesinin her aşamasında (veri toplama, veri yönetimi, veri kodlama, vaka validasyonu, vaka değerlendirme, vaka takibi, vb) gerekli kalite standartlarına uyumunu sağlamak için bir kalite yönetim sistemi olmalıdır. Saklanan verilerin ilk raporlar ve takip raporları ile uygunluğu, orijinal verilerle karşılaştırmalı olarak validasyona olanak sağlayan kalite kontrol prosedürleri ile doğrulanmalıdır. Bu yüzden, kaynak veriler (örn; yazışmalar, e-postalar, telefon görüşmelerinin kayıtları) rahatça erişilebilir vaziyette olmalıdır (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Yazılı standart çalışma yöntemleri, görev ve sorumlulukların tüm taraflarca net bir şekilde anlaşılmasını sağlamalıdır.

Farmakovijilans faaliyetlerini doğrudan gerçekleştiren personele, sorumlu oldukları rapor işleme faaliyetleri konusundaki eğitimin yanı sıra ilgili farmakovijilans mevzuatı ve kılavuzları konusunda da gerekli eğitimler verilmelidir. Güvenlilik raporlarını alma veya işleme ihtimali bulunan diğer personele (Örn; satış, hukuk, klinik araştırma geliştirme, tıbbi enformasyon, kalite kontrol), prosedürlere uygun şekilde advers olay toplama ve bildirim hakkında eğitim verilmelidir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014)

4.7.8. Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları

Ruhsat sahibi, piyasadaki tüm ürünlerinin sorumluluğunu üstlenebilmeli ve uygun bir farmakovijilans sistemine sahip olmalıdır. Ruhsat sahibinin asıl sorumluluğu, ürünlerinin güvenliğini garanti etmektir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları,2014).

Bu nedenle, ruhsat sahibi, farmakovijilans çalışmalarının etkili bir şekilde izlenmesi, gerekli farmakovijilans sisteminin kurulması ve sürdürülebilmesi için personel eğitimini de içine alan ve gereken her türlü tedbiri almakla yükümlüdür.

Ruhsat sahibi, emrinde farmakovijilanstaki sorumlu ve bu konuda yeterli bilgi ve eğitime sahip bir hekim ya da eczacıyı, beşeri tıbbi ürün güvenliği sorumlusu olarak istihdam eder. Ruhsat sahibi, ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişinin (ve onun yokluğunda yerine vekâlet edecek kişilerin) ismini, mesleki özgeçmişini ve iletişim bilgilerini de belirtmeli ve atama tarihinden itibaren en geç yedi gün içinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne bildirmelidir.

Ruhsat sahibi ürün güvenliği sorumlusu olarak atadığı kişinin farmakovijilans konusunda Bakanlıkça düzenlenen ya da uygun olan diğer eğitim programlarına katılımını temin etmek ile yükümlüdür.

Ruhsat sahibi farmakovijilans faaliyetlerini ticari, akademik yahut bilimsel bir kuruluş aracılığı ile yürütüyor olsa dahi, bünyesinde devamlı olarak bir ürün güvenliği sorumlusunu istihdam etmek ile yükümlüdür (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Ruhsat sahibi kendi ürünleriyle ilgili ciddi advers ilaç reaksiyonlarından herhangi bir çalışanın haberinin olmasından itibaren 15 gün içinde TÜFAM'a bildirim yapması yasal bir zorunluluktur. Ruhsat sahibi tarafından advers reaksiyon bildirimleri kuruma, elektronik başvuru ile aynı zamanda, başvuru kapak sayfası, CIOMS formu ve TÜFAM advers reaksiyon bildirim formunu içeren basılı evraklar standart yeşil dosyada sunulmaktadır. Literatürde yer alan advers reaksiyonlar ise literatür kapak sayfası, TÜFAM advers reaksiyon bildirim formu, ,makalenin tam metni, CIOMS formu ve Türkçe özetin olduğu standart beyaz dosya içinde sunulur (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Advers etki bildirimlerinde 22 Mart 2005 tarih ve 25763 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmeliğin 4. maddesi 1 fıkrasında tanımlanan, TÜFAM tarafından hazırlanmış olan Advers Etki Bildirim Formu kullanılmalıdır (Bknz: Ek 2). Formun bulunmaması durumunda ise yazıyla yapılan bildirimler kabul edilir. Bilgisayar ortamında yapılan formlar, okunaklı olması ve uygun bir içerik ve düzen içinde olması koşuluyla kabul edilebilir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Ek 2’de yer alan Advers Etki Bildirim Formunda yer alan bilgilerin mümkün olduğunca tam olarak doldurulmuş olması gerekmektedir. İhtiyaç görülürse, forma ilave bilgi verebilmek amacıyla sayfa ilavesi yapılabilir, ya da form içeriğinde yer bulamayan ancak belirtilmesi mühim görülen noktalarda ilave bilgi olarak sunulabilir (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

Ruhsat sahipleri, şüpheli ürünlerle raporlanan etkiler arasında nedensel bir bağlantı olduğunu düşünüp düşünmedikleri ile alakalı yorum yapabilirler. Bu durumda değerlendirmede kullandıkları kriterleri belirtmeleri gerekmektedir. Bu amaçla Ek 3’de yer alan CIOMS I Formu’nu bildirim formuna ilave olarak sunarlar (İyi Farmakovijilans Uygulamaları, 2014).

4.7.9. TÜFAM’a Bildirilmesi Gereken Advers İlaç Reaksiyonları

- Ciddi advers etkiler
- Çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelen advers reaksiyonlar:
- Gebelik ve emzirme sırasında ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan advers reaksiyonlar
- Etkisizlik bildirimleri
- Gecikmiş ilaç etkileri
- Biyolojik ilaç ve aşılar
- Bitkisel ürünler
- Ek izlemeye (ters siyah üçgen amblemi  taşıyan) tabi ilaçlar: ‘Ek izlemeye tabi ilaçlar listesi’ (bknz. Tablo 6) TİTCK’nın internet sitesinde duyurulmakta ve belirli aralıklar ile güncellenmektedir. Bu ilaçlar ile alakalı bütün şüpheli advers reaksiyonlar bildirilmelidir.
- Doz aşımı
- Endikasyon dışı ilaç kullanımı
- İlaç kullanım hatası veya mesleki maruziyet
- İlaç suistimali ve kötüye kullanımı (Temiz Nemutlu, 2017; Kaya ve ark., 2016)

Tablo 6: Ek izleme tabi olan ilaçlara örnek

İlaç adı	Etkin madde	Listeye dahil edilme tarihi
Vaxigrip Tetra	İnfluenza Virüsü (Aktif, Split)	20.09.2017
Humira	Adalimumab	15.07.2014
Eylea	Aflibersept	15.09.2014
Trajenta	Linagliptin	15.07.2014
Saxenda	Liraglutid	20.09.2017
Nimenrix	Meningokokal grup A, C, W 135 ve Y konjuge aşısı	15.07.2014
Bexsero	Meningokok grup B Aşısı (Çok bileşenli, rekombinant, adsorbe)	09.01.2020
Betmiga	Mirabegron	01.12.2016
Trajenta	Linagliptin	15.07.2014
Gardasil 9	Human Papilloma virüs	09.01.2020
Reampla	Palbosiklib	21.08.2019
Xarelto	Rivaroksaban	15.07.2014
Oneptus	Sakubitril, valsartan	15.03.2017

(<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/57>)

4.7.10. TUFAM'a Advers Reaksiyon Bildirimi Yapılırken İzlenecek Yollar

TUFAM'a sağlık çalışanları ve ruhsat/izin sahibi tarafından bildirim yaparken TUFAM Advers İlaç Reaksiyonu Bildirim Formu kullanılır. Hastalar da bu formu kullanabilir ya da tüketiciler için hazırlanmış olan bildirim formunu da kullanabilir. (Bknz.ek 2)

Tüketici tarafından bildirim yapılırken izlenebilecek yollar şunlardır;

- Faks
- Telefon
- E-posta
- Elektronik bildirim

Hasta veya hastanın avukatı, arkadaşı ya da akrabası/çocuğu/ebeveyni gibi sağlık çalışanı olmayan kişiler TUFAM'a 0 800 314 00 08 nolu telefonu arayarak, hastalar için hazırlanan advers ilaç reaksiyon bildirim formu doldurulduktan sonra 0312 218 35 99 nolu faks, tufam@titck.gov.tr adresine e-postaile, ya da kuruma posta ile göndererek veyahut da www.titck.gov.tr adresindeki “çevrimiçi ilaç yan etkisi bildirim linki” aracılığı ile çevrimiçi olarak bildirimde bulunabilir.(Temiz Nemutlu, 2017)

4.8.Farmakovijilans Paydaşları

DSÖ, temel ilaç ve ilaçlar konusunda küresel rehberlik sağlayarak ve ulusal ilaç politikalarını uygulamak için ülkelerle birlikte çalışarak bu misyonu yerine getirmek için çalışmaktadır (WHO, 2002).

Bunlar aşağıdakileri sağlamak için tasarlanmıştır:

- temel ilaçlara erişimde eşitlik
- ilaç kalitesi ve güvenliği
- ilaçların rasyonel kullanımı.

Kalite Güvence ve Güvenliği'nin açık hedefleri:

- Düzenleyici ve kalite güvence standartlarını güçlendirerek ve uygulayarak tüm ilaçların kalitesini, güvenliğini ve etkinliğini sağlamak.

Bu politikanın amaçlarına ulaşması için, farmakovijilansın kapsamı, ilaçlar, aşılar, kan ürünleri, biyoteknoloji, bitkisel ilaçlar ve geleneksel ilaçlar dahil olmak üzere ilgili tüm sağlık teknolojilerinin güvenliğini içerecek şekilde genişletilmelidir.

Tablo 7: Farmakovijilans sisteminin aktörleri

Uluslar Arası Kurumlar
Dünya Farmakovijilans Merkezi
Avrupa Birliği Farmakovijilans Merkezi
Resmi Ulusal Kurumlar
Bakanlık (Sağlık Bakanlığı)
Kurum (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK)
Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)
İl Sağlık Müdürlüğü
Sağlık kuruluşları
Gayri Resmi Ulusal kurumlar
Ruhsat sahipleri (ilaç firmaları)
Özel hastaneler

(Ergun, 2019)

Farmakovijilans sisteminin en tepesinde İsveç Uppsala'daki DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İş birliği Merkezi (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) bulunur. Kısaltılmış adı Uppsala İzleme Merkezi'dir (Ergun, 2019).

Uppsala İzleme Merkezi'nin temel işlevi, Ulusal Merkezlerden alınan AİR raporlarının uluslararası veritabanını yönetmektir. Tablo 8'de bu merkezin görevleri özetlenmiştir. 2002'de bu veritabanı yaklaşık üç milyon vaka raporuna ulaşmıştır. Ulusal katkıda bulunan merkezlerin çoğu, bunlara kolay elektronik erişime sahiptir (WHO, 2002).

Tablo 8: Uppsala İzleme Merkezi'nin görevleri

Ulusal farmakovijilans merkezlerinin kurulmasına ve faaliyetlerine yardım etmek
Her yıl asil (Türkiye Cumhuriyeti 1987'den beri asil üyesidir) ve asosiye ülkeler için "Ulusal Merkezler Toplantısı" düzenlemek
Ulusal merkezlerden kendisine ulaşan formları arşivlemek, analizini yapmak ve ilgili makamlara bildirmek
İlaç güvenliliği konusunda bir ülkenin aldığı kararları diğer ülkelere bildirmek
DSÖ'nün ilaç sözlüğünü hazırlamak ve güncellemek
Oluşturulan sinyalleri SIGNAL isimli dergide yayınlamak ve ulusal merkezlere göndermek
İlaçların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili ulusalmakamların aldığı kararları ve ulusal merkezler tarafından yayımlanan dergilerdeki ilaçlarla ilgili problemleri duyuran WHO Pharmaceuticals Newsletter adlı derginin yayınlanması için işbirliği yapmak
Uppsala Reports isimindeki haber bültenini yayınlamak

(Ergun, 2019)

DSÖ programı dâhilinde advers reaksiyonları ve ilaçları kodlamak için geliştirilen terminolojiler Ulusal Merkezler, üreticiler ve ilaç düzenleyiciler tarafından geniş çapta kabul edilmiştir. Son yıllarda, MedDRA (İlaç Düzenleyici Faaliyetler Tıbbi Sözlüğü) olarak bilinen yeni bir terminolojinin tanıtılması, gelişmiş ülkelerdeki Dünya Sağlık Örgütü Olumsuz Reaksiyon Terminolojisinin (WHO-ART) yerini almıştır. WHO-ART, Uluslararası Program dâhilindeki çoğu gelişmekte olan ülkede advers reaksiyonları iletmenin temelini oluşturur (WHO, 2002).

UMC'deki bir başka proje, bitkisel ve geleneksel ilaçlar için bir AİR izleme sisteminin oluşturulmasıdır. UMC, faaliyetlerin iyileştirilmesi, bireysel Ulusal Merkezlerin desteklenmesi ve tanınması konusunda çok şey elde etmiş olsa da, ulusal düzeyde eğitim sağlama ve uzmanlığı teşvik etme konusunda daha birçok şey yapılabilir (WHO, 2002).

DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı ve UMC aracılığıyla daha etkin bilgi iletişimi teşvik edilmektedir. Belli başlı uzmanlar tarafından uluslararası öneme sahip güvenlik kaygılarının değerlendirilmesini mümkün kılacak özel güvenlik kaygılarını ele almakta ve ülkelerle birlikte çalışmakta daha proaktif bir rol oynamak için çalışmaktadırlar (WHO, 2002).

Şu anda, ilaçların pazarlama sonrası sürveyansı, temel olarak ulusal farmakovijilans merkezleri tarafından koordine edilmektedir. UMC ile işbirliği içinde Ulusal Merkezler şunları başarmıştır:

- AİR vaka raporlarının toplanması ve analiz edilmesi
- sinyalleri ayırt etmek
- güçlendirilmiş sinyallere dayalı düzenleyici kararlar alınması
- reçete yazanlar, üreticiler ve halkı yeni advers reaksiyon risklerine karşı uyarmak (WHO, 2002).

4.9.Eczacının Farmakovijilanstaki Yeri

Eczacının sağlık sistemi içindeki konumu sürekli olarak tartışma konusudur ve zamanla değişime uğramıştır. Eczacının başlıca görevi geleneksel olarak hekim tarafından öngörülen ilaçları dağıtmak ve bu ilaçların gerekli standartları karşılamasını sağlamak olmuştur. Günümüzde eczacı sıklıkla farmakoterapide danışman olarak da görev yapmaktadır. Başlangıçta eczacının rolü ilaçların kimyasal yönleri ve ham maddelerine, ilaçların yerel üretimine ve ilacı hastaya verme rolüne odaklanmış olsa da, bugün AİR'lerin ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin yaygınlığını azaltma ve uygun ilaç kullanımı hakkında bilgi sağlama ve talimat verme konusunda daha fazla kaymıştır. Eczacı hem doktorlar hem de hastalar için ilaç tedavisi danışmanı olmuştur (Grootheest, andden Berg, 2005).

2012 Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP) Eczacı İşgücü Raporu'na göre, küresel örnek, eczacıların ortalama %5'inin eczane ortamlarında, %18 hastanelerde, %10 firmalarda, %5 araştırma ve akademide ve %5'in de düzenleyici birimlerde çalıştığını ortaya koymaktadır. Kabaca, eczacıların %73'ü, olumsuz ilaç reaksiyonlarına veya diğer ilaçla ilgili sorunlara dayalı olaylarla karşılaşabilecekleri hastane veya eczane ortamlarında çalışır. Bu nedenle farmakovijilans sistemlerine dâhil olmaları çok önemlidir (Toklu ve Mensah, 2016).

Akıcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, hastaların bir süredir kullanmalarına rağmen reçeteli ilaçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmadığını göstermiştir (Akıcı ve ark., 2004). Diğer bir sorun ise, bitkilerin ve bitkisel ilaçların cahilce kullanımıdır.

Birçok bitkisel ürün reçeteli ilaçlar ile etkileşime girebilen aktif bileşenler içerdiğinden, WHO farmakovijilans sistemlerinde bitkisel ilaçların izlenmesine ilişkin bir kılavuz hazırlamıştır. Pek çok ülkede, eczacılar, geleneksel halk tıbbında kullanılan şifalı bitkiler ile doğal ve sentetik ilaçlarla ilgili kapsamlı bir eğitimden geçmektedir. Bu nedenle, eczacılar zaten herhangi bir kökene ait ilaçların güvenlik sinyallerini tespit etme bilgisine sahiptir (Toklu ve Mensah, 2016).

Bununla birlikte, en erişilebilir sağlık hizmetleri uzmanı olan eczane eczacıları, özellikle pratisyen hekimler / birinci basamak hekimlerine erişimin sınırlı olduğu alanlarda, AİR'leri tespit edip rapor ederek ilaç güvenliğinin sağlanmasında çok önemli bir role sahiptir. Eczacılar, AİR'leri önleyerek, tanımlayarak, belgeleyerek ve raporlayarak ilaç güvenliğine katkıda bulunur (Rajanandh et al.,2016).

Sinyal tespiti ilaca bağlı olumsuz etkileri tanımlamak için önemlidir. Ancak, ulusal farmakovijilans merkezlerine gönderilen raporların sayısı ve raporların kalitesi de önemlidir. Raporların kalitesinin, farmakoloji bilgisine sahip sağlık uzmanları, yani eczacılar, doktorlar, hemşireler, diş hekimleri vb. tarafından doldurulduğunda daha üstün olduğu görülmüştür. Eczane bilgi sistemlerinden belgelenir ve raporlar buradan alınabilirse daha da iyi olacaktır.(Toklu ve Mensah, 2016).

Eczacının farmakovijilansa katkısı advers etki raporlaması ile sınırlı olmamalıdır. Eczacıların çeşitli eczacılık disiplinlerini anlamaları, AİR'lerin doğası hakkındaki anlayışımızı da büyük ölçüde artırabilir. Olası AİR'lerin tespiti ve değerlendirilmesi için farmakokinetik, farmakodinamik ve kimyasal ilişkilerin bilgisi çoğu zaman vazgeçilmezdir (Grootheest, and den Berg, 2005).

4.10. İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GPP)

İyi farmakovijilans uygulamaları 8 modülden oluşur. Bunlar;

- Modül I – Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi
- Modül II – Ek İzleme
- Modül III – periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporu
- Modül IV – Farmakovijilans Kalite Sistemi

- Modül V – Farmakovijilans Sistemi Ana Dosyası
- Modül VI – Risk Yönetimi Sistemleri
- Modül VII – Sinyal Yönetimi
- Modül VIII – Onay Sonrası Güvenlik Çalışmaları

Modül I’de, ilaçların güvenli kullanımının sağlanması için advers reaksiyonların sistematik bir şekilde izlenmesi, bu konuda bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, ilgili tüm taraflar arasında irtibat kurulması, advers reaksiyonların yönetimi ve bildirilmesi açısından ruhsat sahibinin sorumluluklarını yerine getirebilmeleri için bazı esasları belirtir.

Modül II’de, ek izlemeye tabi (ters siyah üçgen bulunan ilaçlar) ilaçların bildirimi ile ilgilidir. Hedef, ilaçların klinik uygulamadaki risk profillerini daha da netleştirmek amacıyla ek bilgilerin olabildiğince erken toplanmasını sağlamak ve böylece ilaçların güvenli ve etkili bir biçimde kullanımını sağlamaktır.

Modül III’de, periyodik risk/yarar değerlendirme raporu (PYRDR)’nin başlıca hedefi, risk ve yararlar hakkındaki bilgileri değerlendirmek, bu bağlamda edinilen yeni bilgilerle anlamlılık kazanan tüm bilgileri dikkate alarak yarar/risk dengesinin analizini kapsamlı, eleştireci ve kısa bir şekilde yapmaktır. Böylece PYRDR, bir ilacın yaşam döngüsünün belli noktalarında ruhsatlandırma sonrası değerlendirmenin yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Modül IV’de, ruhsat sahiplerinin farmakovijilans ile alakalı kalite güvence sistemlerinin oluşturulması ve korunmasına dair bilgiler yer almaktadır.

Modül V’te, Farmakovijilans Sistem Ana Dosyası (FSAD)’na ilişkin gereklilikleri açıklanmıştır.

Modül VI, bir ilaçla ilgili riskleri tanımlamak, tespit etmek, önlemek veya en aza indirmek için tasarlanmış ve bu müdahalelerin etkinliğine dair bir değerlendirmeyi de içeren bir dizi farmakovijilans faaliyetlerini içerir.

Modül VII, amacı; sinyal yönetiminin içerdiği yapı ve süreçlerle alakalı tavsiyelerde bulunmaktır.

Modül VIII', onay sonrası yapılan güvenlik çalışmaları ile ilgilidir (www.titck.gov.tr., Erişim tarihi:10 Ekim 2020)

Spontan raporların değerlendirilmesi en etkili, tanımlanmış ve titiz bir süreç içinde gerçekleştirilir. İyi farmakovijilans süreci (GPVP) çerçevesi, hem halk sağlığı hem de kurumsal risk yönetimi stratejisi için fonksiyonel bir yapı olan iyi pazarlama sonrası gözlem sürecinin bir alt kümesi olarak önerilmektedir. GPVP, her adımı tanımlanmış bir süreç içinde uygulayan iyi uygulamalara sahiptir. Bu uygulamalar, ilaca bağlı advers reaksiyonlar hakkında yeni ve potansiyel olarak önemli bilgileri etkili bir şekilde tespit etmek ve ilaç güvenliği uzmanını uyarmak üzere tasarlanmıştır. Bu uygulamalar, spontan raporların gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi için özel olarak tasarlanmış uygulamalı teknoloji ile sağlanır.

Mevcut kendiliğinden rapor işleme ve düzenleyici raporlama süreci ve bu süreci destekleyen bilgi teknolojisi (IT) sistemleri gerçekten bir alt süreçtir. Gerçek risk yönetimi, bir şirketin ürünlerinin dünya çapındaki pazardaki güvenliğini değerlendirmek için sıkı bir pazarlama sonrası gözetim süreci gerektirir. Sıkı bir 'iyi pazarlama sonrası gözetim süreci', bütünleşmiş bir ilaç güvenliği felsefesi, kaliteli veri kaynakları, iyi bilimsel uygulamalar ve beceriler, belirli çıktı ürünleri, net karar noktaları ve eylem planları içerir ve iyi verilerle desteklenir. Ayrıca doküman yönetim süreçleri ve standart çalışma prosedürlerinin (SoP'ler) uygulanmasını içerir (Nelson et.al., 2002).

İyi pazarlama sonrası gözetim sürecinin (GPMS) amacı, tüm şirketlerin ürünlerinin klinik uygulama ortamındaki güvenlik profilini anlamaktır. Entegre ilaç güvenliği felsefesi, yeni ilaç uygulamasının veya pazar uygulamasının premarket bölümlerinde başlatılan bilgi veri tabanını oluşturmaya devam etmektir. Bu felsefe doğrultusunda, bir şirketlerin pazarlama sonrası gözetim süreci programı, Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) -E2C uyumlu periyodik güvenlik güncelleme raporu (PSUR) şeklinde sürekli bir bütünleşmiş güvenlik özeti oluşturabilmelidir. Bu aktif olarak değerlendirilmiş bir güvenlik profili içerir. Böyle bir periyodik güvenlik güncelleme raporunu geliştirmek ve bir araya getirmek için klinik uygulama ortamlarından çok sayıda kaliteli veri kaynağı gerekecektir. Bu veriler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, kendiliğinden bildirilen advers reaksiyonları içermelidir (Nelson et.al., 2002).

En iyi durumda, spontan raporların dikkatli bir analizi sadece bir bağlantıyı uyarabilir, işaret edebilir ve onaylayabilir. Bazı durumlarda, başarılı bir geri alım ve yüksek kaliteli ve dikkatli bir şekilde belgelenmiş bir rapor, nedensel bir birliği ilan etmek için yeterli bir geçerliliğe sahip olabilir. Bu senaryo dışında, spontan vaka raporları kesin bir nedensel ilişki gösteremez (Nelson et.al., 2002).

Kurumsal pazarlama sonrası gözetim personelinin ayrıca, idari kayıtlar ve düzenleme sunumu için ürünlerinin güvenlik profilinde belirtilen formatlarda yüksek kalitede değerlendirmeler yapabilmesi gerekir. Bunlar şunları içermelidir: tek bir vaka değerlendirmesi, vaka serisi çalışmaları, güvenlik değerlendirmesi çalışmaları, gözlemsel çalışma sonuçları ve periyodik güvenlik güncelleme raporu. Hem çıkan sinyalleri hem de sonraki değerlendirmelerini belgelemek için açık karar noktaları, prosedürler ve eylem planları gerekmektedir. Tespit edilen tüm uyarılar, eylemin gereğine ve türüne göre izlenmeli, değerlendirilmeli ve karara bağlanmalıdır. Bu çabanın bileşenleri arasında bir güvenlik incelemesi ekibi ve bir konu yönetimi planı bulunur. Kurumsal pazarlama sonrası gözetim sürecinin geçerliliği için, şirket öncesi kurumsal yazılımlarla mümkün olan en iyi şekilde entegre olan ve benzer titizlikteki iyi veri ve belge yönetimi süreçlerinin desteklenmesi esastır (Nelson et.al., 2002).

GPMSp'nin önerilen bir tanımı: önceden belirlenmiş bir risk yönetimi stratejisi içinde belgelendirme ve kaynak onaylama ile işlemin kesinliği ve bilimsel geçerliliğidir. Bu çerçevede, farmakovijilans açıkça ve “iyi uygulamalarla” kabul edilmek zorundadır. İyi uygulamalar, genel bir sürecin çeşitli bileşenlerinin uygulanması için standartlardır. GPMSp, kurumsal bir risk yönetimi stratejisi için fonksiyonel yapı sağlar. GPMSp hem sağlam bir halk sağlığı risk yönetimi aracı hem de kurumsal bir risk yönetimi aracıdır (Nelson et.al., 2002).

4.11. Vijilans Çeşitleri

4.11.1. Fitovijilans

Fitovijilans, bitkisel ilaçlardan kaynaklı advers etkilerin izlenmesi için geliştirilen bir pazarlama sonrası izleme sistemidir. Fitovijilansın amacı, bitkisel ilaçların güvenliğini, kalitesini ve etkinliğini sağlamaktır (WHO,2004). Bitkisel ilaçların vijilans sistemleri tarafından izlenmesi gereken birçok bitkisel güvenlik sorunu

vardır. Kontamine olmuş veya karıştırılmış kalitesiz bitkisel ilaçlar, potansiyel olarak ciddi etkilere ve ölüme bile yol açabilir (Al-Worafi, 2020).

Sağlık alanında bitkisel kaynaklı ürünler, yalnızca gelişmekte olan ülkelerde değil aynı zamanda gelişmiş ülkelerde de tek başlarına veya konvansiyonel ilaçlarla kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılan şifalı bitkileri içeren çok sayıda bitkisel reçete vardır. Ayrıca, reçete yazan kişinin bilgisi olmaksızın, tüketici bitkisel ürünleri tüketme eğilimindedir ve bu bitkisel ilaçlar ilaç-ilaç etkileşimine yol açabilir.

Bitkilerin besin takviyeleri ve reçetesiz ürünler olarak artan kullanımı, kalite ve güvenlik değerlendirmesi için klinik ve bilimsel verilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Uzun süreli kullanımları nedeniyle, günümüzde kullanılan bitkisel ilaçların çoğu zaman test edilmektedir. Özel bilimsel destekle, bitkisel formülasyonların karmaşık karışımları güvenlik ve etkinlikleri için ele alınmalı ve uygun deneysel sonuçlarla belgelendirilmelidir (Mukherjee, 2002).

Bitkiler farmakolojik olarak aktif bileşikler içerirler ve ayrıca toksik maddeler de içerebilirler. Bitkisel toksisite, bitkinin yanlış veya hatalı tanımlanması gibi birçok nedenden dolayı oluşabilir. Bitkisel toksisite, bitkiler diğer ilaçlar, hormonlar veya ağır metallerle kontamine olduğunda oluşabilir. Güvenlik, bitkisel ilaçların sağlanmasında ve kalite kontrolünde kritik ve temel bir ilkedir. Bu güvenlik kaygıları literatür raporlarından derlenmiştir ve yan etkileri ve potansiyel veya şüpheli ilaç etkileşimlerini içermektedir. Bu etkilerin, bitkisel ilaçlar alan hastalarda, özellikle uzun süre ve yüksek dozlarda kullanımında ortaya çıkabileceği varsayılabilir.

Bazı ülkelerde, üreticiler pazarlamadan önce bitkisel ürünlerin insan denemelerindeki güvenliğini ve etkinliğini göstermek için herhangi bir düzenlemeye ihtiyaç duymazlar ve etiketler üzerinde bilinen veya bilinmeyen advers ilaç etkileri hakkında özel uyarılar yoktur (Mukherjee et.al., 2007). Mevcut durumda, bitkisel ilaçların farmakovijilansının önemi giderek artmaktadır. Bitkisel toksisite raporları, izleme için bir sürveyans sisteminin bulunmamasından dolayı oldukça düşüktür. Yan etkilerin belgelenmesi için, bitkisel ilaçlar ile sentetik ilaçlar arasında hiçbir ayırım yapılmamalıdır (Mukherjee et.al., 2015). Bitkisel ilacın onaylanmış geleneksel ilaçlarla birlikte verilmesi, terapötik başarısızlıklara veya yan etkilere neden olabilir

(Huang ve ark. 2004). Bazı araştırma raporları, St John'un Wort'un diğer bazı ilaçların plazma seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (Sachse et.al., 1999). Düzenleyici kurallar kesin değildir ve güvensiz ürünün piyasaya girmesine izin veren yetersiz düzenleme süreçlerinde boşluklar vardır (Mukherjee et.al., 1998). İnsanlar bitkisel ilaçların doğal olduklarına ve geleneksel kullanımlarından dolayı güvenli olduklarına inandıkları için kullanırlar. Fitovijilans, piyasaya daha güvenli ilaçların sürülmesini teşvik edebilir ve ilaçların kullanımından da hastaların daha iyi faydalanmasını sağlayabilir. Ayrıca, bitkisel ilaçların rasyonel kullanımına ve ilaca bağlı toksisitelerin ve diğer ilgili advers etkilerin önlenmesine de yol açabilir.

Bitkisel ilaçların kullanımı arttıkça, şüpheli toksisite ve advers olayların raporları da artmıştır. Bu tür istenmeyen reaksiyonlar;

- Yan etkilere bağlı olabilir (genellikle farmakodinamik ile tespit edilebilir ve sıklıkla öngörülebilir);
- Aşırı dozun bir sonucu olarak ortaya çıkan reaksiyonlar, uzun süre kullanım, tolerans, bağımlılık (farmakodinamik veya farmakovijilans (PV) ile tespit edilebilir),
- Aşırı duyarlılık, alerjik ve idiyosenkratik reaksiyonlar (PV ile tespit edilebilir),
- Orta vadeli ve karaciğer, böbrek, kardiyak dahil uzun vadeli toksik etkiler ve nörotoksit, genotoksit ve teratojenisite (in vitro ve in vivo toksikolojik çalışmalar veya PV ile saptanabilir) ”(Shaw et.al., 2012, Al-Worafi, 2020).

Bazen hastalar bilmeden farklı bitkisel ürünler veya gıda takviyeleri ile birlikte verilen ilaçları kullanırlar. Bu nedenle, maksimum fayda sağlamak ve istenmeyen yan etkileri en aza indirmek için, farmakoloji, etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri, güvenlik ve bitkisel ilaçların etkinliği hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmalıyız. Bitkisel ilaçlar ve bunların ikincil metabolitleri ile ilaç etkileşimlerine ilişkin farkındalık artmıştır. Kombinasyondaki doğal ürünlerin, bu yaygın olarak kullanılan ilaçların terapötik faydalarını etkileyebileceği ve değiştirebileceği açıktır (Strandell et.al., 2004).

Bitkisel ilaçların reçetesiz satılan ürünler ile birlikte kullanılması, ilaç metabolize edici enzimlerle etkileşimlerinden kaynaklanabilecek ciddi olumsuz etkilere neden

olabilir (Mukherjee et.al., 2015). İlaç metabolize eden enzimler üzerine yapılan araştırmalar, bitki-ilaç etkileşimleri için olanaklarımızı anlamamızı sağlar.

Bitkisel ilaçlarda çok fazla çeşitlilik vardır ve bu çeşitlilik, bitkisel ilaçların tanımlanması, standardizasyonu ve onaylanması gibi temel sorular da dâhil olmak üzere fitovijilansın zorlukları arasındadır. Bunlar sentetik ilaçların izlenmesinde bir sorun değildir. Adlandırma sorunları veya düzenlemeler gibi bu sorulardan bazıları, mevcut farmakovijilans sistemlerine veya farmasötikler için geliştirilen elektronik veri sistemlerine uydurmakta zorluklar yaşanmaktadır. (Mukherjee, 2002).

Ülkeye ve mevcut mevzuata bağlı olarak, hastalıkların teşitisi, tedavisi, hafifletilmesi veya önlenmesi için kullanılan bitkisel ürünler ilaçlar olarak düzenlenir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri de dâhil olmak üzere bazı ülkelerde, bitkisel ürünler “gıda takviyesi” olarak pazarlanmaktadır. Diğer ülkeler bitkisel preparatları ilaç olarak değerlendirir ve tescilli olmaları için bu ürünlerin güvenlik ve klinik etkinliklerini kanıtlamak amacıyla test edilmesi gerekir. Bununla birlikte, bugüne kadar, DSÖ'nün bitkisel ilaçların değerlendirilmesi için ilke olarak önerildiği şekilde bitkisel ilaçların güvenliğini ve etkinliğini incelemek için çok az program kurulmuştur (WHO, 2004).

Bitkisel ürünlerin çoğunlukla kullanıldığı bazı ülkelerde yasal olarak düzenlemeler vardır. Avrupa İlaç Kurumu (EMA) da tıbbi bitkisel ürünler ile ilgili bir alt komisyon kurmuş (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC) ve AB üyesi ve aday ülkelerdeki tıbbi bitkisel ürünler ile ilgili monografıları ve bilimsel ölçüleri hazırlayarak aynı zamanda bitkisel ürünlerle ilgili duyuru ve bilgilendirmeler yapmaktadır (WHO,2002; Türk Tabipler Birliği., 2012)

Ülkemizde bitkisel ürünlerde görülen advers etkiler ve vaka raporları DSÖ ile paylaşılmaktadır. Ayrıca gıda takviyesi olarak piyasaya sürölmüş olan bitkisel ürünler için yapılan advers etki bildirimleri, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'na bildirilmektedir ve kayıt altına alınmaktadır. Ayrıca sağlık kuruluşlarında hepatotoksisite ve nefrotoksisite tespit edilen hastalarda bitkisel ürün kullanımının sorgulanması ile ortaya çıkan hepatotoksisite ve nefrotoksisitenin bitkisel ürünlerden kaynaklandığından şüpheleniliyorsa bu durumun Türkiye Farmakovijilans Merkezine bildirilmesini sağlamak için bitkisel ürünlere özgü

hepatotoksisite formu oluşturulmuş ve ilgili kurumlara gönderilmiştir (Dişli ve Yeşilada, 2019).

TÜFAM'da bitkisel ürünler ile ilgili advers etki bildirimi yapmak için sadece hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirim formu vardır, formlar Ek 4de yer almaktadır.

4.11.2.Kozmetovijilans

Kozmetovijilans, kozmetik ürünlerin muhtemel istenmeyen advers etkilerine karşı halk sağlığının korunmasını hedefleyen bir halk gözetimi sistemidir (Tissier and Lepagnol, 2002). Bu sistem, vakanın izlenmesi ve kozmetik ürünlerin sebep olduğu istenmeyen advers etkilerinin risk değerlendirmesinin yapılması açısından gereklidir. Buradan elde edilen bilgiler ile, yetkili makamlar düzenleyici ve önleyici faaliyetlerde bulunabilir (Sportiella et.al., 2009; Köse ve ark., 2018)

Birkaç yıldan beri, vijilans sistemi özellikle ilaçların advers etkilerine ve bunun sonucunda AİR'lerin raporuna, toplanmasına ve analizine odaklanmıştır. Daha yakın zamanda, başka tür advers reaksiyonlar göz önünde bulundurulmuş ve tıbbi cihazlar, kan ürünleri, biyoloji, özel beslenme ve doğal ürünler, ilaç ve terapötik biyolojik ürünler üzerinde pazarlama sonrası vijilans için sistemler oluşturulmuştur. Kozmetik ürünlere karşı olumsuz reaksiyonlara daha az dikkat edilmiştir. Bir "kozmetik ürün", insan vücudunun çeşitli dış kısımlarıyla (epidermis, saç sistemi, tırnaklar, dudaklar ve dış genital organlar) veya ağızdaki dişler ve mukoza ile temas halinde olması amaçlanan herhangi bir madde veya müstahzar anlamına gelir ve büyük ölçüde onları temizlemeye, görünüşünü değiştirmeye ve / veya vücut kokularını düzeltmeye ve / veya onları korumaya veya iyi durumda tutmaya yarar (Sautebin, 2007).

Kozmetiklerin popülasyon içinde yaygın kullanımı ve alerjiye bağlı hastalıkların artması nedeniyle, kozmetik ürünlerin advers reaksiyonları, genellikle çok ciddi olmasalar da, özellikle farklı nedenlerle hafife alındıklarından, halk sağlığının korunmasında bir sorun olabilir (Sautebin, 2007).

Aslında, bugüne kadar bilinen kozmetiklerin advers reaksiyonlarının (ACR) sayısı, muhtemelen tıbbi görüş alışverişi olmadığından ve tüketicinin kendi kendine alıp uygulamasından dolayı tanısal yetersizlik nedeniyle çok düşüktür. Bununla birlikte,

tıbbi görüş alışverişi varlığında bile, ACR'ler genellikle hafife alınmaktadır. Son zamanlarda, Lindberg ve ark. ACR'lerin cilt patolojisinin etiyolojisinde genel olarak kabul edilenden çok daha önemli bir etyolojik ve / veya karışık faktör olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak, bu popülasyondaki ACR'lerin türü, sayısı ve ciddiyeti hakkında bilgi eksikliği ile sonuçlanmaktadır. Aslında bir kozmetik sistem de advers etkilerin ciddiyeti hakkında daha fazla bilgi vermelidir. Ayrıca yanlış kullanımın dikkate alınması gerekir. Kozmetiklerin kötüye kullanılması veya önceden var olan yaralanmalar ve bireysel faktörler ACR'lerden sorumlu olabilir ve sonuç olarak her bir olayın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve analizi önem taşıyacaktır. Nitekim kozmetik intoleransı genel olarak, formülasyona dâhil edilen, içerik reaksiyonlarından kaynaklanan veya ışık hassasiyetinden kaynaklı reaksiyonlar tarafından oluşturulan istemsiz toksik maddelerin varlığı artmaktadır. Bu nedenle, kozmetik endüstrisi kozmetik ürünlerinin etkinliğini, tolere edilebilirliğini ve güvenliğini belirlemek için dikkatli bir şekilde laboratuvar analizini gerçekleştirirler de, kozmetik ürünler advers reaksiyonları indükleyebilir. Gerçekten de, risk değerlendirmedeki iyileşmeye rağmen, sistemde birkaç hata tespit edilmiştir. ACR'ler genel olarak şiddetli ve ciltle ilgili olmamakla birlikte, yine de literatürde daha ciddi bölümler bildirilmiş ve parfüm veya koku, saç boyaları ve koltuk altı kozmetik ürünleri gibi belirli kozmetik sınıflarıyla ilişkilendirilmiştir. Çeşitli bileşiklerin, p-aminobenzoik asit, sinamatlar, uçucu yağlar (bergamotun özü, peru balsamı gibi fito-ekstraktlar), kolofon, p-fenilendiamin ve en yaygın alerjenik maddeler olan koruyucular gibi ACR'lerden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Özellikle koruyucu maddeler, kozmetiklere alerjik reaksiyonların en sık nedenidir (Sautebin, 2007).

Kozmetik alanında resmi bir bildirim sistemine sahip olduğunu beyan eden ülkeler arasında en belirgin olanlar Almanya ve İsveç'tir. Almanya'da, herhangi bir maddeye maruz kaldıktan sonra insan sağlığına etkileri hakkında bilgi, kozmetikler dâhil, Berlin'deki Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü'ne sunulur. Böylece, bir "ürün veri bankası"nda toplanan endüstrilerden ve diğerlerinden gelen bildirimler ve Zehir Kontrol Merkezlerinden gelen bilgiler merkezi bir veri tabanında ("vaka veri bankası") birleşmektedir. Raporlar, zehirli maddeler ile gözlemlenen tezahürün yanı sıra diğer sonuçlar arasında olası bir nedensel ilişkinin derecelendirilmesine yol açan bir değerlendirme prosedürüne tabidir. İsveç'in 1989 yılında kurulan bir Kozmetoloji

Merkezi bulunmaktadır. Uppsala'da bulunan Medical Products Agency (MPA)'nın bir parçası olan Kozmetik Bölümü tarafından yönetilmektedir. Farklı profesyonel kategoriler / kişiler tarafından bildirilen ACR'lerin toplanmasından sorumlu olan ulusal İsveç otoritesini temsil eder (Sautebin, 2007).

Daha önce söz edildiği gibi kozmetik ürünler, insan sağlığı açısından güvenilir olmalıdır (European Comission, 2009; Sağlık Bakanlığı, 2005). Bu kapsamda, Türkiye’de TİTCK tarafından kozmetik ürünlerin neden olabileceği istenmeyen etkilerin düzenli takibi ve istenmeyen etkilerin en düşük seviyeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması amaçlanmıştır. Böylelikle TİTCK tüketici, sağlık çalışanları ve üreticilerin yararlanması amacıyla aşağıdaki kılavuzları yürürlüğe sokmuştur (TİTCK, 2012a, TİTCK, 2012b; TİTCK, 2012c):

- Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz
- Nihai Kullanıcı ve Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Üreticiye Yapılacak Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirimlerine İlişkin Kılavuz
- Üretici Tarafından Ciddi İstenmeyen Etkinin Kuruma Bildirilmesine İlişkin Kılavuz

Ayrıca, TÜFAM’a kozmetik ürünlerin istenmeyen etki bildirimini yapmak için www.titck.org.tr adresinde üç ayrı form bulunmaktadır. Bunlar; Sağlık Mesleği Mensubunun Kuruma İstenmeyen Etki (İe)/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formu, Üreticinin Kuruma Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formu ve Nihai Kullanıcının Üreticiye İstenmeyen Etki (İe)/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formudur (Bknz. Ek 5,6,7) (TÜFAM,2019).

4.11.3.Ekofarmakovijilans

Ekofarmakovijilans büyük ilgi çeken yeni bir konudur. Hem insan hem de diğer hayvan türlerini etkileyen, yan etkilerin tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve yan etkilerinin veya çevrede bulunan ilaçların varlığına ilişkin diğer sorunların önlenmesi ile ilgili bilim ve faaliyetler olarak tanımlanabilir. Son derece sanayileşmiş kimyasal

temelli bir toplum ile çevrenin korunmasına duyulan ihtiyaç arasındaki uzlaşmadan ortaya çıkar (Velo and Moretti, 2010).

Ekofarmakovijilans çevresel bir odağa sahiptir. Farmakovijilans'ta çevresel kaygılar daha küçük kapsamdadır. Bu nedenle, ekofarmakovijilansın sorumlulukları pratik amaçlar için çevre sağlığı veya halk sağlığı departmanına rahatlıkla uygulanabilir. Ekofarmakovijilans prosedürünü tanımlamak için, aşağıdakileri içeren farmakovijilans için prosedürel çerçevenin doğrulanması önemlidir;

(a) pazarlama sonrası sürveyans ve sağlık uzmanları tarafından kendiliğinden raporlama gibi diğer advers ilaç reaksiyonu izleme yöntemleri,

(b) AİR verilerinin FDA ve ilaç şirketleri gibi düzenleyici kurumlar tarafından doktorlara gönderilen açık sağlık profesyonelleri mektupları aracılığıyla yayılması,

(c) advers ilaç reaksiyonları, uyarılar ve önlemler, kontrendikasyonlar ve ilacın etiketindeki değişiklikler (Jena et.al., 2019).

İlaç-çevre etkileşimi yüzey suyu, yeraltı suyu veya kanalizasyon sistemleri seviyesinde bulunur ve bu da bakteriyel ilaç direncine yol açar. Düşük konsantrasyonlarda farmasötik maddelere maruz kalmanın olası ekotoksikolojik riskleri akut ve kronik toksisiteye neden olur ve ayrıca genotoksisite, kanserojenite, hormon ve bağışıklık sistemleri ile etkileşime ve ilaç direncine neden olabilir. Yüzey suyu farmasötikler için bir depodur (Jena et.al., 2019).

İnsanlar ve balıklar arasında çeşitli ilaç hedefleri yaygındır; örneğin, fluoksetin gibi anti-depresanlar, kabuklu deniz hayvanlarında yumurtlamayı tetikleyerek ekosistemi etkiler. Ketoprofen ve diklofenak sıklıkla organ histolojisini ve balıklarda gen ekspresyonunu etkileyen yüzey suyunda bulunur. Güney Hindistan'da yüzey suyunun ketoprofen, diklofenak, naproksen, asetilsalisilik asit ve ibuprofen gibi beş yaygın nonsteroidal anti-enflamatuar ilaç ile kirlenmiş olduğu bulundu. Geniş antibiyotik kullanımına bağlı olarak, çeşitli çalışmalar, antibiyotik bileşiklerinin% 95'inin, mikrobiyal topluluk yapısındaki ve besin zincirlerindeki değişimlerden kaynaklanan antimikrobiyal direncin başlıca nedeni olan, değişmemiş kanalizasyon sistemlerine erişimini sağladığını göstermiştir; örneğin, sülfametoksazol, trimetoprim ve eritromisin gibi (Jena et.al., 2019).

Atık su arıtma tesislerinin etkinliğinin artması, hem reçete yazanlar hem de tüketiciler için ilaç kullanımına ilişkin daha iyi eğitim, çevrede ilaçların biyolojik olarak parçalanabilirliği ve ilaçların sentezlenmesinde eko-uyumlu yeni yöntemler ekofarmakovijilans için hala yapılabilecekler arasındadır (Velo and Moretti, 2010).

4.11.4. Tıbbi Cihaz Vijilansı (Materyovijilans)

Tıbbi cihaz sektörü, ürün çeşitliliği ve sayısının yüksek olması sebebi ile yüksek risk içermektedir. Bu sektördeki riskli durumlara ilişkin piyasa denetim ve gözetim faaliyetlerinde bulunmak amacı ile vijilans (uyarı sistemi) sistemleri oluşturulmaktadır (Çınaroğlu, 2017). Hasta güvenliği, herhangi bir tıbbi cihaz arızasının hızlı bir şekilde tespit edilmesini gerektirir, bu "materyovijilans" olarak bilinir (Tracol, 2016). ABD ve Avrupa ülkelerinde tıbbi cihaz vijilansı uzun bir geçmişe sahip olsa da, Türkiye’de yeni gelişmekte olan ve toplumsal farkındalığın artırılması gereken alanlardandır (Çınaroğlu, 2017).

Ulusal tıbbi cihaz düzenleyici sistemler arasında uyum sağlamak ve güvenli, etkili ve klinik olarak yararlı tıbbi teknolojilere erişimi artırmak için Japonya ve Kanada, Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya iş birliğinde, beş üye tarafından, Global Harmonization Task Force (GHTF) 1992 yılında kurulmuştur. Kuruluşun hedefi iş birliği içinde olan ülkelerin yerel hukuk kurallarının beraberinde getirdiği düzenleme farklılıklarını azaltmak, ortak bir platform oluşturmaktır. GHTF tıbbi bir cihazı herhangi bir cihaz, implant, in vitro reaktif veya kalibratör, yazılım, malzeme veya bu şekilde tasarlanan diğer benzer veya ilgili bir ürün olarak tıbbi cihazları tanımlamıştır. Bu nedenle, üretici tarafından insanlar için aşağıdakilerin spesifik amaçlarından biri veya birkaçı için kullanılması amaçlanmıştır:

1. Hasar tespiti, önlenmesi, izlenmesi, tedavisi veya hafifletilmesi veya tazmin edilmesi
2. Anatomi veya fizyolojik bir sürecin araştırılması, değiştirilmesi veya desteklenmesi
3. Yaşamı desteklemek veya sürdürmek
4. Gebelik kontrolü
5. Tıbbi cihazların dezenfeksiyonu

6. İnsan vücudundan elde edilen ve içinde veya içinde birincil amaçlanan eylemini gerçekleştiremeyen numunelerin in vitro muayenesi (reaktifler, kalibratörler, numune toplama kiti, kontrol malzemeleri ve ilgili araçlar gibi) yoluyla tıbbi amaçlar için bilgi sağlanması insan vücudu farmakolojik, immünolojik veya metabolik yollarla, ancak fonksiyonlarına bu yollarla yardımcı olabilir (Gupta et.al.,2010).

Tarihsel olarak, tıbbi cihazlar, eczacılık ürünleri ile aynı şekilde pazar öncesi klinik denemelerden geçmemişlerdir. Ayrıca, tıbbi cihazlar zamanla insan denemelerine tabi olmayan değişikliklerden geçmektedir. Bu nedenle, üreticinin kalite yönetim sisteminin ayrılmaz bir parçası olarak tıbbi cihazların pazar sonrası güçlü bir şekilde izlenmesine ihtiyaç vardır. Vijilans, bir cihazda yeni veya artan risklerin belirlenmesinde ve cihazın kullanılabilirliği veya işlevselliğinde olası iyileştirmelerin yapılmasına yardımcı olur. Tehlike yeni olabilir veya çevre koşulları ya da klinik uygulama gibi bölgesel faktörler nedeniyle üretici tarafından bilinmeyen veya başlangıçta dikkate alınmamış olabilir. Halen, üreticilerin tıbbi bir cihazın kullanımıyla ilgili olumsuz olayları ölüm veya ciddi yaralanma ile sonuçlanabilecek bölgesel düzenleyici kuruma bildirmeleri zorunludur. Ancak, bu sağlık profesyonellerinin veya tesislerinin bir zorunluluğu değildir. Global olarak, düzenleyiciler, tıbbi cihazlar ile ilgili olayların tüketiciler, hastalar, klinisyenler ve cihazların distribütörleri tarafından rapor edilmesini teşvik etmektedir, ancak raporlama oranı düşük kalmaktadır. Örneğin, FDA raporlama oranını% 0,5 olarak tahmin etmektedir (Craig et.al., 2019).

Raporlama kriterleri aşağıdakileri içerir:

- Bir olay meydana gelmişse ve üretici bilgilerden haberdar olursa
- Üreticinin cihazının, mevcut bilgilerden alınan görüşe dayanarak etkinlikle ilişkili olduğu değerlendirilirse
- Olay, bir hastanın, kullanıcının veya başka bir kişinin ölümüne veya ciddi şekilde yaralanmasına neden olmuş veya olmuş olabilir (Gupta et.al.,2010).

Türkiye’de tıbbi ürünlerin denetimi ve takibinin yapılması amacıyla, vücuda yerleştirilebilir aktif tıbbi cihazlar yönetmeliği ve in-vitro kullanılan tıbbi tanı cihazların piyasaya sürülmesinden sonra oluşabilecek olumsuz olaylara uygulanacak uyarı sistemini içeren bir tebliğ yayınlanmıştır. Bu kapsamda yapılacak piyasa

denetimlerine devamlılık kazandırmak için, denetmenler tahsis edilerek piyasa denetim faaliyetlerine ivme kazandırılmıştır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2010-2014 yılları arasındaki zaman diliminde yapılan denetim faaliyetlerinde önemli ölçüde ilerleme kaydedildiği gözlemlenmiştir (Çınaroğlu, 2017).

Ülkemizde Ürün Takip Sistemi Projesi ile tıbbi cihazların ve kozmetik ürünlerin üretim bandından, satılıp kullanıldığı yere kadar takip edilebilmesi için 2017 yılı itibari ile bir altyapı geliştirilmiştir. Bu sistem 2017 yılından itibaren eczanelerde de etkin olarak kullanılmaya başlamıştır. Ürün takip sistemi ile güvenli ürüne erişim, etkin denetim ve kayıt dışı ekonomi ile mücadele sağlanmıştır. Bu sistemin ana işlevleri şunlardır;

- Kozmetik ürünlerin ve tıbbi cihazların kayıt işlemlerinin yapılması
- Tıbbi cihazların ve kozmetik ürünlerin tekil veya lot bazlı olarak takip edilmesi ve geri çekme işlemlerinin yapılması
- Hastanelerde kullanılan yerleşik tıbbi cihazlar ile ilgili kalibrasyon, onarım ve bakım işlemlerinin yapılması

Bu sistem ile;

- Ulusal ve özgün bir ürün takip ve izleme modeli oluşturulması,
- Tıbbi cihaz ve kozmetik ürünleri kayıt altında tutarak ürünlerin izlenebildiği bir altyapı sağlanması,
- Hasta güvenliğinin sağlanmasına ve böylece halk sağlığının da korunmasına katkı sağlanması,
- Denetim hizmetlerinin etkili bir şekilde yürütülmesini sağlayacak altyapıyı oluşturulması,
- Tıbbi cihaz ve kozmetik ürünlerin kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek her tür tehlikeye karşı TİTCK'nın daha hızlı önlem almasına olanak sağlayacak bir altyapı oluşturulması amaçlanmıştır (www.titck.gov.tr, Erişim tarihi 7 Aralık 2020)

Malzemelerin vijilansı, tıbbi cihazların kullanımından kaynaklanan olayların ve kazaların izlenmesinden oluşur. Amaç, hastaların, kullanıcıların ve üçüncü şahısların güvenliğini sağlamaktır. Zorunlu olay raporlaması, bilgilerin hızlı sirkülasyonu ve

raporların merkezi olarak kaydedilmesi üzerine kuruludur. Tek kullanımlık veya çok kullanımlı sarf malzemeleri, donanım veya aktif/pasif implantlar gibi tüm tıbbi cihazları kapsar (Tracol, 2016).

Avrupa yönetmelikleri, tıbbi cihazların Avrupa Birliği içinde serbest dolaşımını sağlarken, üye devletler kendi bölgelerindeki emniyetten sorumludur. Avrupa Birliği içinde dağıtılan tıbbi cihazlar için zorunlu olan CE işareti aynı zamanda pazar izni olarak sayılır. Cihazlar “onaylanmış kuruluş” olarak bilinen tarafından 5 yıllık geçerlilik ile teslim edilir. Sağlık yetkilileri, piyasanın ve olayların izlenmesinden sorumludur. Verimliliği ve şeffaflığı arttırmak için yeni düzenlemeler hazırlanmaktadır. Malzeme(materyal) vijilansı tıbbi cihaz olaylarının zorunlu beyanı üzerine kurulmuştur. Yerel düzeyde, Ulusal Sağlık Ürünleri Güvenlik Ajansı'na (ANSM) bildirmek ve tüm gerekli önlemleri almaktan sorumlu yerel raporlayıcıları içerir. Ulusal düzeyde, ANSM sağlık ürünlerinin güvenliğini, etkinliğini ve kalitesini değerlendirir; materyal vijilans raporlarını merkezileştirir ve değerlendirir ve gerekli kararları alır. Tıbbi cihazlarla ilgili mevzuatı uyumlu hale getirmek için, Avrupa ve uluslararası seviyelerdeki malzemelerin vijilansı ele alınmaktadır. CE işareti, kullanım güvenliğini sağlamak için sıkı etiketleme kuralları içerir. Uyumlaştırılmış etiket verileri, barkodlar ve standartlaştırılmış terminoloji ile uluslararası Benzersiz Cihaz Tanımlayıcıları (unique device identifiers) biçiminde izlenebilirlik organizasyonunda bir değişiklik yapılmaktadır. Avrupa ve daha sonra uluslararası bir veri tabanı oluşturulacaktır. Amaç, 2017 yılında AB'de Eşsiz Cihaz Tanımlayıcıları zorunlu kılmaktır (Tracol, 2016).

4.11.5.Biyolojik ilaçlar ve Biyobenzerler için Farmakovijilans

Biyolojik ilaçlar, kanser ve nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi patolojik durumların tedavisinde önemli bir ilerlemeyi temsil eder. Mükemmel tanımlanmış bir moleküler yapıya sahip olan ve kimyasal olarak sentezlenen küçük moleküllü ilaçların aksine, biyolojik ilaçlar biyoteknolojik yöntemlerle üretilir. Canlı organizmalardan elde edildiklerinden, iki biyolojik ilaç maddesi tam olarak aynı değildir. Orijinal biyolojik ilacın onaylanmasından 10 yıl sonra, üretici firma dışındaki şirketler biyobenzer ilaç için bir AB lisansı alabilirler (Calvo et.al., 2018).

Biyobenzerler, aktif biyoteknolojik maddenin değişkenliğinden ve karmaşık üretim sürecinden kaynaklanan farklılıklar nedeniyle, kimyasal ilaçlarla aynı şekilde “jenerik” olarak sınıflandırılmaz.

Son 25-30 yılda, biyoterapötikler modern tıbbın ana parçası haline gelmiştir ve genel tedavi stratejilerinde ortaya çıkmaları günden güne artmaktadır. Biyoterapötikler kısaca Dünya Sağlık Örgütü tarafından “İnsan hastalıklarını tedavi etmenin göstergesi olan biyolojik bir tıbbi ürün” olarak tanımlanmaktadır. Biyoterapötikler, karmaşık süreçleri olan canlı organizmalardan elde edilen ilaçlardır. Biyolojik ve tipik küçük molekül ilaçları arasında, temelde önemli farklılıklar vardır (Sekhonand Saluja, 2011).

Tablo 9: Konvansiyonel ilaç ve biyolojik ilaçlar arasındaki farklar

Konvansiyonel İlaç	Biyolojik İlaç
Kimyasal sentez ile üretilir	Biyoteknolojik olarak konakçı hücre hatları tarafından üretilir
Düşük moleküler ağırlık	Yüksek moleküler ağırlık
İyi tanımlanmış fizikokimyasal özellikler	Karmaşık fizyokimyasal özellikler
Stabil (kararlı)	Isıya ve kaymaya duyarlı
Yüksek kimyasal saflık, saflık standartları iyi kurulmuş	Heterojen karışım, standartlaştırılması zor
Farklı uygulama yolları ile uygulanabilirler	Genellikle parenteral olarak uygulanır
Kan kılcal damarları yoluyla sistemik dolaşıma hızla girer	Daha büyük olan molekül temel olarak lenfatik yoluyla dolaşıma girer
Herhangi bir organ / doku kombinasyonuna dağılım	Dağılım genellikle plazma ve / veya hücre dışı sıvı ile sınırlıdır
Genellikle spesifik toksisite	Çoğunlukla reseptör aracılı toksisite
Genellikle antijenik olmayan	Genellikle antijenik
Tamamen analitik yöntemlerle karakterize	Karakterize etmek zor
Arındırması kolay	Uzun ve karmaşık arıtma işlemi
Kontaminasyon genellikle önlenir, kolayca tespit edilebilir ve çıkarılabilir	Yüksek kontaminasyon olasılığı, tespit zordur ve gidermek çoğu zaman imkansızdır
Üretim sürecindeki ve ortamdaki küçük değişikliklerden etkilenmez	Üretim sürecindeki ve ortamdaki hafif değişikliklere karşı oldukça hassastır

(Sekhon and Saluja, 2011).

Biyolojik ilaçlarla ilgili en büyük endişelerden biri güvenlikleri ile ilgilidir. Ürünün onaylanma sırasındaki riskleri ve yararları hakkındaki bilgileri, kullanım sırasında, hastanın özellikleri ve maruz kalan hasta sayısı açısından zamanla değişebilir. Bu nedenle, bu ürünler için farmakovijilans devam etmelidir (Calvo et.al., 2018).

Biyoteknolojik ilaçlarla ilgili stabilite, saflık, immünojenisite biyolojik aktivite, ilaç hedefleme ve dağıtım sistemi gibi kaygılar vardır. Güvenlik, etkinlik ve kalite kavramları, geleneksel terapötiklerde olduğu gibi biyoteknolojik / biyobenzer ilaç gelişimi için çok önemlidir. Biyobenzer bir ilacın güvenliği ve etkinliği çok adımlı üretim sürecinden ve konakçı hücreden etkilenir. Biyobenzer bir ilacın geliştirilmesi sırasında, asıl hedef, referans verilen biyolojik ilaca kıyasla klinik olarak anlamlı bir farkı olmayan bir ürün üretmektir ve aynı dozlarda ve tedavi rejimlerinde aynı hastalık için kullanılması amaçlanmalıdır. Biyobenzerliği göstermek için karakterizasyon, klinik olmayan ve klinik çalışmalar gereklidir. Karmaşık üretim süreçleri ve canlı organizmaların doğası nedeniyle, farmakolojik özellikler, etkinlik ve güvenlik açısından aynı ürünü üretmeme olasılığı yüksektir. Farmakokinetik, farmakodinamik, etkinlik ve güvenlik çalışmaları yaparak, biyobenzer ilaçların tavsiye edilen dozlardaki referans biyolojik ilaçla karşılaştırılması gerekir. Biyobenzer bir ilacın kalite yaklaşımı, ürünün etkinliğini ve güvenliğini etkileyebileceği için hayati öneme sahiptir. Örneğin, üretim sırasında meydana gelen protein bozulması veya safsızlıklar, ürünün etkinliğine ve güvenliğine katkıda bulunabilir. Antikor karakterizasyonu immün yanıtları değerlendirmek için bir çözüm olabilir. Bu nedenle, genel bir yaklaşım uygulamak biyobenzerler için uygun değildir. Bu ileri çalışmaların yeni biyofarmasötiklerin gelişim maliyetleri üzerinde olumlu bir etkisi olacaktır. Endikasyonların ekstrapolasyonu, güvenlik ve etkinlik açısından da dikkate alınmalıdır. Diğer spesifik klinik araştırma ihtiyaçları, biyobenzer bazda değerlendirilmelidir (Ozcagli ve ark., 2015).

Biyofarmasötiklerle ilgili en kritik güvenlik kaygısı immünojenisitedir. Tüm biyofarmasötikler canlı hücrelerden türetilen biyolojik olarak aktif moleküllerdir ve bir bağışıklık tepkisi uyandırma potansiyeline sahiptir. Biyofarmasötiklerin immünojenisite potansiyeli, safsızlıklar, yapısal değişiklikler, hastanın insan lökosit antijeni (HLA) tipi ve bağışıklığı ile ilgili faktörler dâhil birçok faktörden

etkilenebilir. Uygulama yolu ayrıca önemli bir belirleyicidir. Biyofarmasötik, deri altından veya kas içinden verilirse immünojenisite riski daha büyüktür ama damar içi ve lokal uygulamada immünojenisitenin ciddiyeti azalır. Klinik çalışmalar, biyofarmasötiklerin güvenliğini sağlamak için bir araçtır (Zuñiga and Calvo, 2010).

Son zamanlarda, yenilikçi ürün ve biyobenzer ürünlerin farmakovijilansı hakkında endişeler artmıştır. Klinik denemeler ve ruhsatlandırma sonrası farmakovijilans, ürünün zaman içindeki güvenliğini ve etkinliğini garanti etmek için temel kabul edilir. Kapsamlı bir risk yönetimi programının parçası olarak farmakovijilans, ilacın tutarlı üretimi için düzenli testler içermelidir. Biyofarmasötiklerle (biyobenzerler dâhil) ilgili en kritik güvenlik kaygılarından olan immünojenisitenin en aza indirgenmesi, antijenik epitopları azaltarak veya ortadan kaldırarak ve elverişli fiziksel ve kimyasal özelliklerde inşa ederek molekül tasarım aşamasında başlamalıdır. İmalat sürecinde görünüşte zararsız değişikliklerin klinik sonuçlarını tahmin etme yeteneğinin sınırlı olmasından dolayı, biyobenzer pazarında farmakovijilans önemlidir. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) kuralları, özellikle nadir fakat ciddi yan etkilerin tespit edilmesi için farmakovijilansa özel bir dikkat gösterilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Farmakovijilans sistemleri, yenilikçi ürünler ve biyobenzer ürünler arasında farklılık göstermelidir, böylece biyobenzer sistemler, yenilikçi ürünler hakkındaki raporların arka planında kaybolmaz. Ayrıca, biyobenzerler için risk yönetimi planı, farmakovijilans önlemlerinin artırılmasına odaklanmalı, immünojenisite riskini tanımlamalı ve özel olarak pazarlama sonrası izleme uygulamalıdır. Uluslararası Uygun Olmayan Adlar (INN'ler), dünya genelinde farmakovijilanstaki faydalı bir araç olarak kullanılsa da biyolojik ürünler için, ürün tanımlamanın tek yolu olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, biyolojik ürünler her zaman bir marka adı veya INN artı üreticinin adı ile ticarileştirilmelidir (Sekhon and Saluja, 2011).

Biyobenzer ilaçların farmakovijilans aktivitelerinde; imalatla beklenmedik bir değişimin riskini belirlemek için her zaman ciddi sonuçlar doğurabilecek marka adları ve eksiksiz parti bilgileri kaydedilmelidir. Klinik sonuçları öngörme yeteneğimizin sınırlı olması ve bilgi boşlukları olması nedeniyle, uygulanan risk yönetimi planları ilacın yakın takibine yardımcı olacaktır (Ozcagli ve ark., 2015).

Avrupa Birliği üye ÷lkelerinde ters çevrilmiş siyah üçgen, ek izleme gerektiren ürünleri izlemek için kullanılmaktadır. Ek izleme gerektiren ilaçların listesi Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC) tarafından belirli aralıklarla güncellenmektedir (Gürsöz H., 2008)

Ülkemizde 15 Nisan 2014 tarihinde yayınlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te biyoteknolojik ilaçların tanımlanması hususunda bir hüküm bulunmaktadır. Buna göre, düzenleyici otoritelerin kendi sorumluluk alanlarında reçetelenmiş, hastalara ulaştırılmış veya satılmış olan, bundan dolayı bir advers reaksiyona neden olabilme potansiyeli taşıyan bütün biyoteknolojik ürünlerin tanımlanabilir olmasını sürekli bilgi toplayarak ve gerektiğinde takibe alarak güvence altına alma sorumluluğu vardır. Ülkemizde ek izlemeye tabi olan ilaçlar arasında olan biyoteknolojik ürünlerinin takibini güçlendirmek adına 'ters siyah eşkenar üçgen' uygulaması da 15 Nisan 2014 tarihinde yürürlüğe girmiştir. İlgili yönetmeliğe ve ilişkili kılavuza göre tüm biyobenzerler ve 15 Nisan 2014 tarihinden sonra ruhsat başvurusu yapılmış olan referans biyoteknolojik ürünler ek izlemeye tabi olarak ters siyah eşkenar üçgen ile yakından takip edilmektedir (İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, 2014)

Tablo 10: Türkiye'de ruhsatlandırılmış biyobenzer ilaçlara örnekler

ÜRÜN	ETKİN MADDE	ÜRETİM YERİ	RUHSAT TARİHİ
Leucostim	Filgrastim	Güney Kore	2009
Epobel	Epoetin zeta	Almanya	2009
Omnitrope	Somatropin	Avusturya	2011
Eporon	Epoetin alpha	Güney Kore	2011
Oksapar	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2012
Clotinab	Abciximab	Güney Kore	2012
Epoplus	Epoetin alpha	Küba	2013
Enox	Enoksaparin sodyum	Türkiye	2013
Dropoetin	Epoetin alpha	Türkiye	2013
Remsima	İnfliksimumab	Türkiye	2015
Tevagristim	Filgrastim	Meksika	2015
Fraven	Filgrastim	Türkiye	2016

(Abay ve ark., 2013).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.5. Çalışmanın Özellikleri

Araştırma, 30 Temmuz 2019 – 4 Ağustos 2020 tarihleri arasında tüm Türkiye’deki eczanelerde yürütülmüştür.

Yapılan literatür çalışmasında farmakovijilans ile ilgili eczacıların bakış açısı, bilgi düzeyi, tutum ve davranışlarını ölçen herhangi bir Türkçe ölçeğe rastlanılmamıştır. Tüm sorular yayımlanmış bilimsel literatürlerdeki valide anket sorularından alınmış ve Türkçeye çevrilmiştir(Chen et.al.,2018; Toklu ve Uysal, 2008;Hajj et.al., 2018; Thorne et.al., 2018; Suyagh et.al., 2015; Kumari et.al., 2017; Al-Worafi et.al., 2017; Alraie et.al., 2016; Schutte et.al., 2017; Vessal et.al., 2009; Herdairo et.al., 2006; Rogers et.al., 1988; Green et.al., 2001; Granas et.al., 2007; Belton, 1997; Groothest, 1999)

Kullandığımız ankette 5’li Likert tipinde hazırlanan görüş ölçeği yanında, katılımcıların demografik özelliklerini belirleyen olgusal sorular, bilgi düzeyini ve bilgiye ulaşma kaynaklarını belirleyen bilgi soruları, konuya ilişkin davranışlarını belirleyen davranış soruları ile tutumlarını belirleyen inanç ve kanı soru tipleri yer almıştır. Likert ölçeğinin maddeleri “kesinlikle katılıyorum”, “katılıyorum”, “kararsızım”, “katılmıyorum” ve “kesinlikle katılmıyorum” olarak belirlenmiştir. Sosyodemografik özelliklerde ise sınıflama (nominal) ölçek kullanılmıştır. Ölçekler belirlenirken boyutluluk, saptanabilirlik-yinelenebilirlik, eşit aralıklılık, geçerlik/güvenilirlik ve süreklilik ilkeleri temel alınmıştır.

Hazırlanan ölçeğin kapsam geçerliliğinin tespiti için anket soruları konu ile ilgili akademisyenler tarafından incelenmiş ve sorular gelen öneriler doğrultusunda yenilenmiştir. Son halini alan anket sorularından “Ön Uygulama Formu” oluşturulmuş ve örnekleme dâhil olmayan beş eczacıda bu formlar denenmiştir. Ön uygulamada katılımcıların ölçeği okumaları ve maddelere yönelik anlamadıkları yerleri belirlemeleri istenmiştir. Katılımcıların ölçeği kaç dakikada cevapladıkları da göz önünde bulundurularak ölçeğin cevaplama süresi belirlenmiştir. Anket öncesi katılımcılara ön uygulama ile belirlenen ortalama cevaplama süresi bildirilmiştir. Ön uygulama ile ayırt edici özelliği olmayan, iyi anlaşılmayan, diğer tümcelerle bir

bütün oluşturmayan tümceler ayıklanmıştır. Kalan tümceler yaklaşık yarısı olumlu, yarısı olumsuz hale getirilmiştir.

Çalışmanın evreni İstanbul Eczacı Odası'ndan alınan verilere göre, Türkiye'de bulunan eczane sayısı 26065 kabul edilmiştir, örneklem sayısı ise 649 olarak alınmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için prevelansa göre örneklem hacmi hesaplanmıştır.

Evren: 26065 Türkiye çapında eczane işleten eczacı sayısı / 649 eczane örneklem sayısı, % 5 hata payı, % 95 güven aralığında minimum örneklem 649 olarak belirlenmiştir ($N = Nt2pq/d2(N-1) + t2pq$ N:26065 p:0.5 q:0.5 t:1.96 d:0.05).

Araştırmaya alınma kriterleri:

- Türkiye'de eczane işleten bir eczacı olmak
- Eczanede çalışan yardımcı/ikinci eczacı olmak

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Araştırmaya katılmayı kabul etmemek
- Eczanede çalışan eczacı dışında biri olmak
- Eczane işletmeyen bir eczacı olmak

5.6. Veri Toplama Yöntemi ve Aracı

Araştırmada veri toplama yöntemi olarak, çevrimiçi ve yüzyüze görüşme ile anket tekniği uygulanmıştır. Ön uygulama analizi eczacılar ile birebir yüzyüze görüşme tekniği ile gerçekleştirilmiştir.

Anket eczacılara doğrudan e-posta yolu ve sadece eczacıların bulunduğu çeşitli whatsapp ve facebook grupları gibi sosyal medya platformları üzerinden gönderilmiştir.

Araştırmanın yapılabilmesi için gereken Anket Onam Formunda, katılımcıya araştırmanın amacı, anketin gönüllülük esasına dayandığı, kişisel bilgilerin gizli tutulacağı ve anketin kim tarafından yapıldığı hakkında bilgiler verilmiştir.

Anketin son hali 25 sorudan oluşmaktadır. Anket toplamda üç bölümden oluşmaktadır ve anketin ilk bölümünde eczacıların sosyodemografik bilgilerine ilişkin sorular yer almaktadır. İkinci bölümünde ise eczacıların farmakovijilans hakkında bilgi düzeyleri, tutum ve davranışları ölçümlenmektedir. Bunun yanı sıra anketin son bölümünde fitovijilans, ekofarmakovijilans, tıbbi cihaz uyarı sistemi, biyolojik ilaçların vijilansı, kozmetovijilans ve iyi farmakovijilans uygulamaları hakkındaki bilgi düzeyleri ve tutumları ölçümlenmektedir (bkz.Ek 8).

Anketteki soru ve cevap türleri şunlardan oluşmaktadır: çoktan seçmeli, evet, hayır ya da kısmen ve Likert tipi ölçekler katılımcıların özellikle farmakovijilans bilgi düzeyi, ilaç AİR'lerin bildirilmesi ve AİR'ler ile ilgili hastalarla iletişimi gibi belirli bir aktivitenin sıklığını ifade etmelerine izin vermek için kullanılmıştır. Cevaplar isimsiz olarak toplandı ve aynı katılımcı tarafından anketin tekrar tekrar tamamlanmasını engellemek için katılımcılara anket öncesinde bilgi verildi.

Bu tez, T.C. Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nden 10.02.2020 tarihli ve 11 sayılı Enstitü Yönetim Kurulunda görüşülerek 2019/27-42 karar sayısı ile girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurul kararı almıştır (bkz.Ek 1).

6. BULGULAR

Anketimize katılan serbest eczacıların %36'sı kadın ve %64'ünün erkek olmasından da anlaşıldığı üzere ankete katılım erkek eczacılar tarafından daha çok oldu. Yaş ortalamaları 35.2 olan eczacıların yaklaşık olarak beşte ikisi (%61.4) 11- 15 yıl arasında eczane eczacılığı yapmaktadır. Ankete katılan serbest eczacıların eczanelerinin konumu en çok (%28.1) asm/poliklinik karşısında bulunmaktadır, en azı ise (%2.2) AVM eczaneleri olmuştur. Bunların %33.4'ü perifer, %66.6'sı merkezi konumdadır. Ankete katılan eczacıların büyük çoğunluğu (%74.2) lisans mezunudur, doktora mezunları ise (%2.8) oldukça azınlıktadır.

Tablo 11: Ankete katılan eczacıların sosyodemografik özellikleri

Yaş	n=737	Yüzde(%)
20-29	263	35,7
30-39	274	37,2
40-49	118	16,0
50-59	61	8,3
60+	21	2,8
Total	737	100,0
Cinsiyet		
Erkek	472	64
Kadın	265	36
Öğrenim durumu		
Lisans	547	74.2
Yüksek lisans	169	22.9
Doktora	21	2.8

Tablo 12: Eczacıların serbest eczacılıktaki hizmet yılı ve eczanelerinin lokasyonu

Eczacı ve eczane özellikleri	n= 737	Yüzde (%)
Hizmet yılı		
5 yıl ve daha az	119	16.1
6-10yıl	199	27
11-15 yıl	239	32.4
16-20 yıl	77	10.4
21 yıl ve daha fazla	103	14
Lokasyon		
Mahalle	205	27.8
Cadde üstü	151	20.5
Hastane karşı/çevresi	158	21.4
Asm/poliklinik karşı/çevresi	207	28.1
Avm	16	2.2
Eczane Konumu		
Merkez	491	66.6
Perifer	246	33.4

Ankete katılan serbest eczacıların çoğunluğu (%84.8) bir ilaçla ilgili advers etki bildirimini yapacak olsanız hangisine yapardınız sorusuna beklenildiği üzere TÜFAM'a cevabını verdi. Geri kalan (%15.2) kısım ise en yüksek cevap verilme yüzdesine göre sırasıyla ilaç firmasına, reçeteyi yazan hekime, hastanın kendisine ve hastane irtibat noktasına diyerek cevapladı.

Tablo 13: Serbest eczacıların advers etki bildirimini yapacak olsalar ilk tercih edecekleri kuruluşlar

Kurum	n=737	Yüzde (%)
TÜFAM	620	84.8
İlaç firması	55	7.5
Reçeteyi yazan hekim	41	5.6
Hastane irtibat noktası	1	0.1
Hastanın kendisi	14	1.9
Diğer	6	0.1

Araştırmaya katılan serbest eczacıların advers etki bildirim formuna nereden ve nasıl ulaşmanız gerektiğini biliyor musunuz sorusuna %54.1'i evet, %17.1'i hayır ve %28.8'i kısmen cevabını verdi.

Araştırmaya katılan serbest eczacıların advers etki bildirimini yapma oranı %19.8 iken, ciddi advers etki bildirimini yapma oranı ise %6.2 ile oldukça düşüktür. Ankete katılan eczacıların şimdiye kadar kaç tane advers etki bildirimini yaptıkları sorulduğunda ise büyük çoğunluğu (%80.2'si) hiç yapmadım cevabını verdi. Bununla birlikte %7.6'sı 1 tane, %8.5'i 2-4 tane, %0.9'u 5-7 tane, %0.7'si 8-10 tane ve %2'si de 10 ve daha fazla advers etki bildirimini yaptığını belirtti. Eczacıların advers etki bildirimini gerektiği kadar yapmamalarının sebebi, eczanede yoğun çalışmalarından dolayı zaman yetersizliği, hata yapmaktan korkma, karşılaştığı olumsuz bir etkinin ilaçtan kaynaklı bir advers etki olup olmadığından emin olamama, bildirim formlarına nasıl ulaşacağını ve bildirimini nasıl yapacağını bilmemek, bildirim sürecinin zaman alması ve zor olması, bildirimden hekimin veya firmanın sorumlu olduğunu düşünmek gibi nedenler olduğu düşünülmektedir.

Ankete katılan eczacılar bildirim yapmadan sadece gözlemlediğiniz advers etki oldu mu sorusuna %55.9'u hayır, %44.1'i evet cevabını verdi.

Eczacıların aynı orandaki büyük bir çoğunluğu (%78.6) advers etki ciddi nitelikteyse ve etki sıra dışıysa advers etki bildirimini yapacaklarını belirtti. Bunu sırasıyla, etki yeni bir üründen kaynaklıysa (%62.3) advers etki olduğu kesinse(%57.8) ve advers etki prospektüste yer alıyorsa(%11.7) cevapları izlemektedir.

Ankete katılan eczacıların çoğunluğu (%75.3), “ciddi bir advers etki görülmüş olan hastayla karşılaşırsanız ne yapardınız” sorusuna hastayı doktora yönlendirirdim cevabını verdi. Bunu %74.2 ile “advers etki bildirim formunu doldururdum” cevabı izledi.

Eczacıların büyük çoğunluğu (%80.2), şimdiye dek hiç advers etki bildirimini yapmamıştır. Yapanların yarısından fazlası (%56.8) sadece 1 kez bildirim yaptıklarını belirtti.

Tablo 14: Eczacıların advers etki bildirimi hakkındaki davranış ve tutumları hakkında sorulan sorulara verdikleri cevaplar

Sorular:	n=737	Yüzde (%)
Advers etki bildirim formunu nereden tedarik etmeniz gerektiğini biliyor musunuz?		
Evet	399	54,1
Hayır	126	17,1
Kısmen	212	28,8
Aşağıdakilerden hangisi olduğunda advers etki bildirimi yaparsınız?		
Etki ciddi nitelikteyse	579	78,6
Etki sıradışıysa	579	78,6
Etki-yeni-bir-üründen kaynaklıysa	459	62,3
Advers etki olduğu kesinse	426	57,8
Advers Etki prospektüste yer alıyorsa ve iyi bilinmekteyse	86	11,7
Ciddi advers etki görülmüş olan bir hastayla karşılaştaysanız ne yapardınız?		
Doktorla iletişime geçerdim	341	46,3
Advers etki biliniyor mu diye araştırırdım	332	45
Hastayı doktora yönlendirirdim	555	75,3
Hastaya ilacı bırakmasını tavsiye ederdim	351	47,6
Advers etki bildirim formu doldururdum	547	74,2
Diğer	9	1,2

Tablo 14: Eczacıların advers etki bildirimi hakkındaki davranış ve tutumları hakkında sorulan sorulara verdikleri cevaplar (devam)

Hiç ciddi advers etki bildirimi yaptınız mı?		
Evet	46	6,2
Hayır	691	93,8
Advers etki bildirimi yaptınız mı?		
Evet	146	19,8
Hayır	591	80,2
Şimdiye dek kaç tane advers etki bildirimi yaptınız?		
1 kez	83	56,8
2-4 kez	63	43,2
Bildirim yapmadan sadece gözlemlediğiniz advers etki oldu mu?		
Evet	325	44,1
Hayır	412	55,9

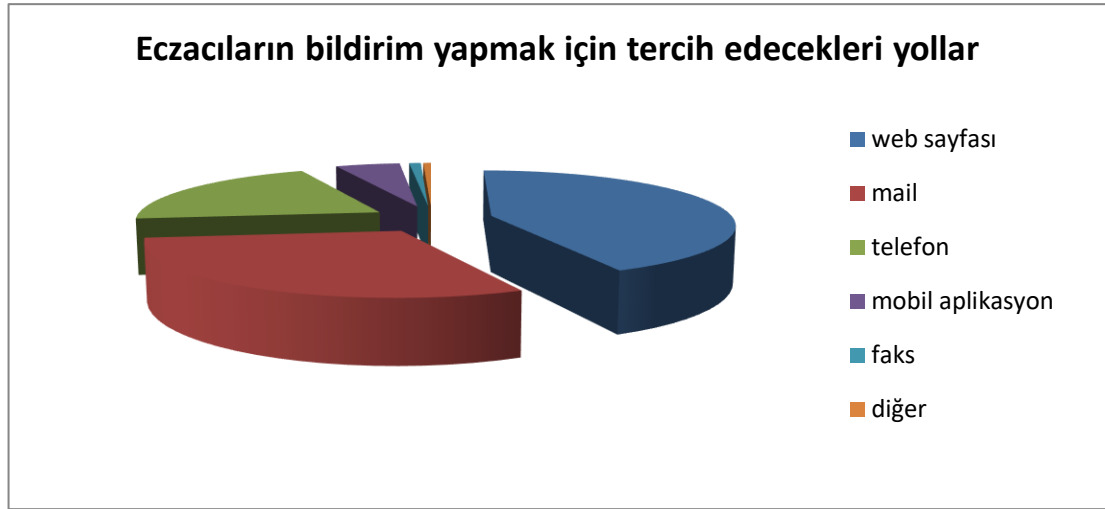
Eczacıların bildirim yapmasını engelleyen faktörlerin neler olduğu sorulduğunda ise %42.9 ile “advers etki olduğundan emin olamama” en sık verilen yanıt oldu. Bunu %36.8 ile “çok bilinen bir yan etki olması”, %26.7 ile “zaman kısıtlılığı” takip etmektedir.

Eczacıların bildirim yapmasını engelleyen faktörler



Şekil 5: Eczacıların bildirim yapmasını engelleyen faktörler

Araştırmaya katılan eczacıların yarısına yakın bir kısmı (%43) advers etki bildirimini yapmak için öncelikle tercih edecekleri yol olarak web sayfasını seçmiştir. %30.1'i mail, %20.4'ü telefon, %5'i mobil aplikasyon, %0.9'u faks ve %0.6'sı ise diğer olarak belirtmiştir.



Şekil 6: Eczacıların advers etki bildirimini yapmak için tercih edecekleri yollar

Ankete katılan eczacıların yüzde yetmişe (%68.8) yakını farmakovijilans ile ilgili eğitim almıştır ve eğitim alanların %76.2'si bu eğitimi eczacılık fakültelerinde aldıklarını belirtti (bkz: tablo 15).

Tablo 15: Eczacılara sorulan farmakovijilans eğitimi hakkındaki sorular ve verdikleri cevaplar

Sorular	n=737	Yüzde(%)
<u>Yüzde(%)</u>		
Farmakovijilans ile ilgili hiç eğitim aldınız mı?		
Evet	507	68,8
Hayır	230	31,2
Cevabınız evetse, hangi kurumdan eğitim aldınız?		
TÜFAM	46	9,1
Eczacı Odası / TE	98	19,3
İlaç Firması	50	9,8
Üniversite	388	76,2
Diğer	55	10,8

Eczacıların ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini yarısından fazlası (%51.6) “anlamını biliyorum dedi” fakat bu amblemi olan ilaçlar ile ilgili bildirim yapma oranı (%2.3) oldukça düşüktür (bkz. Tablo 16).

Tablo 16: Eczacılara sorulan ters siyah üçgen ile ilgili sorular ve verilen cevaplar

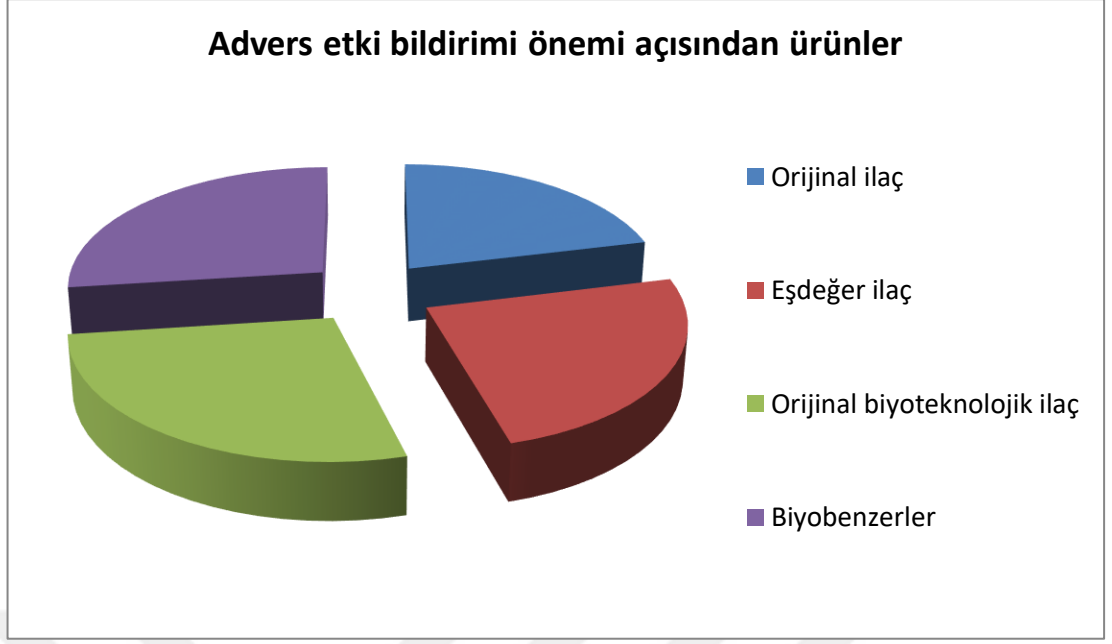
Sorular	n=737	Yüzde(%)
İlaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini biliyor musunuz?		
Evet	380	51,6
Hayır	357	48,4
Ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlar ile ilgili hiç bildirim yaptınız mı?		
Evet	17	2,3
Hayır	720	97,7

Ankete katılan eczacıların yarısından fazlası (%55.2), ilaç verirken hastalarına olası advers etkiler hakkında kısmen danışmanlık verdiğini belirtti. Aynı şekilde, eczacıların %55'i, hastalarına ilacın advers etkisi ile nasıl başa çıkmaları gerektiği konusunda da kısmen danışmanlık yaptığını belirtti.

Tablo 17: Eczacıların danışmanlık hizmeti hakkındaki sorular ve verilen cevaplar

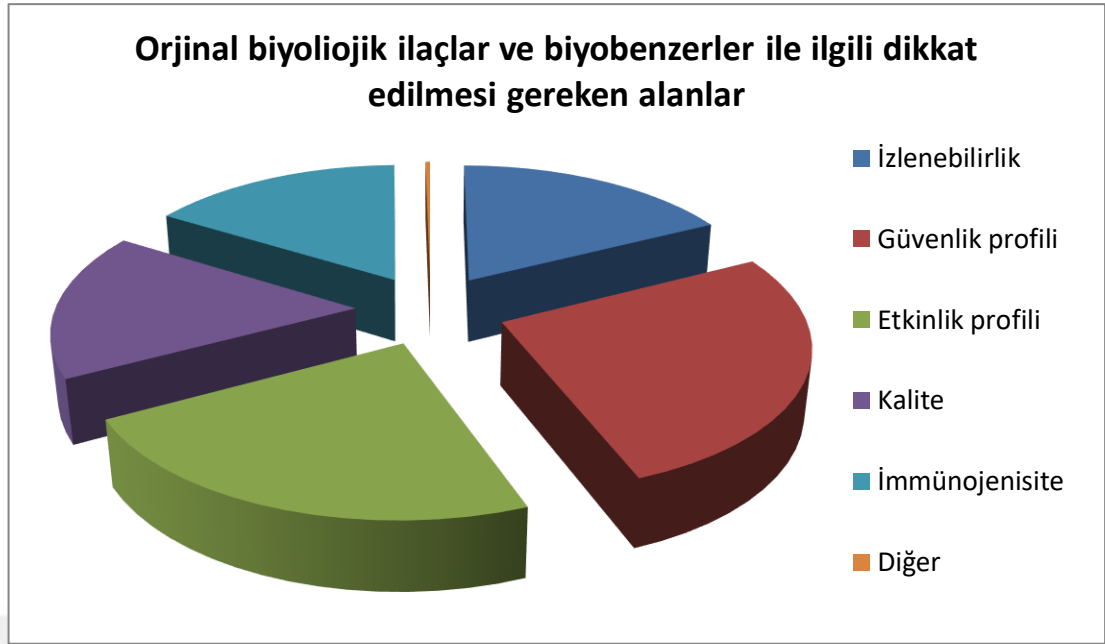
Sorular	n=737	Yüzde(%)
Eczanenizde ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında danışmanlık veriyor musunuz?		
Evet	292	39,6
Hayır	38	5,2
Kısmen	407	55,2
Hastalara ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları konusunda danışmanlık yapıyor musunuz?		
Evet	275	37,3
Hayır	57	7,7
Kısmen	405	55

Ankete katılan eczacılar, size göre aşağıdaki ürünlerden hangisi ya da hangileri advers etki bildirim açısından daha fazla öneme sahiptir sorusuna sırasıyla orijinal biyoteknolojik ilaç (%67.2), biyobenzerler (%66.7), eşdeğer ilaç (%60.5) ve orijinal ilaç (%52,4) cevabını verdi. Advers etki bildirim yapılmasının önemli olduğu düşünülen ürünler yakın bir oranla orijinal biyoteknolojik ilaçlar ile biyobenzerler olmuştur, bununla birlikte daha az öneme sahip olduğu düşünülen ise orijinal ilaçlar olmuştur (bkz.şekil 7).



Şekil 7 :Eczacılara göre advers etki bildirim önemi açısından sırasıyla ürünler

Ankete katılan eczacılar tarafından orijinal biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler ile ilgili, sizce bu alanlardan hangilerine dikkat edilmelidir sorusuna en fazla (%80.8) güvenlik profili cevabı verildi. Bunu sırasıyla, etkinlik profili (%69.5), izlenebilirlik (%53.1), kalite (%50.3), immunojenisite (%48.2) ve diğer (%0.9) cevapları izledi (bkz. Şekil 8).



Şekil 8: Orjinal biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler ile ilgili dikkat edilmesi gereken alanlar

Tablo 18’de de gösterildiği üzere, eczacıların farmakovijilans hakkındaki bilgi düzeyi sorulduğunda en çok (%35.8) “biliyorum”, kozmetovijilans hakkında ise en fazla (%29.6) “kısmen biliyorum”, fitovijilans hakkında ise en fazla (%28.9) “çok az biliyorum”, ekofarmakovijilans hakkında ise en fazla (%47.5) “hiç bilmiyorum”, biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans hakkında ise en fazla (%31.3) “çok az biliyorum”, iyi farmakovijilans konusu hakkında ise en fazla (%28.2) “çok az biliyorum” ve tıbbi cihaz uyarı sistemi hakkında ise en fazla (%50.2) “hiç bilmiyorum” cevabı verildi.

Tablo 18: Katılımcıların bilgi düzeylerini belirlemeye yönelik frekanslarının dağılımı

n=737	Hiç bilmiyorum	Çok Az biliyorum	Kısmen biliyorum	Biliyorum	Çok iyi biliyorum
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Farmakovijilans	26(3,5)	163(22,1)	234(31,8)	264(35,8)	50(6,8)
Kozmetovijilans	182(24,7)	207(28,1)	218(29,6)	111(15,1)	19(2,6)
Fitovijilans	197(26,7)	213(28,9)	209(28,4)	98(13,3)	20(2,7)
Eko-farmakovijilans	350(47,5)	204(27,7)	132(17,9)	44(6)	7(0,9)
Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans	177(24)	231(31,3)	214(29)	92(12,5)	23(3,1)
İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)	185(25,1)	208(28,2)	184(25)	123(16,7)	37(5)
Tıbbi cihaz uyarı sistemi	370(50,2)	188(25,5)	119(16,1)	51(6,9)	9(1,2)

Tablo 19’da da görüldüğü üzere, “bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır” görüşüne %59.4 ile “katılmıyorum”, “ilacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşüne %54.3 ile “katılıyorum”, “bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz” görüşüne %39.2 ile “katılmıyorum”, “eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım” görüşüne %30.4 ile “katılıyorum”, “advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar” görüşüne %54.5 ile “kesinlikle katılmıyorum”, “Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşüne %30.8 ile “katılmıyorum”, “ilaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüşüne %60.8 ile “kesinlikle katılıyorum”, “eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşüne %50.9 ile “kesinlikle katılmıyorum”, “Hastalar/tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşüne %53.2 ile “kesinlikle katılıyorum”, “piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum” %35.1 ile “kesinlikle katılmıyorum”, “ilaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” %35.5 ile “katılıyorum”, “İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar” %36.2 ile “katılıyorum” cevabı en fazla verildi.

Tablo 19 : Katılımcıların görüşlerini belirlemeye yönelik frekanslarının dağılımı

n=737	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.	120 (16,3)	438 (59,4)	124 (16,8)	45 (6,1)	10 (1,4)
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.	38 (5,2)	56 (7,6)	59 (8)	400 (54,3)	184 (25)
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.	284 (33,6)	289 (39,2)	99 (13,4)	78 (10,6)	23 (3,1)
Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım.	85 (11,5)	172 (23,3)	147 (19,9)	224 (30,4)	109 (14,8)
Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.	402 (54,5)	261 (35,4)	50 (6,8)	14 (1,9)	10 (1,4)
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.	166 (22,5)	227 (30,8)	120 (16,3)	180 (24,4)	44 (6)
İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.	31 (4,2)	25 (3,4)	25 (3,4)	208 (28,2)	448 (60,8)
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur..	375 (50,9)	215 (29,2)	59 (8)	49 (6,6)	39 (5,3)
Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.	23 (3,1)	32 (4,3)	48 (6,5)	242 (32,8)	392 (53,2)
Piyasada Bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.	259 (35,1)	250 (33,9)	160 (21,7)	50 (6,8)	18 (2,4)
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.	67 (9,1)	98 (13,3)	102 (13,8)	262 (35,5)	208 (28,2)
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.	61 (8,3)	91 (12,3)	115 (15,6)	267 (36,2)	203 (27,5)

Bütün vijilans çeşitleri bilgi düzeyine yaş ortalaması bakımından anlamlılık söz konusudur ($p<0.05$) (bkz. Tablo 20).

Yaş faktörü ile farmakovijilans bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). Farmakovijilans bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan kısmen ile diğer bilgi düzeyleri ve çok iyi biliyorum ile diğer bilgi düzeyi ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Çok iyi biliyorum diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir.

Yaş faktörü ile kozmetovijilans bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). Kozmetovijilans bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; hiç bilmiyorum ile kısmen biliyorum durumunun ve hiç bilmiyorum ile biliyorum durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Hiç bilmiyorum ile kısmen biliyorum diyenlerde, kısmen biliyorum diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir. Hiç bilmiyorum ile biliyorum diyenler arasında biliyorum diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir.

Yaş faktörü ile fitovijilans bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). Fitovijilans bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; hiç bilmiyorum ile kısmen bilme ve hiç bilmiyorum ile biliyorum durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Hiç bilmiyorum ile kısmen biliyorum diyenlerde, kısmen biliyorum diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir. Hiç bilmiyorum ile biliyorum diyenler arasında biliyorum diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir.

Yaş faktörü ile ekofarmakovijilans bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). Ekofarmakovijilans bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; “hiç bilmiyorum” ile “kısmen bilme” ve “hiç bilmiyorum” ile “biliyorum” durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Hiç bilmiyorum” ile “kısmen biliyorum” diyenlerde, “kısmen biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir. “Hiç bilmiyorum” ile “biliyorum” diyenler arasında “biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması daha gençtir.

Yaş faktörü ile biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; “hiç bilmiyorum” ve “çok az biliyorum” durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Çok az biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması “hiç bilmiyorum” diyenlere göre daha gençtir.

Yaş faktörü ile iyi farmakovijilans uygulamaları (GPP) bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP) bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; “hiç bilmiyorum” ile “kısmen bilme” ve “hiç bilmiyorum” ile “biliyorum” durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kısmen biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması “hiç bilmiyorum” diyenlere göre daha gençtir. “Biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması da “hiç bilmiyorum” diyenlere göre daha gençtir.

Yaş, tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi durumu ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi durumu için oluşturulan, beş gruptan; “hiç bilmiyorum” ve “kısmen biliyorum” durumlarının birbirleri ile ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kısmen biliyorum” diyenlerin yaş ortalaması “hiç bilmiyorum” diyenlere göre daha gençtir.

Tablo 20: Yaş Faktörünün Katılımcıların Bilgi düzeylerine Etkisi

n=737	Hiç bilmiyorum	Çok Az biliyorum	Kısmen biliyorum	Biliyorum	Çok İyi biliyorum	
YAŞ	Ort±Std.Sa pma	Ort±Std.Sa pma	Ort±Std.Sa pma	Ort±Std.Sa pma	Ort±Std.Sap ma	P
Farmakovijilans	44,1±13,3	38,2±10,2	35,4±9,8	32,8±8,8	32,8±10	<0,0001
Kozmetovijilans	37,4±10,7	35,6±9,9	33,6±9	34±10,1	34,5±10,9	0,003
Fitovijilans	37,5±10,6	35,3±10	34,1±9,9	32,6±8,4	36±10,3	0,001
Eko- farmakovijilans	36,2±10,3	33,8±9,6	34,2±9,7	36±9,8	41,1±14,1	0,02
Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans	37,6±10,5	36,4±10,4	33,1±8,9	32,7±8,8	34,7±12,3	<0,0001
İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)	38,4±10,7	36,2±9,9	33,8±9,4	31,5±8,1	33,2±11,1	<0,0001
Tıbbi cihaz Uyarı sistemi	36,4±10,5	34,6±9,6	32,8±8,9	33,6±8,9	38,7±15,4	0,004

**İki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test istatistiği kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamaları karşılaştırmak için de ANOVA test istatistiği kullanılmıştır. ANOVA ile farklılık tespiti halinde , Post Hoc test olarak Tukey kullanılmıştır.

Yaş ile farmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki vardır ($p < 0.05$). Ankete katılan eczacılarda 20-29 yaş arası olanlar %46.8 ile “biliyorum”, 30-39 yaş arası olanlar %33.9 ile “biliyorum”, 40-49 yaş arası olanlar %33.1 ile “kısmen biliyorum”, 50-59 yaş arası olanlar %34.4 ile “çok az biliyorum” ve 60 yaş ve üstü olanlar ise %33.3 ile “çok az biliyorum” ve “kısmen biliyorum” cevapları en yüksek oranlarda verildi.

Yaş ile kozmetovijilinas bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki vardır ($p < 0.05$). Ankete katılan eczacılarda en yüksek oran ile 20-29 yaş arası olanların %35.4'ü “kısmen biliyorum”, 30-39 yaş arası olanların %29.6'sı “çok az biliyorum”, 40-49 yaş arası olanların %30.5'i “hiç bilmiyorum”, 50-59 yaş arası olanların %34.4'ü “çok az

biliyorum”, 60 yaş ve üstü olanların ise %28.6’sı “hiç bilmiyorum” ve “kısmen bilmiyorum” cevabını verdi.

Yaş ile fitovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda en yüksek oran ile 20-29 yaş arası olanların %33.5’i “kısmen bilmiyorum”, 30-39 yaş arası olanların %29.6’sı “çok az bilmiyorum”, 40-49 yaş arası olanların %44’ü “hiç bilmiyorum”, 50-59 yaş arası olanların %34.4’ü “hiç bilmiyorum”, 60 yaş ve üstü olanların ise %38.1’i “kısmen bilmiyorum” cevabı verildi.

Yaş ile ekofarmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda en yüksek oranla verilen cevaplar, 20-29 yaş arasında olanlar %39.2 ile “hiç bilmiyorum”, 30-39 yaş arasında olanlar %51.8 ile “hiç bilmiyorum”, 40-49 yaş arasında olanlar %52.5 ile “hiç bilmiyorum”, 50-59 yaş arasında olanlar %54.1 ile “hiç bilmiyorum” ve 60 yaş ve üstü olanlar ise %47.6 ile “hiç bilmiyorum” oldu.

Yaş ile biyolojik ilaçlar ve benzerlerinin farmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda en yüksek oranla verilen cevaplar şu şekildedir; 20-29 yaş arasında olan eczacılar %36.5 ile “kısmen bilmiyorum”, 30-39 yaş arasında olanlar %31.4 ile “çok az bilmiyorum”, 40-49 yaş arasında olanlar %33.1 ile “hiç bilmiyorum” ve “çok az bilmiyorum”, 50-59 yaş arasında olanlar %44.3 ile “çok az bilmiyorum” ve 60 yaş ve üstü olanlar ise %38.1 ile “çok az bilmiyorum” cevabını verdi.

Yaş ile iyi farmakovijilans uygulamaları bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda en yüksek oranla verilen cevaplar şu şekildedir; 20-29 yaş arasında olan eczacılar %30.4 ile “kısmen bilmiyorum”, 30-39 yaş arası olanlar %29.2 ile “çok az bilmiyorum”, 40-49 yaş arası olanlar %37.3 ile “hiç bilmiyorum”, 50-59 yaş arasında olanlar %39.3 ile “çok az bilmiyorum” ve 60 yaş ve üstü olanlar ise %42.9 ile “hiç bilmiyorum” cevabını verdi.

Yaş ile tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 21: Yaş ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Yaş	20-29 n(%)	30-39 n(%)	40-49 n(%)	50-59 n(%)	60+ n(%)	P
Farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	2(0,8)	10(3,6)	9(7,6)	4(6,6)	1(4,8)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	34(12,9)	67(24,5)	34(28,8)	21(34,4)	7(33,3)	
Kısmen Biliyorum	79(30)	89(32,5)	39(33,1)	20(32,8)	7(33,3)	
Biliyorum	123(46,8)	93(33,9)	31(26,3)	13(21,3)	4(19)	
Çok İyi Biliyorum	25(9,5)	15(5,5)	5(4,2)	3(4,9)	2(9,5)	
Kozmetovijilans						
Hiç Bilmiyorum	43(16,3)	78(28,5)	36(30,5)	19(31,1)	6(28,6)	0,002
Çok Az Biliyorum	67(25,5)	81(29,6)	33(28)	21(34,4)	5(23,8)	
Kısmen Biliyorum	93(35,4)	75(27,4)	35(29,7)	9(14,8)	6(28,6)	
Biliyorum	52(19,8)	35(12,8)	10(8,5)	12(19,7)	2(9,5)	
Çok İyi Biliyorum	8(3)	5(1,8)	4(3,4)	-	2(9,5)	
Fitovijilans						
Hiç Bilmiyorum	49(18,6)	78(28,5)	44(37,3)	21(34,4)	5(23,8)	0,02
Çok Az Biliyorum	75(28,5)	81(29,6)	31(26,3)	20(32,8)	6(28,6)	
Kısmen Biliyorum	88(33,5)	70(25,5)	29(24,6)	14(23)	8(38,1)	
Biliyorum	44(16,7)	40(14,6)	9(7,6)	4(6,6)	18(4,8)	
Çok İyi Biliyorum	7(2,7)	5(1,8)	5(4,2)	2(3,3)	1(4,8)	
Eko-farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	103(39,2)	142(51,8)	62(52,5)	33(54,1)	10(47,6)	0,02
Çok Az Biliyorum	85(32,3)	76(27,7)	24(20,3)	13(21,3)	6(28,6)	
Kısmen Biliyorum	59(22,4)	38(13,9)	23(19,5)	8(13,1)	4(19)	
Biliyorum	15(5,7)	16(5,8)	6(5,1)	7(11,5)	-	
Çok İyi Biliyorum	1(10,4)	2(0,7)	3(2,5)	-	1(4,8)	
Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	40(15,2)	76(27,7)	39(33,1)	17(27,9)	5(23,8)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	71(27)	86(31,4)	39(33,1)	27(44,3)	8(38,1)	
Kısmen Biliyorum	96(36,5)	75(27,4)	28(23,7)	10(16,4)	5(23,8)	
Biliyorum	46(17,5)	30(10,9)	9(7,6)	6(9,8)	1(4,8)	
Çok İyi Biliyorum	10(3,8)	7(2,6)	3(2,5)	1(1,6)	2(9,5)	

Tablo 21: Yaş ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)						
HiçBilmiyorum	38(14,4)	77(28,1)	44(37,3)	17(27,9)	9(42,9)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	62(23,6)	80(29,2)	38(32,2)	24(39,3)	4(19)	
Kısmen Biliyorum	80(30,4)	66(24,1)	22(18,6)	10(16,4)	6(28,6)	
Biliyorum	64(24,3)	41(15)	11(9,3)	7(11,5)	-	
Çok İyi Biliyorum	19(7,2)	10(3,6)	3(2,5)	3(4,9)	2(9,5)	
Tıbbi cihaz uyarı sistemi						
Hiç Bilmiyorum	110(41,8)	147(53,6)	62(52,5)	37(60,7)	14(66,7)	0,09
Çok Az Biliyorum	72(27,4)	69(25,2)	31(26,3)	11(18)	5(23,8)	
Kısmen Biliyorum	56(21,3)	39(14,2)	14(11,9)	10(16,4)	-	
Biliyorum	22(8,4)	17(6,2)	9(7,6)	2(3,3)	1(4,8)	
Çok İyi Biliyorum	3(1,1)	2(0,7)	2(1,7)	1(1,6)	1(4,8)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

“Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkânsızdır” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda 20-29 yaş arasındaki eczacılar %61.2 ile “katılmıyorum”, 30-39 yaş arası eczacılar %62.4 ile “katılmıyorum”, 40-49 yaş arası eczacılar %54.2 ile “katılmıyorum”, 50-59 yaş arası eczacılar %49.2 ile “katılmıyorum” ve 60 yaş ve üstü eczacılar %57.1 ile “katılmıyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi..

“İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda 20-29 yaş arasındaki eczacılar %54.4 ile “katılıyorum”, 30-39 yaş arasındaki eczacılar %54.7 ile “katılıyorum”, 40-49 yaş arasındaki eczacılar %52.5 ile “katılıyorum”, 50-59 yaş arasındaki eczacılar %54.1 ile “katılıyorum” ve 60 yaş ve üzeri eczacılar ise %57.1 ile “katılıyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

“Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda 20-29 yaş arasındaki eczacılar %33.1 ile “katılmıyorum”, 30-39 yaş arasındaki eczacılar %28.8 ile “katılmıyorum”, 40-49 yaş arasındaki eczacılar %34.7 ile “katılmıyorum”, 50-59 yaş arasındaki eczacılar %39.3 ile “katılıyorum” ve 60 yaş ve üzeri eczacılar ise %33.3 ile “katılıyorum”ve “katılmıyorum” cevabı aynı oranda verildi.

“İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılarda 20-29 yaş arasındaki eczacılar %60.8 ile “kesinlikle katılıyorum”, 30-39 yaş arasındaki eczacılar %69 ile “kesinlikle katılıyorum”, 40-49 yaş arasındaki eczacılar %44.1 ile “kesinlikle katılıyorum”, 50-59 yaş arasındaki eczacılar %57.4 ile “kesinlikle katılıyorum” ve 60 yaş ve üzeri eczacılar ise %57.1 ile “kesinlikle katılıyorum” cevabını en yüksek oranlarda verildi.

“Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar” görüşü ile yaş arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 22: Yaş ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi

YAŞ	20-29 n(%)	30-39 n(%)	40-49 n(%)	50-59 n(%)	60+ n(%)	P
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.						
Kesinlikle Katılmıyorum	41(15,6)	41(15)	27(22,9)	8(13,1)	3(14,3)	0,05
Katılmıyorum	161(61,2)	171(62,4)	64(54,2)	30(49,2)	12(57,1)	
Kararsızım	47(17,9)	41(15)	19(16,1)	15(24,6)	2(9,5)	
Katılıyorum	13(4,9)	17(6,2)	6(5,1)	7(11,5)	2(9,5)	
Kesinlikle Katılıyorum	1(0,4)	4(1,5)	2(1,7)	1(1,6)	2(9,5)	
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.						
Kesinlikle Katılmıyorum	9(3,4)	10(3,6)	13(11)	5(8,2)	1(4,8)	0,001
Katılmıyorum	16(6,1)	18(6,6)	14(11,9)	7(11,5)	1(4,8)	
Kararsızım	13(4,9)	30(10,9)	13(11)	3(4,9)	-	
Katılıyorum	143(54,4)	150(54,7)	62(52,5)	33(54,1)	12(57,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	82(31,2)	66(24,1)	16(13,6)	13(21,3)	7(33,3)	
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.						
Kesinlikle Katılmıyorum	98(37,3)	90(32,8)	37(31,4)	17(27,9)	6(28,6)	0,38
Katılmıyorum	97(36,9)	111(40,5)	50(42,4)	27(44,3)	4(19)	
Kararsızım	35(13,3)	40(14,6)	12(10,2)	7(11,5)	5(23,8)	
Katılıyorum	29(11)	24(8,8)	14(11,9)	7(11,5)	4(19)	
Kesinlikle Katılıyorum	4(1,5)	9(3,3)	5(4,2)	3(4,9)	2(9,5)	

Tablo 22: Yaş ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım.						
Kesinlikle Katılmıyorum	28(10,6)	26(9,5)	18(15,3)	9(14,8)	4(19)	0,37
Katılmıyorum	63(24)	60(21,9)	27(22,9)	15(24,6)	7(33,3)	
Kararsızım	51(19,4)	63(23)	26(22)	5(8,2)	2(9,5)	
Katılıyorum	82(31,2)	82(29,9)	31(26,3)	25(41)	4(19)	
Kesinlikle Katılıyorum	39(14,8)	43(15,7)	16(13,6)	7(11,5)	4(19)	
Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.						
Kesinlikle Katılmıyorum	142(54)	153(55,8)	63(53,4)	33(54,1)	11(52,4)	0,47
Katılmıyorum	88(33,5)	94(34,3)	46(39)	25(41)	8(38,1)	
Kararsızım	24(9,1)	19(6,9)	4(3,4)	2(3,3)	1(4,8)	
Katılıyorum	7(2,7)	2(0,7)	4(3,4)	-	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	2(0,8)	6(2,2)	1(0,8)	1(1,6)	-	
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	54(20,5)	68(24,8)	26(22)	14(23)	4(19)	0,04
Katılmıyorum	87(33,1)	79(28,8)	41(34,7)	13(21,3)	7(33,3)	
Kararsızım	55(20,9)	46(16,8)	11(9,3)	6(9,8)	2(9,5)	
Katılıyorum	49(18,6)	64(23,4)	36(30,5)	24(39,3)	7(33,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	18(6,8)	17(6,2)	4(3,4)	4(6,6)	1(4,8)	
İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	8(3)	7(2,6)	9(7,6)	5(8,2)	2(9,5)	0,005
Katılmıyorum	7(2,7)	8(2,9)	7(5,9)	1(1,6)	2(9,5)	
Kararsızım	8(3)	8(2,9)	7(5,9)	1(1,6)	1(4,8)	
Katılıyorum	80(30,4)	62(22,6)	43(36,4)	19(31,1)	4(19)	
Kesinlikle Katılıyorum	160(60,8)	189(69)	52(44,1)	35(57,4)	12(57,1)	

Tablo 22: Yaş ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.						
Kesinlikle Katılmıyorum	142(54)	141(51,5)	56(47,5)	26(42,6)	10(47,6)	0,23
Katılmıyorum	70(26,6)	76(27,7)	36(30,5)	24(39,3)	9(42,9)	
Kararsızım	28(10,6)	22(8)	6(5,1)	2(3,3)	1(4,8)	
Katılıyorum	13(4,9)	17(6,2)	13(11)	5(8,2)	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	10(3,8)	18(6,6)	7(5,9)	4(6,6)	-	
Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşümü ile ilgili bilgilendirilmelidir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	5(1,9)	7(2,6)	6(5,1)	3(4,9)	2(9,5)	0,06
Katılmıyorum	6(2,3)	11(4)	10(8,5)	3(4,9)	2(9,5)	
Kararsızım	17(6,5)	21(7,7)	7(5,9)	3(4,9)	-	
Katılıyorum	78(29,7)	89(32,5)	45(38,1)	24(39,3)	6(28,6)	
Kesinlikle Katılıyorum	157(59,7)	146(53,3)	50(42,4)	28(45,9)	11(52,4)	
Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.						
Kesinlikle Katılmıyorum	96(36,5)	98(35,8)	42(35,6)	16(26,2)	7(33,3)	0,31
Katılmıyorum	94(35,7)	88(32,1)	39(33,1)	20(32,8)	9(42,9)	
Kararsızım	59(22,4)	60(21,9)	24(20,3)	14(23)	3(14,3)	
Katılıyorum	11(4,2)	19(6,9)	9(7,6)	10(16,4)	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	3(1,1)	9(3,3)	4(3,4)	1(1,6)	1(4,8)	
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.						
Kesinlikle Katılmıyorum	23(8,7)	33(12)	22(18,6)	11(18)	3(14,3)	0,09
Katılmıyorum	42(16)	42(15,3)	24(20,3)	9(14,8)	5(23,8)	
Kararsızım	65(24,7)	47(17,2)	19(16,1)	9(14,8)	3(14,3)	
Katılıyorum	69(26,2)	76(27,7)	32(27,1)	22(36,1)	4(19)	
Kesinlikle Katılıyorum	64(24,3)	76(27,7)	21(17,8)	10(16,4)	6(28,6)	

Tablo 22: Yaş ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür.						0,18
Kesinlikle Katılmıyorum	20(7,6)	26(9,5)	12(10,2)	7(11,5)	2(9,5)	
Katılmıyorum	34(12,9)	29(10,6)	22(18,6)	9(14,8)	4(19)	
Kararsızım	44(16,7)	33(12)	20(16,9)	5(8,2)	-	
Katılıyorum	92(35)	96(35)	38(32,2)	28(45,9)	8(38,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	73(27,8)	90(32,8)	26(22)	12(19,7)	7(33,3)	
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.						0,12
Kesinlikle Katılmıyorum	20(7,6)	23(8,4)	11(9,3)	4(6,6)	3(14,3)	
Katılmıyorum	29(11)	27(9,9)	24(20,3)	8(13,1)	3(14,3)	
Kararsızım	57(21,7)	36(13,1)	13(11)	8(13,1)	1(4,8)	
Katılıyorum	88(33,5)	109(39,8)	40(33,9)	23(37,7)	7(33,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	69(26,2)	79(28,8)	30(25,4)	18(29,5)	7(33,3)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

“Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkânsızdır” görüşünde yaşın etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

“Yaş faktörü ile ilacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0.05$). “İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarıma görüşü” için oluşturulan, beş gruptan “kesinlikle katılmıyorum” ve “kesinlikle katılıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kesinlikle katılıyorum” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere göre daha gençtir.

“Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz” görüşünde yaşın etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Yaş faktörü ile “eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). “Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım” görüşü için oluşturulan,

beş gruptan “kesinlikle katılmıyorum” ile “kararsızım” ve “kesinlikle katılmıyorum” ile “kesinlikle katılıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kararsızım” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir ve “kesinlikle katılıyorum” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

“Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar” görüşünde yaşın etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Yaş faktörü ile “sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). “Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşü için oluşturulan, beş gruptan “katılıyorum” ile “kararsızım” ve “katılıyorum” ile “katılmıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Katılmıyorum” diyenlerin yaş ortalaması “katılıyorum” diyenlere oranla daha gençtir. “Kararsızım” diyenlerin yaş ortalaması “katılıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

Yaş faktörü ile “ilaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). “İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüşü için oluşturulan, beş gruptan “kesinlikle katılmıyorum” ile “katılıyorum” ve “kesinlikle katılmıyorum” ile “kesinlikle katılıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Katılıyorum” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir ve “kesinlikle katılıyorum” diyenlerin yaş ortalamaları “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

Yaş faktörü ile “eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). Eczacıların “ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşü için oluşturulan, beş gruptan “katılmıyorum”ve “kararsızım” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kararsızım” diyenlerin yaş ortalamaları “katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

Yaş faktörü ile “hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$).

“Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşü için oluşturulan, beş gruptan “kesinlikle katılmıyorum” ile “kararsızım” ve “kesinlikle katılmıyorum” ile “kesinlikle katılıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.” Kararsızım” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir ve “kesinlikle katılıyorum” diyenlerin yaş ortalaması “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

Yaş faktörü ile “ilaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” görüşünün durumu ortalamaları arasındaki farklılık anlamlıdır ($p<0,05$). “İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” görüşü için oluşturulan, beş gruptan “kesinlikle katılmıyorum” ile “kararsızım” ve “kesinlikle katılmıyorum” ile “kesinlikle katılıyorum” ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. “Kararsızım” diyenlerin yaş ortalamaları “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir ve “kesinlikle katılıyorum” diyenlerin yaş ortalamaları “kesinlikle katılmıyorum” diyenlere oranla daha gençtir.

“İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar” görüşünde yaşın etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 23: Yaş Faktörünün Katılımcıların Görüşlerine Etkisi

n=73 7	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
YAŞ	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma	Ort±Std.Sapma	P
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.						
	35,6±10,9	34,7±9,6	35,5±10,2	36,8±10,5	40,9±13,7	0,24
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.						
	39,3±14,1	36,6±10,3	35,3±6,8	35,3±9	33,6±10	0,02
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.						
	34,3±10,2	35,4±9,5	35,2±10,2	35,8±10,9	39,8±11,1	0,14
Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım.						
	38,3±12,9	35,5±10,4	33,8±8	35,2±9,8	34,1±9,7	0,02
Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.						
	35,1±10,1	35,9±10,2	32,5±8,6	34,4±10,6	35±9,5	0,25

Tablo 23: Yaş Faktörünün Katılımcıların Görüşlerine Etkisi(devam)

Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.						
	35,5±10,7	34,5±9,7	32,3±8,1	37,8±10,6	34,2±9,9	<0,001
İlaçatıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.						
	41,2±16,3	37,8±11,1	35,6±9,2	35,3±10,2	34,6±9,3	0,006
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.						
	34,6±9,9	36,5±10,9	32,1±7,9	37,1±9,5	36,1±8,5	0,01
Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.						
	41,1±16,7	39,7±10,9	33,4±8,5	35,9±10,1	34,3±9,4	<0,0001
Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.						
	34,5±10,1	35,1±10,2	35,1±9,8	38,2±9,9	36,4±9,3	0,24
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.						
	38,3±12,3	35,7±10,4	33,5±9,4	35,6±9,9	34,1±8,8	0,004
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.						
	36,8±12,4	36,2±10,5	33,3±8,3	35,8±10,4	34,4±9,2	0,07

**İki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test istatistiği kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalamaları karşılaştırmak için de ANOVA test istatistiği kullanılmıştır. ANOVA ile farklılık tespiti halinde, Post Hoc test olarak Tukey kullanılmıştır

Farmakovijilans bilgi düzeyi cinsiyete göre değişmemektedir ($p>0.05$). (bkz tablo 24). Kozmetovijilansa verilen cevapların cinsiyetle ilişkili olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Erkek eczacılarda en çok verilen cevap (%28.4) “kısmen biliyorum” iken kadınlarda (%29.8) “çok az biliyorum” olmuştur. Fitovijilansa verilen cevapların cinsiyet ile ilişkili olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Erkek eczacılarda en çok verilen cevap (%29.2) “çok az biliyorum” iken kadın eczacılarda “kısmen biliyorum” (%29.8) olmuştur. Ekofarmakovijilansa verilen cevapların cinsiyetle ilişkili olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Erkek ve kadıneczacılar da en çok verilen cevap “hiç bilmiyorumdur” ancak erkeklerin cevabı (%50.6) kadınlara (%41.9) oranla daha yüksektir. Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilansa verilen cevapların cinsiyetle ilişkili olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Erkek eczacılarda en çok verilen cevap (%33.7) “çok az biliyorum” iken kadın eczacılar (%30.2) ile “kısmen biliyorum” olmuştur. İyi farmakovijilans uygulamaları bilgi düzeyi cinsiyete göre değişmemektedir ($p>0.05$). Tıbbi cihaz uyarı sistemine verilen cevapların cinsiyetle ilişkili olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Erkek ve kadın eczacılarda en çok verilen cevap “hiç bilmiyorumdur” ancak erkeklerin cevabı (%51.7) kadınlara (%47.5) oranla daha yüksektir.

Tablo 24: Cinsiyet ile Katılımcıların Bilgi Düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Cinsiyet	Erkek n(%)	Kadın n(%)	P
Farmakovijilans			
Hiç Bilmiyorum	18(3,8)	8(3)	0,18
Çok Az Biliyorum	109(23,1)	54(20,4)	
Kısmen Biliyorum	158(33,5)	76(28,7)	
Biliyorum	161(34,1)	103(38,9)	
Çok İyi Biliyorum	26(5,5)	24(9,1)	
Kozmetovijilans			
Hiç Bilmiyorum	130(27,5)	52(19,6)	0,052
Çok Az Biliyorum	128(27,1)	79(29,8)	
Kısmen Biliyorum	134(28,4)	84(31,7)	
Biliyorum	72(15,3)	39(14,7)	
Çok İyi Biliyorum	8(1,7)	11(4,2)	
Fitovijilans			
Hiç Bilmiyorum	137(29)	60(22,6)	0,03
Çok Az Biliyorum	138(29,2)	75(28,3)	
Kısmen Biliyorum	130(27,5)	79(29,8)	
Biliyorum	60(12,7)	38(14,3)	
Çok İyi Biliyorum	7(1,5)	13(4,9)	
Eko-farmakovijilans			
Hiç Bilmiyorum	239(50,6)	111(41,9)	0,04
Çok Az Biliyorum	132(28)	72(27,2)	
Kısmen Biliyorum	72(15,3)	60(22,6)	
Biliyorum	26(5,5)	18(6,8)	
Çok İyi Biliyorum	3(0,6)	4(1,5)	

Tablo 24: Cinsiyet ile Katılımcıların Bilgi Düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans			
Hiç Bilmiyorum	121(25,6)	56(21,1)	0,02
Çok Az Biliyorum	159(33,7)	72(27,2)	
Kısmen Biliyorum	132(28)	82(30,9)	
Biliyorum	49(10,4)	43(16,2)	
Çok İyi Biliyorum	11(2,3)	12(4,5)	
İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GPP)			
Hiç Bilmiyorum	120(25,4)	65(24,5)	0,83
Çok Az Biliyorum	139(29,4)	69(26)	
Kısmen Biliyorum	115(24,4)	69(26)	
Biliyorum	75(15,9)	48(18,1)	
Çok İyi Biliyorum	23(4,9)	14(5,3)	
Tıbbi Cihaz Uyarı Sistemi			
Hiç Bilmiyorum	244(51,7)	126(47,5)	0,004
Çok Az Biliyorum	132(28)	56(21,1)	
Kısmen Biliyorum	69(14,6)	50(18,9)	
Biliyorum	22(4,7)	29(10,9)	
Çok İyi Biliyorum	5(1,1)	4(1,5)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

“Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkânsızdır” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p>0.05$).

“İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p>0.05$).

Cinsiyet ile “bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz” görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur

($p < 0,05$). Kadınların %31.4'ü “kesinlikle katılmıyorum”, %41.7'si “katılmıyorum” , %15.3'ü “kararsızım”, %9.1'i “katılıyorum” ve %2.5'i “kesinlikle katılmıyorum” cevabını vermiştir. Erkeklerde %37.7'si “kesinlikle katılmıyorum”, %34.7'si “katılmıyorum”, %10.2'si “kararsızım”, %13.2'si “katılıyorum” ve %4.2'si “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Erkek ve kadınlarda “kesinlikle katılmıyorum” cevabı sırasıyla %37.7 ve %31.4 ile birbirine yakın çıkmıştır, bu cevap beklenildiği üzere anlamlıdır.

“Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimi yapardım” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p > 0,05$).

Cinsiyet ile “advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar” görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p < 0,05$). Kadınların %53.6'sı “kesinlikle katılmıyorum”, %38.6'sı “katılmıyorum”, %6.1'i “kararsızım”, %1.1 'i “katılıyorum” ve %0.6'sı “kesinlikle katılmıyorum” cevabı vermiştir. Erkeklerin %56.2'si “kesinlikle katılmıyorum”, %29.8'i “katılmıyorum”, %7.9'u “kararsızım”, %3.4'ü “katılıyorum” ve %2.6'sı “kesinlikle katılıyorum” cevabı vermiştir. Erkek ve kadınlarda “kesinlikle katılmıyorum” cevabı sırasıyla %56.2 ve %53.6 ile birbirine oldukça yakın çıkmıştır ve en yüksek yüzdeye sahip cevaptır.

“Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p > 0,05$).

Cinsiyet ile “ilaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p < 0,05$). Kadınların %2.5'i “kesinlikle katılmıyorum”, %3.2'si “katılmıyorum”, %3.2'si “kararsızım”, %28.2'si “katılıyorum” ve %62.9'u “kesinlikle katılıyorum” cevabı vermiştir. Erkeklerin %7.2'si “kesinlikle katılmıyorum”, %3.8'i “katılmıyorum”, %3.8'i “kararsızım”, %28.3'ü “katılıyorum” ve %57'si “kesinlikle katılıyorum” cevabı vermiştir. Erkek ve kadınlarda “kesinlikle katılıyorum” cevabı sırasıyla %57 ve %62.9 ile birbirine oldukça yakın çıkmıştır ve en yüksek yüzdeye sahip cevaptır.

“Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p > 0,05$).

Cinsiyet ile “hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Kadınların %2.1’i “kesinlikle katılmıyorum”, %3.6’sı “katılmıyorum”, %4.7’si “kararsızım”, %33.5’i “katılıyorum” ve %56.1’i “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Erkeklerin %4.9’u “kesinlikle katılmıyorum”, %5.7’si “katılmıyorum”, %9.8’i “kararsızım”, %31.7’si “katılıyorum” ve %47.9’u “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Kadın ve erkeklerde “kesinlikle katılıyorum” cevabı sırasıyla %56.1 ve %47.9 ile birbirine yakındır ve en yüksek yüzdeye sahip cevaptır.

Cinsiyet ile “piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum” görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Kadınların %36’sı “kesinlikle katılmıyorum”, %35.6’sı “katılmıyorum”, %21.8’i “kararsızım”, %5.7’si “katılıyorum” ve %0.8’i “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Erkeklerin %33.6’sı “kesinlikle katılmıyorum”, %30.9’u “katılmıyorum”, %21.5’i “kararsızım”, %8.7’si “katılıyorum” ve %5.3’ü “kesinlikle katılıyorum” cevabını vermiştir. Erkek ve kadınlarda “kesinlikle katılmıyorum” cevabı sırasıyla %33.6 ve %36 ile birbirine oldukça yakındır ve en yüksek yüzdeye sahip cevaptır.

“İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p>0.05$).

“İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p>0.05$).

“İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar” görüşünde cinsiyetin etkisi yoktur ($p>0.05$).

Tablo 25: Cinsiyet ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Cinsiyet	Kadın n(%)	Erkek n(%)	P
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	68(14,4)	52(19,6)	0,08
Katılmıyorum	280(59,3)	158(59,6)	
Kararsızım	91(19,3)	33(12,5)	
Katılıyorum	28(5,9)	17(6,4)	
Kesinlikle Katılıyorum	5(1,1)	5(1,9)	
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	19(4)	19(7,2)	0,13
Katılmıyorum	38(8,1)	18(6,8)	
Kararsızım	36(7,6)	23(8,7)	
Katılıyorum	269(57)	131(49,4)	
Kesinlikle Katılıyorum	110(23,3)	74(27,9)	
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	148(31,4)	100(37,7)	0,02
Katılmıyorum	197(41,7)	92(34,7)	
Kararsızım	72(15,3)	27(10,2)	
Katılıyorum	43(9,1)	35(13,2)	
Kesinlikle Katılıyorum	12(2,5)	11(4,2)	
Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	51(10,8)	34(12,8)	0,76
Katılmıyorum	115(24,4)	57(21,5)	
Kararsızım	91(19,3)	56(21,1)	
Katılıyorum	147(31,1)	77(29,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	68(14,4)	41(15,5)	

Tablo 25: Cinsiyet ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.			
Kesinlikle Katılmıyorum	253(53,6)	149(56,2)	0,006
Katılmıyorum	182(38,6)	79(29,8)	
Kararsızım	29(6,1)	21(7,9)	
Katılıyorum	5(1,1)	9(3,4)	
Kesinlikle Katılıyorum	3(0,6)	7(2,6)	
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.			
KesinlikleKatılmıyorum	107(22,7)	59(22,3)	0,07
Katılmıyorum	154(32,6)	73(27,5)	
Kararsızım	83(17,6)	37(14)	
Katılıyorum	106(22,5)	74(27,9)	
KesinlikleKatılıyorum	22(4,7)	22(8,3)	
İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.			
Kesinlikle Katılmıyorum	12(2,5)	19(7,2)	0,04
Katılmıyorum	15(3,2)	10(3,8)	
Kararsızım	15(3,2)	10(3,8)	
Katılıyorum	133(28,2)	75(28,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	297(62,9)	151(57)	
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.			
KesinlikleKatılmıyorum	237(50,2)	138(52,1)	0,62
Katılmıyorum	142(30,1)	73(27,5)	
Kararsızım	40(8,5)	19(7,2)	
Katılıyorum	32(6,8)	17(6,4)	
KesinlikleKatılıyorum	21(4,4)	18(6,8)	

Tablo 25: Cinsiyet ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	10(2,1)	13(4,9)	0,004
Katılmıyorsunuz	17(3,6)	15(5,7)	
Kararsızım	22(4,7)	26(9,8)	
Katılıyorum	158(33,5)	84(31,7)	
Kesinlikle Katılıyorum	265(56,1)	127(47,9)	
Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	170(36)	89(33,6)	0,002
Katılmıyorsunuz	168(35,6)	82(30,9)	
Kararsızım	103(21,8)	57(21,5)	
Katılıyorum	27(5,7)	23(8,7)	
Kesinlikle Katılıyorum	4(0,8)	14(5,3)	
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	54(11,4)	38(14,3)	0,72
Katılmıyorsunuz	81(17,2)	41(15,5)	
Kararsızım	94(19,9)	49(18,5)	
Katılıyorum	133(28,2)	70(26,4)	
Kesinlikle Katılıyorum	110(23,3)	67(25,3)	
İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür.			
Kesinlikle Katılmıyorsunuz	36(7,6)	31(11,7)	0,33
Katılmıyorsunuz	63(13,3)	35(13,2)	
Kararsızım	64(13,6)	38(14,3)	
Katılıyorum	177(37,5)	85(32,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	132(28)	76(28,7)	

Tablo 25: Cinsiyet ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.			
Kesinlikle Katılmıyorum	33(7)	28(10,6)	0,19
Katılmıyorum	53(11,2)	38(14,3)	
Kararsızım	79(16,7)	36(13,6)	
Katılıyorum	179(37,9)	88(33,2)	
Kesinlikle Katılıyorum	128(27,1)	75(28,3)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Öğrenim düzeyi ile farmakovijilans bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olan eczacılar %33.8 ile “kısmen” biliyorum, yüksek lisans mezunu olanlar %45.6 ile “biliyorum” ve doktora mezunu olanlar ise %47.6 ile “biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Öğrenim düzeyi ile “kozmetovijilans” bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olanlar %28.7 ile “çok az biliyorum”, yüksek lisans mezunu olanlar %32.5 “kısmen biliyorum”, doktora mezunu olanlar ise %47.6 ile “kısmen biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Öğrenim düzeyi ile fitovijilans bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olanlar %31.6 ile “çok az biliyorum”, yüksek lisans mezunu olanlar %28.4 ile “kısmen biliyorum”, doktora mezunu olanlar ise %47.6 ile “kısmen biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Öğrenim düzeyi ile ekofarmakovijilans bilgi düzeyi durumları arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Öğrenim düzeyi ile biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olanlar %32.2 ile “çok az biliyorum”, yüksek lisans mezunu olanlar %29 ile “kısmen biliyorum”, doktora mezunu olanlar ise %38.1 ile “çok az biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Öğrenim düzeyi ile farmakovijilans uygulamaları bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olanlar %30.3 ile “çok az biliyorum”, yüksek lisans mezunu olanlar %26.6 ile “kısmen biliyorum”, doktora mezunu olanlar ise %38.1 ile “kısmen biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Öğrenim düzeyi ile tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0.05$). Lisans mezunu olanlar %53.9 ile “hiç bilmiyorum”, yüksek lisans mezunu olanlar %40.2 ile “hiç bilmiyorum” ve doktora mezunu olanlar %33.3 ile “hiç bilmiyorum” ve “kısmen biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.



Tablo 26: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi

<u>Öğrenim Durumu</u>	Lisans n(%)	Yüksek Lisans n(%)	Doktora n(%)	P
Farmakovijilans				0,007
Hiç Bilmiyorum	21(3,8)	4(2,4)	1(4,8)	
Çok Az Biliyorum	133(24,3)	29(17,2)	1(4,8)	
Kısmen Biliyorum	185(33,8)	42(24,9)	7(33,3)	
Biliyorum	177(32,4)	77(45,6)	10(47,6)	
Çok İyi Biliyorum	31(5,7)	17(10,1)	2(9,5)	
Kozmetovijilans				<0,000 1
Hiç Bilmiyorum	153(28)	27(16)	2(9,5)	
Çok Az Biliyorum	157(28,7)	45(26,6)	5(23,8)	
Kısmen Biliyorum	153(28)	55(32,5)	10(47,6)	
Biliyorum	76(13,9)	31(18,3)	4(19)	
Çok İyi Biliyorum	8(1,5)	11(6,5)	-	
Fitovijilans				<0,000 1
Hiç Bilmiyorum	158(28,9)	37(21,9)	2(9,5)	
Çok Az Biliyorum	173(31,6)	38(22,5)	2(9,5)	
Kısmen Biliyorum	151(27,6)	48(28,4)	10(47,6)	
Biliyorum	59(10,8)	33(19,5)	6(28,6)	
Çok İyi Biliyorum	6(1,1)	13(7,7)	1(4,8)	
Eko-farmakovijilans				0,07
Hiç Bilmiyorum	269(49,2)	71(42)	10(47,6)	
Çok Az Biliyorum	151(27,6)	48(28,4)	5(23,8)	
Kısmen Biliyorum	97(17,7)	29(17,2)	6(28,6)	
Biliyorum	27(4,9)	17(10,1)	-	
Çok İyi Biliyorum	3(0,5)	4(2,4)	-	

Tablo 26: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans				
Hiç Bilmiyorum	144(26,3)	30(17,8)	3(14,3)	0,007
Çok Az Biliyorum	176(32,2)	47(27,8)	8(38,1)	
Kısmen Biliyorum	158(28,9)	49(29)	7(33,3)	
Biliyorum	56(10,2)	33(19,5)	3(14,3)	
Çok İyi Biliyorum	13(2,4)	10(5,9)	-	
İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)				
Hiç Bilmiyorum	152(27,8)	28(16,6)	5(23,8)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	166(30,3)	38(22,5)	4(19)	
Kısmen Biliyorum	131(23,9)	45(26,6)	8(38,1)	
Biliyorum	82(15)	40(23,7)	1(4,8)	
Çok İyi Biliyorum	16(2,9)	18(10,7)	3(14,3)	
Tıbbi cihaz uyarı sistemi				
Hiç Bilmiyorum	295(53,9)	68(40,2)	7(33,3)	0,03
Çok Az Biliyorum	131(23,9)	52(30,8)	5(23,8)	
Kısmen Biliyorum	81(14,8)	31(18,3)	7(33,3)	
Biliyorum	35(6,4)	14(8,3)	2(9,5)	
Çok İyi Biliyorum	5(0,9)	4(2,4)	-	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Öğrenim durumu ile katılımcı görüşleri durumu arasında anlamlı ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$) (bkz. Tablo 27).

Tablo 26: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Öğrenim Durumu	Lisans n(%)	Yüksek Lisans n(%)	Doktora n(%)	P
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.				
Kesinlikle Katılmıyorum	85(15,5)	32(18,9)	3(14,3)	0,28
Katılmıyorum	323(59)	98(58)	17(81)	
Kararsızım	96(17,6)	28(16,6)	-	
Katılıyorum	37(6,8)	7(4,1)	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	6(1,1)	4(2,4)	-	
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.				
Kesinlikle Katılmıyorum	32(5,9)	5(3)	1(4,8)	0,68
Katılmıyorum	39(7,1)	14(8,3)	3(14,3)	
Kararsızım	47(8,6)	10(5,9)	2(9,5)	
Katılıyorum	291(53,2)	98(58)	11(52,4)	
Kesinlikle Katılıyorum	138(25,2)	42(24,9)	4(19)	
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.				
Kesinlikle Katılmıyorum	170(31,1)	69(40,8)	9(42,9)	0,28
Katılmıyorum	218(39,9)	62(36,7)	9(42,9)	
Kararsızım	79(14,4)	19(11,2)	4(4,8)	
Katılıyorum	64(11,7)	13(7,7)	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	16(2,9)	6(3,6)	1(4,8)	
Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimi yapardım.				
Kesinlikle Katılmıyorum	59(10,8)	24(14,2)	2(9,5)	0,49
Katılmıyorum	123(22,5)	44(26)	5(23,8)	
Kararsızım	106(19,4)	37(21,9)	4(19)	
Katılıyorum	180(32,9)	38(22,5)	6(28,6)	
Kesinlikle Katılıyorum	79(14,4)	26(15,4)	4(19)	

Tablo 27: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.				
Kesinlikle Katılmıyorum	292(53,4)	101(59,8)	9(42,9)	0,13
Katılmıyorum	202(36,9)	47(27,8)	12(57,1)	
Kararsızım	34(6,2)	16(9,5)	-	
Katılıyorum	12(2,2)	2(1,2)	-	
Kesinlikle Katılıyorum	7(1,3)	3(1,8)	-	
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.				
Kesinlikle Katılmıyorum	120(21,9)	44(26)	2(9,5)	0,31
Katılmıyorum	167(30,5)	50(29,6)	10(47,6)	
Kararsızım	84(15,4)	32(18,9)	4(19)	
Katılıyorum	139(25,4)	36(21,3)	5(23,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	37(6,8)	7(4,1)	-	
İlaçatıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.				
Kesinlikle Katılmıyorum	25(4,6)	4(2,4)	2(9,5)	0,73
Katılmıyorum	17(3,1)	7(4,1)	1(4,8)	
Kararsızım	18(3,3)	6(3,6)	1(4,8)	
Katılıyorum	156(28,5)	49(29)	3(14,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	331(60,5)	103(60,9)	14(66,7)	
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.				
Kesinlikle Katılmıyorum	274(50,1)	88(52,1)	13(61,9)	0,66
Katılmıyorum	167(30,5)	42(24,9)	6(28,6)	
Kararsızım	43(7,9)	15(8,9)	1(4,8)	
Katılıyorum	37(6,8)	11(6,5)	1(4,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	26(4,8)	13(7,7)	-	

Tablo 27: Öğrenim Durumu ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.				
Kesinlikle Katılmıyorum	18(3,3)	4(2,4)	1(4,8)	0,31
Katılmıyorum	25(4,6)	6(3,6)	1(4,8)	
Kararsızım	35(6,4)	9(5,3)	4(19)	
Katılıyorum	185(33,8)	54(32)	3(14,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	284(51,9)	96(56,8)	12(57,1)	
Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.				
Kesinlikle Katılmıyorum	182(33,3)	65(38,5)	12(57,1)	0,17
Katılmıyorum	188(34,4)	57(33,7)	5(23,8)	
Kararsızım	124(22,7)	32(18,9)	4(19)	
Katılıyorum	42(7,7)	8(4,7)	-	
Kesinlikle Katılıyorum	11(2)	7(4,1)	-	
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.				
Kesinlikle Katılmıyorum	72(13,2)	19(11,2)	1(4,8)	0,14
Katılmıyorum	91(16,6)	29(17,2)	2(9,5)	
Kararsızım	111(20,3)	30(17,8)	2(9,5)	
Katılıyorum	155(28,3)	42(24,9)	6(28,6)	
Kesinlikle Katılıyorum	118(21,6)	49(29)	10(47,6)	
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.				
Kesinlikle Katılmıyorum	51(9,3)	15(8,9)	1(4,8)	0,31
Katılmıyorum	75(13,7)	21(12,4)	2(9,5)	
Kararsızım	80(14,6)	20(11,8)	2(9,5)	
Katılıyorum	202(36,9)	53(21,4)	7(33,3)	
Kesinlikle Katılıyorum	139(25,4)	60(35,5)	9(42,9)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile farmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılardan hizmet süresi 1-5 yıl arası olanlar %48.7 ile “biliyorum”, 6-10 yıl arası olanlar %40.7 ile “biliyorum”, 11-15 yıl arası olanlar %36 ile “biliyorum” 16-20 yıl arası olanlar %32.5 ile “çok az biliyorum” ve “kısmen biliyorum”, 21 yıldan fazla olanlar ise %36.9 ile “kısmen biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile kozmetovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılardan hizmet süresi 1-5 yıl arası olanlar %40.3 ile “kısmen biliyorum”, 6-10 yıl arası olanlar %28.1 ile “kısmen biliyorum”, 11-15 yıl arası olanlar %29.3 ile “kısmen biliyorum” 16-20 yıl arası olanlar %32.5 ile “hiç bilmiyorum”, 21 yıldan fazla olanlar ise %31.1 ile “çok az biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile fitovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile ekofarmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılardan hizmet süresi 1-5 yıl arası olanlar %37.8 ile “kısmen biliyorum”, 6-10 yıl arası olanlar %32.7 ile “kısmen biliyorum”, 11-15 yıl arası olanlar %31.8 ile “çok az biliyorum”, 16-20 yıl arası olanlar %33.8 ile “hiç bilmiyorum”, 21 yıldan fazla olanlar ise %43.7 ile “çok az biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda verdi.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile iyi farmakovijilans uygulamaları bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Ankete katılan eczacılardan hizmet süresi 1-5 yıl arası olanlar %34.5 ile “kısmen biliyorum”, 6-10 yıl arası olanlar %25.1 ile “çok az biliyorum”, 11-15 yıl arası olanlar %29.7 ile “çok az biliyorum”, 16-20 yıl arası olanlar %41.6 ile “hiç bilmiyorum”, 21 yıldan fazla olanlar ise %35.9 ile “çok az biliyorum” cevabını en yüksek oranlarda vermiştir.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 27: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi	1-5 Yıl n(%)	6-10 Yıl n(%)	11-15 Yıl n(%)	16-20 Yıl n(%)	21 Yıldan Fazla n(%)	P
Farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	1(0,8)	3(1,5)	10(4,2)	5(6,5)	7(6,8)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	13(10,9)	34(17,1)	58(24,3)	25(32,5)	33(32)	
Kısmen Biliyorum	33(27,7)	64(32,2)	74(31)	25(32,5)	38(36,9)	
Biliyorum	58(48,7)	81(40,7)	86(36)	18(23,4)	21(20,4)	
Çok İyi Biliyorum	14(11,8)	17(8,5)	11(4,6)	4(5,2)	4(3,9)	
Kozmetovijilans						
Hiç Bilmiyorum	16(13,4)	45(22,6)	66(27,6)	25(32,5)	30(29,1)	0,03
Çok Az Biliyorum	30(25,2)	54(27,1)	67(28)	24(31,2)	32(31,1)	
Kısmen Biliyorum	48(40,3)	56(28,1)	70(29,3)	18(23,4)	26(25,2)	
Biliyorum	19(16)	38(19,1)	34(14,2)	7(9,1)	13(12,6)	
Çok İyi Biliyorum	6(5)	6(3)	2(0,8)	3(3,9)	2(1,9)	
Fitovijilans						
Hiç Bilmiyorum	22(18,5)	47(23,6)	66(27,6)	26(33,8)	36(35)	0,07
Çok Az Biliyorum	31(26,1)	56(28,1)	73(30,5)	25(32,5)	28(27,2)	
Kısmen Biliyorum	43(36,1)	53(26,6)	65(27,2)	18(23,4)	30(29,1)	
Biliyorum	19(16)	36(18,1)	31(13)	5(6,5)	7(6,8)	
Çok İyi Biliyorum	4(3,4)	7(3,5)	4(1,7)	3(3,9)	2(1,9)	

Tablo 28: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Bilgi düzeyleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Eko-farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	48(40,3)	84(42,2)	125(52,3)	36(46,8)	57(55,3)	0,08
Çok Az Biliyorum	37(31,1)	67(33,7)	60(25,1)	18(23,4)	22(21,4)	
Kısmen Biliyorum	29(24,4)	34(17,1)	37(15,5)	16(20,8)	16(15,5)	
Biliyorum	5(4,2)	13(6,5)	15(6,3)	4(5,2)	7(6,8)	
Çok İyi Biliyorum	-	1(0,5)	2(0,8)	3(3,9)	1(1)	
Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans						
Hiç Bilmiyorum	18(15,1)	38(19,1)	64(26,8)	26(33,8)	31(30,1)	0,001
Çok Az Biliyorum	34(28,6)	55(27,6)	76(31,8)	21(27,3)	45(43,7)	
Kısmen Biliyorum	45(37,8)	65(32,7)	65(27,2)	23(29,9)	16(15,5)	
Biliyorum	18(15,1)	33(16,6)	29(12,1)	4(5,2)	8(7,8)	
Çok İyi Biliyorum	4(3,4)	8(4)	5(2,1)	3(3,9)	3(2,9)	
İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)						
Hiç Bilmiyorum	11(9,2)	39(19,6)	70(29,3)	32(41,6)	33(32)	<0,0001
Çok Az Biliyorum	27(22,7)	50(25,1)	71(29,7)	23(29,9)	37(35,9)	
Kısmen Biliyorum	41(34,5)	49(24,6)	60(25,1)	13(16,9)	21(20,4)	
Biliyorum	32(26,9)	44(22,1)	33(13,8)	6(7,8)	8(7,8)	
Çok İyi Biliyorum	8(6,7)	17(8,5)	5(2,1)	3(3,9)	4(3,9)	
Tıbbi cihaz uyarı sistemi						
Hiç Bilmiyorum	51(42,9)	89(44,7)	129(54)	43(55,8)	58(56,3)	0,23
Çok Az Biliyorum	32(26,9)	52(26,1)	61(25,5)	15(19,5)	28(27,2)	
Kısmen Biliyorum	26(21,8)	37(18,6)	34(14,2)	11(14,3)	11(10,7)	
Biliyorum	10(8,4)	17(8,5)	14(5,9)	6(7,8)	4(3,9)	
Çok İyi Biliyorum	-	4(2)	1(0,4)	2(2,6)	2(1,9)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

“Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkânsızdır” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %48.7 ile “katılıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %56.3 ile “katılıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %54.4 ile “katılıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %46.8 ile “katılıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %62.1 ile “katılıyorum” cevabını en yüksek oranda verdi.

“Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %41.2 ile “katılmıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %39.2 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %40.6 ile “katılmıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %44.2 ile “katılmıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %38.8 ile “katılmıyorum” cevabını en yüksek oranda verdi.

“Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

“Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %31.1 ile “katılmıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %31.1 ile “katılmıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %29.7 ile “katılmıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %36.4 ile “katılmıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %36.9 ile “katılıyorum” cevabını en yüksek oranda verdiler.

“İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %59.7 ile “kesinlikle katılıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %63.3 ile “kesinlikle katılıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %63.3 ile “kesinlikle katılıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %63.3 ile “kesinlikle katılıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %63.3 ile “kesinlikle katılıyorum” cevabını en yüksek oranda verdi.

katılıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %66.5 ile “kesinlikle katılıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %50.6 ile “kesinlikle katılıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %51.5 ile “kesinlikle katılıyorum” cevabını en yüksek oranda verdiler.

“Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %61.3 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %50.3 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %52.3 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %39 ile “kesinlikle katılmıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %45.6 ile “kesinlikle katılmıyorum” cevabını en yüksek oranda verdiler.

“Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %61.3 ile “kesinlikle katılıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %55.8 ile “kesinlikle katılıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %53.1 ile “kesinlikle katılıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %41.6 ile “kesinlikle katılıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %47.6 ile “kesinlikle katılıyorum” cevabını en yüksek oranda verdiler.

“Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %44.5 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 6-10 yıl arasında olanlar %34.2 ile “katılmıyorum”, 11-15 yıl arasında olanlar %37.2 ile “kesinlikle katılmıyorum”, 16-20 yıl arasında olanlar %35.1 ile “katılmıyorum” ve 21 yıl üzeri olanlar %38.8 ile “katılmıyorum” cevabını en yüksek oranda verdiler.

“İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini arttırır” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$). “İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$). “İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar” görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 28: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi

Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi	1-5 Yıl n(%)	6-10 Yıl n(%)	11-15 Yıl n(%)	16-20 Yıl n(%)	21 Yıldan Fazla n(%)	P
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.						
Kesinlikle Katılmıyorum	19(16)	36(18,1)	37(15,5)	11(14,3)	17(16,5)	0,93
Katılmıyorum	78(65,5)	114(57,3)	145(60,7)	46(59,7)	55(53,4)	
Kararsızım	15(12,6)	37(18,6)	40(16,7)	13(16,9)	19(18,4)	
Katılıyorum	6(5)	10(5)	14(5,9)	5(6,5)	10(9,7)	
Kesinlikle Katılıyorum	1(0,8)	2(1)	3(1,3)	2(2,6)	2(1,9)	
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.						
Kesinlikle Katılmıyorum	8(6,7)	8(4)	6(2,5)	6(7,8)	10(9,7)	<0,001
Katılmıyorum	11(9,2)	9(4,5)	21(8,8)	6(7,8)	9(8,7)	
Kararsızım	4(3,4)	9(4,5)	33(13,8)	10(13)	3(2,9)	
Katılıyorum	58(48,7)	112(56,3)	130(54,4)	36(46,8)	64(62,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	38(31,9)	61(30,7)	49(20,5)	19(24,7)	17(16,5)	
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.						
Kesinlikle Katılmıyorum	45(37,8)	78(39,2)	74(31)	22(28,6)	29(28,2)	0,046
Katılmıyorum	49(41,2)	69(34,7)	97(40,6)	34(44,2)	40(38,8)	
Kararsızım	12(10,1)	26(13,1)	39(16,3)	5(6,5)	17(16,5)	
Katılıyorum	13(10,9)	21(10,6)	23(9,6)	9(11,7)	12(11,7)	
Kesinlikle Katılıyorum	-	5(2,5)	6(2,5)	7(9,1)	5(4,9)	

Tablo 29: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Eğer daha kolay bir yöntemolsaydı, advers etki bildirimi yapardım.						
Kesinlikle Katılmıyorum	15(12,6)	20(10,1)	25(10,5)	7(9,1)	18(17,5)	0,27
Katılmıyorum	33(27,7)	46(23,1)	48(20,1)	14(18,2)	31(30,1)	
Kararsızım	18(15,1)	47(23,6)	51(21,3)	18(23,4)	13(12,6)	
Katılıyorum	35(29,4)	56(28,1)	80(33,5)	23(29,9)	30(29,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	18(15,1)	30(15,1)	35(14,6)	15(19,5)	11(10,7)	
Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.						
Kesinlikle Katılmıyorum	65(54,6)	111(55,8)	135(56,5)	36(46,8)	55(53,4)	0,29
Katılmıyorum	42(35,2)	63(31,7)	83(34,7)	31(40,3)	42(40,8)	
Kararsızım	8(6,7)	17(8,5)	17(7,1)	4(5,2)	4(3,9)	
Katılıyorum	4(3,4)	3(1,5)	2(0,8)	4(5,2)	1(1)	
Kesinlikle Katılıyorum	-	5(2,5)	2(0,8)	2(2,6)	1(1)	
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	31(26,1)	45(22,6)	52(21,8)	14(18,2)	24(23,4)	0,02
Katılmıyorum	37(31,1)	37(31,1)	71(29,7)	28(36,4)	27(26,2)	
Kararsızım	23(19,3)	23(19,3)	38(15,9)	8(10,4)	9(8,7)	
Katılıyorum	19(16)	19(16)	61(25,5)	25(32,5)	38(36,9)	
Kesinlikle Katılıyorum	9(7,6)	9(7,6)	17(7,1)	2(2,6)	5(4,9)	

Tablo 29: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	8(6,7)	4(2)	4(1,7)	4(5,2)	11(10,7)	0,03
Katılmıyorum	2(1,7)	6(3)	9(3,8)	4(5,2)	4(3,9)	
Kararsızım	3(2,5)	6(3)	8(3,3)	4(5,2)	4(3,9)	
Katılıyorum	35(29,4)	57(28,6)	59(24,7)	26(33,8)	31(30,1)	
Kesinlikle Katılıyorum	71(59,7)	126(63,3)	159(66,5)	39(50,6)	53(51,5)	
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.						
Kesinlikle Katılmıyorum	73(61,3)	100(50,3)	125(52,3)	30(39)	47(45,6)	0,04
Katılmıyorum	26(21,8)	61(30,7)	63(26,4)	25(32,5)	40(38,8)	
Kararsızım	14(11,8)	16(8)	18(7,5)	8(10,4)	3(2,9)	
Katılıyorum	4(3,4)	11(5,5)	20(8,4)	7(9,1)	7(6,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	2(1,7)	11(5,5)	13(5,4)	7(9,1)	6(5,8)	
Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.						
Kesinlikle Katılmıyorum	5(4,2)	3(1,5)	4(1,7)	4(5,2)	7(6,8)	0,048
Katılmıyorum	1(0,8)	8(4)	10(4,2)	7(9,1)	6(5,8)	
Kararsızım	9(7,6)	15(7,5)	16(6,7)	4(5,2)	4(3,9)	
Katılıyorum	31(26,1)	62(31,2)	82(34,3)	30(39)	37(35,9)	
Kesinlikle Katılıyorum	73(61,3)	111(55,8)	127(53,1)	32(41,6)	49(47,6)	

Tablo 29: Eczane Eczacısı Olarak Hizmet Süresi ile Katılımcıların Görüşleri Arası İlişki Değerlendirmesi(devam)

Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.						
Kesinlikle Katılmıyorum	53(44,5)	67(33,7)	89(37,2)	19(24,7)	31(30,1)	0,02
Katılmıyorum	44(37)	68(34,2)	71(29,7)	27(35,1)	40(38,8)	
Kararsızım	15(12,6)	51(25,6)	54(22,6)	19(24,7)	21(20,4)	
Katılıyorum	5(4,2)	7(3,5)	22(9,2)	7(9,1)	9(8,7)	
Kesinlikle Katılıyorum	2(1,7)	6(3)	3(1,3)	5(6,5)	2(1,9)	
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.						
Kesinlikle Katılmıyorum	14(11,8)	21(10,6)	29(12,1)	9(11,7)	19(18,4)	0,22
Katılmıyorum	14(11,8)	35(17,6)	40(16,7)	13(16,9)	20(19,4)	
Kararsızım	31(26,1)	44(22,1)	36(15,1)	17(22,1)	15(14,6)	
Katılıyorum	27(22,7)	52(26,1)	71(29,7)	20(26)	33(32)	
Kesinlikle Katılıyorum	33(27,7)	47(23,6)	63(26,4)	18(23,4)	16(15,5)	
İlaçların advers etkileri tedavi kalitesini düşürür.						
Kesinlikle Katılmıyorum	10(8,4)	21(10,6)	16(6,7)	7(9,1)	13(12,6)	0,6
Katılmıyorum	16(13,4)	25(12,6)	30(12,6)	11(14,3)	16(15,5)	
Kararsızım	23(19,3)	27(13,6)	28(11,7)	12(15,6)	12(11,7)	
Katılıyorum	40(33,6)	67(33,7)	86(36)	28(36,4)	41(39,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	30(25,2)	59(29,6)	79(33,1)	19(24,7)	21(20,4)	
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.						
Kesinlikle Katılmıyorum	11(9,2)	19(9,5)	15(6,3)	6(7,8)	10(9,7)	0,24
Katılmıyorum	13(10,9)	22(11,1)	26(10,9)	15(19,5)	15(14,6)	
Kararsızım	29(24,4)	34(17,1)	30(12,6)	11(14,3)	11(10,7)	
Katılıyorum	35(29,4)	70(35,2)	97(40,6)	25(32,5)	40(38,8)	
Kesinlikle Katılıyorum	31(26,1)	54(27,1)	71(29,7)	20(26)	27(26,2)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Eczanede ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında danışmanlık verme durumu ile eczane eczacısı olarak hizmet süresi, eczane tipi ve eczane konumu arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$).

Hastalara ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları konusunda danışmanlık yapma durumu ile eczane eczacısı olarak hizmet süresi, eczane tipi ve eczane konumu arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$) (bkz. Tablo 30).



Tablo 29: Eczacının danışmanlık rolünün eczacının hizmet süresi,eczane tipi ve eczanenin konumu arasındaki ilişki

	<u>Eczanenizde ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında danışmanlık veriyor musunuz?</u>			
<u>Eczane eczacısı olarak hizmet süresi</u>	Evet n(%)	Hayır n(%)	Kısmen n(%)	P değeri
1-5 yıl	49(16,8)	9(23,7)	61(15)	0,85
6-10 yıl	81(27,7)	9(23,7)	109(26,8)	
11-15 yıl	91(31,2)	10(26,3)	138(33,9)	
16-20 yıl	27(9,2)	5(13,2)	45(11,1)	
21 yıldan fazla	44(15,1)	5(13,2)	54(13,3)	
<u>Eczane Tipi</u>				
Mahalle	76(26)	11(28,9)	118(29)	0,31
Cadde Üstü	64(21,9)	5(13,2)	82(20,1)	
Hastane Karşısı	59(20,2)	13(34,2)	86(21,1)	
Asm/Poliklinik	85(29,1)	7(18,4)	115(28,3)	
AVM	8(2,7)	2(5,3)	6(1,5)	
<u>Eczane Konumu</u>				
Merkez	209(71,6)	25(65,8)	257(63,1)	0,07
Perifer	83(28,4)	13(34,2)	150(36,9)	
	<u>Hastalara ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları konusunda danışmanlık yapıyor musunuz?</u>			
	Evet n(%)	Hayır n(%)	Kısmen n(%)	P değeri
<u>Eczane eczacısı olarak hizmet süresi</u>				
1-5 yıl	44(16)	11(19,3)	64(15,8)	0,74
6-10 yıl	83(30,2)	10(17,5)	106(26,2)	
11-15 yıl	82(29,8)	20(35,1)	137(33,8)	
16-20 yıl	27(9,8)	8(14)	42(10,4)	
21 yıldan fazla	39(14,2)	8(14)	56(13,8)	

Tablo 30: Eczacının danışmanlık rolünün eczacının hizmet süresi,eczane tipi ve eczanenin konumu arasındaki ilişki(devam)

<u>Eczane Tipi</u>				
Mahalle	80(29,1)	21(36,8)	104(25,7)	0,14
Cadde Üstü	58(21,1)	8(14)	85(21)	
Hastane Karşısı	55(20)	11(19,3)	92(22,7)	
Asm/Poliklinik	76(27,6)	13(22,8)	118(29,1)	
AVM	6(2,2)	4(7)	6(1,5)	
<u>Eczane Konumu</u>				
Merkez	194(70,5)	36(63,2)	261(64,4)	0,21
Perifer	81(29,5)	21(36,8)	144(35,6)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Ciddi advers etki bildirimi yapma durumu ile TÜFAM'dan farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). TÜFAM'dan eğitim alan eczacılarda ciddi advers etki bildirimi yapma oranı %15.2'dir.

Ciddi advers etki bildirimi yapma durumu ile eczacı odası/TEB'den farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczacı odasından eğitim alan eczacıların ciddi advers etki bildirimi yapma oranı %13.3'tür.

Ciddi advers etki bildirimi yapma durumu ile ilaç firmasından farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). İlaç firmasından eğitim alan eczacıların ciddi advers etki bildirimi yapma oranı %20'dir.

Ciddi advers etki bildirimi yapma durumu ile üniversitelerden farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Üniversitede eğitim alan eczacıların ciddi advers etki bildirimi yapma oranı %6.7'dir.

Advers etki bildirimi yapma durumu ile TÜFAM'dan farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). TÜFAM'dan eğitim alan eczacılarda advers etki bildirimi yapma oranı %41.3'tür.

Advers etki bildirimi yapma durumu ile eczacı odası/TEB'den farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczacı odasından eğitim alan eczacıların advers etki bildirimi yapma oranı %32.7'dir.

Advers etki bildirimi yapma durumu ile ilaç firmasından farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). İlaç firmasından eğitim alan eczacıların advers etki bildirimi yapma oranı %40'tır.

Advers etki bildirimi yapma durumu ile üniversitelerden farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Üniversitede eğitim alan eczacıların advers etki bildirimi yapma oranı %9.8'dir.

TÜFAM'dan eğitim alma durumu ile ilaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini bilme durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Eczacı odasından eğitim alma durumu ile ilaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini bilme durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczacı odasından eğitim alanların ters siyah üçgenin ne anlama geldiğini bilme oranı %71.4'tür.

İlaç firmasından eğitim alma durumu ile ilaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini bilme durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). İlaç firmasından eğitim alanların ters siyah üçgenin ne anlama geldiğini bilme oranı %74'tür.

Üniversitelerden eğitim alma durumu ile ilaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ambleminin ne anlama geldiğini bilme durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Üniversiteden eğitim alanların ters siyah üçgenin ne anlama geldiğini bilme oranı %57.2'dir.

TÜFAM'dan eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Tüfamdaki eğitim alanların ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma oranı %13'tür.

Eczacı odasından eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

İlaç firmasından eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Üniversitelerden eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Üniversiteden eğitim alanların ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma oranı %1.8'dir.



Tablo 30: Farmakovijilans ile ilgili eğitim alma ile advers etki bildirimi yapma ve ters siyah üçgen amblemi ile ilgili bilgi düzeyi arasındaki ilişki

Farmakovijilans ile ilgili hiç eğitim aldınız mı?												
	TÜFAM			Eczacı Odası/TE			İlaç Firması			Üniversite		
	Yok n(%)	Var n(%)	p	Yok n(%)	Var n(%)	P	Yok n(%)	Var n(%)	P	Yok n(%)	Var n(%)	P
Hiç ciddi advers etki bildirimi yaptınız mı?												
Evet	33(7,2)	7(15,2)	0,05	28(6,8)	13(13,3)	0,04	31(6,8)	10(20)	0,001	15(12,4)	26(6,7)	0,04
Hayır	428(92,8)	39(84,8)		382(93,2)	85(86,7)		428(93,2)	40(80)		106(87,6)	362(93,3)	
Advers etki bildirimi yaptınız mı?												
Evet	95(20,6)	19(41,3)	0,001	83(20,2)	32(32,7)	0,008	95(20,7)	20(40)	0,002	38(31,4)	77(19,8)	0,008
Hayır	366(79,4)	27(58,7)		327(79,8)	66(67,3)		364(79,3)	30(60)		83(68,6)	311(80,2)	
İlaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen  ambleminin ne anlama geldiğini biliyor musunuz?												
Evet	275(59,7)	33(71,7)	0,11	239(58,3)	70(71,4)	0,002	272(59,3)	37(74)	0,004	87(71,9)	222(57,2)	0,004
Hayır	186(40,3)	13(28,3)		171(41,7)	28(28,6)		187(40,7)	13(26)		34(28,1)	166(42,8)	
Ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlar ile ilgili hiç bildirim yaptınız mı?												
Evet	10(2,2)	6(13)	<0,0001	12(2,9)	4(4,1)	0,56	14(3,1)	2(4)	0,71	9(7,4)	7(1,8)	0,002
Hayır	451(97,8)	40(87)		398(97,1)	94(95,4)		445(96,9)	48(96)		112(92,6)	381(98,2)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki ciddi nitelikteyse raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki sıradışıysa raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki yeni bir üründen kaynaklıysa raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki olduğu kesinse raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$).En yüksek orandaki cevap %66.8 ile kesinlikle katılıyorum diyenlerdir.

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki prospektüst yer alıyorsa ve iyi biliniyorsa raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki bildirimi yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$).

Tablo 31: Advers etki bildirimi yapma durumu ile advers etkiden emin olma durumu arasındaki ilişki

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım		Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	P
Aşağıdakilerden hangisi olduğunda advers etki bildirimi yaparsınız?							
Etki-ciddi nitelikteyse	Yok	6(15,8)	15(26,8)	9(15,3)	91(22,8)	37(20,1)	0,46
	Var	32(84,2)	41(73,2)	50(84,7)	309(77,3)	147(79,9)	
Etki sıradışıysa	Yok	6(15,8)	12(21,4)	15(25,4)	88(22)	37(20,1)	0,82
	Var	32(84,2)	44(78,6)	44(74,6)	312(78)	147(79,9)	
Etki yeni birüründen kaynaklıysa	Yok	15(39,5)	14(25)	26(44,1)	161(40,3)	62(33,7)	0,12
	Var	23(60,5)	42(75)	33(55,9)	239(59,8)	122(66,3)	
Advers etki olduğu kesinse	Yok	22(57,9)	21(37,5)	27(45,8)	180(45)	61(33,2)	0,02
	Var	16(42,1)	35(62,5)	32(54,2)	220(55)	123(66,8)	
Advers etki prospektüst yer alıyorsa ve iyi biliniyorsa	Yok	33(86,8)	46(82,1)	52(88,1)	361(90,3)	159(86,4)	0,37
	Var	5(13,2)	10(17,9)	7(11,9)	39(9,8)	25(13,6)	
Advers etki bildirimi yaptınız mı?							
Evet		11(28,9)	14(25)	7(11,9)	74(18,5)	40(21,7)	0,19
Hayır		27(71,1)	42(75)	52(88,1)	326(81,5)	144(78,3)	

*Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği kullanılmıştır.

Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimi yapma durumu ile bildirim yapmak için öncelikle tercih edilen yol arasında anlamlı ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$). (bkz. Tablo 33).

Daha kolay bir yöntem olsa advers etki bildirimi yapardım durumuna kesinlikle katılanların %40.4'ü telefon, %29.4'ü web sayfası, %26.6'sı faks demiştir ve mobil app ile mail yolunu hiç tercih etmedikleri görüldü.

Tablo 32: Daha kolay bir yöntem olsa advers etki bildirimi yapma durumu ile bildirim yapmak için öncelikle tercih edilen yol arasındaki ilişki

Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimi yapardım	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	P
Bildirim yapmak için öncelikle hangi yolu tercih edersiniz?						
Mobil aplikasyon	3(3,5)	4(2,3)	6(4,1)	20(8,9)	-	0,06
Faks	2(2,4)	2(1,2)	-	3(1,3)	29(26,6)	
Telefon	16(18,8)	37(21,5)	27(18,4)	41(18,3)	44(40,4)	
Web sayfası	42(49,4)	67(39)	77(52,4)	87(38,8)	32(29,4)	
Mail	22(25,9)	60(34,9)	37(25,2)	71(31,7)	-	
Diğer	-	2(1,2)	-	2(0,9)		

7. TARTIŞMAVE SONUÇ

Yapılan gönüllü AİR raporlamaları, FDA'ya, sağlık profesyonelleri ve hastalara, ilaçların riskleri hakkında önemli bilgileri sağlar ve ilacın risk profilinin anlaşılmasını iyileştirir. Hasta güvenliğini sağlamak için bu olayların tespit edilmesi, izlenmesi, sayılması, doğrulanması ve araştırılması gerekir. AİR raporlaması, farmakovijilans veya ilaç pazarlama sonrası sürveyansının önemli ve kritik bir yönüdür. Eczacılar, ciddi AİR'leri belirleyerek ve bildirerek ilaçların güvenli kullanımına teşvik edebilir. Bununla birlikte, çoğu sağlık çalışanı, karşılaştıkları AİR'leri bildirmemekte karşılaşılan ciddi yan etkilerin %1'den azı FDA'ya bildirilmektedir. Yüksek oranda eksik raporlama, risklerin tanımlanmasını, hipotezlerin doğrulanmasını, riskin büyüklüğünün tahmin edilmesini ve olası düzenleyici önlemlerin alınmasını geciktirir veya engeller (Gavaza et.al., 2011).

AİR'lerin spontan raporlanması çoğu ülkede farmakovijilans sistemlerinin temelini oluşturur. Ancak, eksik raporlama bu sistemlerin etkinliğini tehlikeye atabilir; tüm AİR'lerin sadece% 6'sının rapor edildiği tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, birçok ciddi ve ölümcül advers etki farmakovijilans kuruluşlarının dikkatine sunulmaz (Liu et.al.,2015).

Serbest eczacıların hem ilaçların devam eden güvenliğini izlemede önemli bir sorumluluğu vardır, hem de bunu yapmak için oldukça erişilebilir durumdadır. Aslında, serbest eczaneler, halk tarafından kendi ülkelerindeki sağlık hizmetlerinin hayati ve ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, sağlık sorunları hakkında sağlam, objektif tavsiyelerin alınabileceği, kolay erişilebilir yerler oldukları da bilinmektedir. Ancak diğer birçok ülkede serbest eczacının farmakovijilanstaki rolü henüz takdir edilmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası İlaç İzleme Programına katılan çok sayıda ülkeyi kapsayan bir çalışmada, eczane eczacılarının ulusal sistemlere yaptığı nicel katkının küçük olduğu gösterilmiştir (Oreagba et.al., 2011).

Birçok farklı ülkede eczacıların farmakovijilans bilgi düzeyleri ve advers ilaç reaksiyonu bildirimindeki tutum ve rollerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Türkiye’de İstanbul/Kadıköy’deki sadece eczane eczacılarını kapsayan bir çalışma ve Kahramanmaraş’ta çalışan eczacıları kapsayan bir çalışma yapılmıştır (Toklu ve Uysal, 2008; Dokumacı, 2016).

Bu çalışmada Türkiye genelinde serbest eczane işleten eczacılara bir anket uygulanması yoluyla, eczane eczacılarının farmakovijilans, vijilans çeşitleri ve advers ilaç reaksiyonlarına yönelik bilgi, tutum ve yaklaşımları ölçülerek, Türkiye’deki eczane eczacılarının farmakovijilans ve vijilans çeşitleri hakkındaki yaklaşımları belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamıza toplam 737 eczacı katılmış olup, bunların %64’ü erkek, %36’sı kadındır. Katılımcıların %74.2’si lisans, %22.9’u yüksek lisans,%2.8’i doktora mezunudur.

Ankete katılan eczacıların yaş ortalaması 35.2 ± 10.1 olarak hesaplanmıştır. Benzer bir çalışmada eczacıların yaş ortalamasının 41.6 ± 12.4 olduğu belirtilmiştir (Dokumacı,2016).

Araştırmaya katılan eczacılarda 20-29 yaş arası olanlar diğer gruplara göre farmakovijilans bilgi düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir ve yaş arttıkça farmakovijilans bilgi düzeyi azalmaktadır. Yine benzer bir çalışmada, farmakovijilans tanımına daha çok aşına olan eczacıların çoğunlukla genç eczacılardan oluştuğu belirtilmiştir (Kopciuch et.al.,2019).

Eczacıların görev süresi 1-5 yıl arası olanların farmakovijilans bilgi düzeyleri diğer gruplara oranla daha yüksektir. En az olan ise 21 yıldan fazla görev yapan eczacılarıdır. Görev süresi azaldıkça farmakovijilans bilgi düzeylerinin arttığı gözlemlenmektedir. Benzer şekilde, bir başka çalışmada ise araştırmaya katılan eczacılarda, 0-4 yıldır görev yapanların %55,2'si, 5-9 yıldır görev yapanların %29,4'ü, 10-14 yıldır görev yapanların %13,8'i, 15 yıl ve daha fazla süredir görev yapanların ise %8,2'si farmakovijilansı doğru olarak tanımladığı belirtilmiştir (Dokumacı, 2016). Eczacıların yaş ve görev sürelerinin azalması ile farmakovijilans konusundaki bilgilerinin artması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, bu duruma Türkiye'de 2005 yılında TÜFAM'ın faaliyete geçmesiyle farmakovijilans sisteminin de başlamış olmasının ve farmakovijilans konusunun eczacılık fakültelerine in lisans ve yüksek lisans ders programlarına bu süreçten itibaren eklenmesinin etkisi olduğu düşünülebilir.

Cinsiyet ile farmakovijilans bilgi düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde, Dokumacı tarafından yapılan çalışmada da eczacıların cinsiyetlerine göre farmakovijilansı doğru tanımlama oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Dokumacı, 2016).

Öğrenim düzeyi ile farmakovijilans bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Öğrenim düzeyi arttıkça farmakovijilans bilgi düzeylerinin de arttığı görülmektedir. Benzer bir çalışmada da, yüksek lisans eğitimi alanların farmakovijilans konusundaki bilgilerinin lisans mezunlarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Dokumacı, 2019).

Öğrenim düzeyi ile farmakovijilans, kozmetovijilans, fitovijilans, biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans, iyi farmakovijilans uygulamaları (GPP) ve tıbbi cihaz uyarı sistemi bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır. Eğitim düzeyi arttıkça bilgi düzeyi de artmaktadır.

Eczane eczacısı olarak hizmet süresi ile farmakovijilans, kozmetovijilans, biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans ve iyi farmakovijilans uygulamaları (GPP) bilgi düzeyi durumları arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0,05$). Hizmet süresi arttıkça bilgi düzeyinin azaldığı görülmektedir. Bunun sebebi, kozmetovijilans, GPP ve biyobenzerler için farmakovijilansın son zamanlarda daha çok geliştirilen alanlar

olmasından kaynaklıdır. Farmakovijilans, 2005 yılında TÜFAM'ın kurulması ile Türkiye'de daha bilinir hale gelmiştir. Dolayısıyla, hizmet süresi 10 yıla kadar olan eczacıların bilgi düzeyleri, daha uzun süredir hizmet veren eczacılardan daha fazladır. Bir diğer nedeni de, yeni eczane açmış eczacıların bu konuları araştırıp öğrenmeye daha hevesli ve istekli olmaları sayılabilir.

Araştırmamıza katılan serbest eczacılara advers etki bildirimi yapacak olsalar ilk tercih edecekleri kuruluş sorulduğunda %84.8'i TÜFAM, %7.5'i ilaç firması, %5.6'sı reçeteyi yazan hekim, %1.9'u hastanın kendisine, %0.1'i hastane irtibat noktasına bildireceğini belirtmiştir. Dokumacı tarafından 2016 yılında Kahramanmaraş ilindeki eczacılar ile gerçekleştirilen benzer bir çalışmada ise; "advers etkiler hangi merkeze bildirilmelidir?" sorusuna; 79 eczacının %49,4'ü TÜFAM'a, %29,1'i Sağlık Bakanlığı'na, %10,1'i İl Sağlık Müdürlüğü'ne, %6,3'ü ise diğer merkezlere ve %5,1'i Türk Eczacılar Birliği'ne bildirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Toklu ve Uysal tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada, AİRleri nereye bildirirsiniz sorusuna %75.5'i ilaç firması, %6.7'si TÜFAM'a, %6.7'si İstanbul Eczacı Odası'na, %6.7'si reçete yazan doktora, %4.4'ü diğer cevabını verdiği belirtilmiştir (Toklu ve Uysal, 2008). Buradan da anlaşılabileceği üzere, geçtiğimiz yıllarda AİR raporlamasının öncelikli olarak TÜFAM'a yapılması gerektiği konusundaki farkındalık artmıştır.

Araştırmamıza katılan eczacıların advers etki bildirim formunu nereden tedarik etmeniz gerektiğini biliyor musunuz sorusuna %54.1'i evet, %17.1'i hayır ve %28.8'i kısmen cevabını vermiştir. Uysal ve Toklu'nun yaptığı benzer bir çalışmada ise, bu soruya katılımcıların %21 evet, %79'u hayır cevabını verdiği kaydedilmiştir (Uysal ve Toklu,2008). Oreagba ve arkadaşlarının serbest eczacılar üzerinde yaptığı çalışmada ise aynı soruya eczacıların %12'si evet, %88'i hayır cevabını verdiği kaydedilmiştir (Oreagba et.al., 2011). Suyagh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, aynı soruya eczacıların %26'sı evet, %74'ü hayır cevabını vermiştir (Suyagh et.al.,2015). 2016 yılında Kıbrıs'ta eczacı, doktor ve hemşireler ile yapılan çalışmada da, aynı soruya her gruptan sağlık çalışanlarının hepsinin cevabının hayır bilmiyorum olduğu kaydedilmiştir (Toklu et.al., 2016). 2022 yılında sadece eczacılar ile Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise eczacıların %70.4'ü advers etkileri nasıl raporlayacaklarını bildiklerini belirtmişlerdir (Albayrak and Karahalil, 2022).

Buradan da anlaşılabileceği gibi, Türkiye'deki eczacılarımızın da son yıllarda AİR bildirimini için gereken formu nereden tedarik etmeleri gerektiğine dair bilgileri artmıştır.

Çalışmamıza katılan sertbest eczacılara hangisi olduğunda ilaçlar için advers etki bildirimini yaparsınız sorusunu sordüğümüzda, %78.6'sı etki ciddi nitelikteyse, %78.6'sı etki sıra dışıysa, %62.3'ü etki yeni bir üründen kaynaklıysa, %57.8'i advers etki olduğu kesinse ve %11.7'si advers etki prospektüste yer alıyorsa ve iyi bilinmekte ise cevabını vermiştir. Benzer bir çalışmada, eczacıları AİR bildirmeye teşvik edecek faktörler arasında advers etki ciddi bir nitelik taşıyorsa şıkkına eczacıların %99'u katıldığını, etki sıra dışıysa şıkkına eczacıların %97.6'sı katıldığını, reaksiyon yeni bir üründen kaynaklı ise şıkkına eczacıların %57'si katıldığını, belirli bir ilaç için daha önce rapor edilmemiş reaksiyon ise şıkkına eczacıların %87.9'u katıldığını ve advers etki belli bir ilaç için iyi bilinmekteyse şıkkına eczacıların %57'si katıldığını belirtmiştir (Suyagh et.al.,2015). 2022'de Türkiye'deki eczacılar ile yapılan çalışmada şimdiye dek yaptıkları advers etki bildirimlerinin hangisi olduğu sorusuna %55.2'si ciddi nitelikte, %13.1'i nadir görülen ve %31.5'i ise beklenmedik etki olarak cevap vermiştir (Albayrak and Karahalil, 2022). Buna göre, advers etki bildirmede advers etkinin ciddi nitelikte olması ve advers etkinin sıra dışı bir etki olması eczacıları AİR bildirmeye en çok teşvik eden faktörler arasında görülmektedir.

Anketimize katılan eczacıların "Ciddi advers etki görülmüş olan bir hastayla karşılaştıysanız ne yapardınız?" sorusuna %75.3'ü hastayı doktora yönlendirirdim, %74.2'si advers etki bildirim formunu doldururdum, %47.6'sı hastaya ilacı bırakmasını tavsiye ederdim, %46.3'ü doktorla iletişime geçerdim, %45'i advers etki biliniyor mu diye araştırırdım, %1.2'si diğer cevabını vermiştir. Benzer bir çalışmada aynı soruya eczacıların %76.7'si doktorla iletişime geçerim, %57.8'i advers etki biliniyor mu diye araştırırım, %36.7'si advers etkiyi raporlarım, %36.1'i hastayı doktora yönlendiririm, %25.6'si hastayı acile yönlendiririm, %16.7'si ilaç bilgi merkezini ararım, %12.2'si hasta ilaç kaydında AİR'yi belgelerim ve %13.3'ü hastaya ilacı bırakmasını tavsiye ederim cevabını vermiştir (Granas et.al.,2007). Görüldüğü üzere, ciddi bir advers etki ile karşılaşan eczacıların yarısına yakını advers etki bildirim formunu doldurmayı tercih etmektedir.

Çalışmamıza katılan eczacıların ‘Hiç ciddi advers etki bildirimi yaptınız mı?’ sorusuna %6.2’si evet, %93.8’i hayır cevabını verdiği kaydedilmiştir. Eczacılar ile yapılan bir diğer çalışma da ise aynı soruya eczacıların %39.5’i evet, %60.5’i hayır cevabını verdiği kaydedilmiştir (Gavaza et.al., 2010).

Çalışmamıza katılan eczacıların ‘Advers etki bildirimi yaptınız mı?’ sorusuna %19.8’i evet, %80.2’si hayır cevabını verdiği kaydedilmiştir. Nijerya’da serbest eczacılar ile yapılan bir çalışmada, eczacıların ‘Son bir ayda hiç AİR bildirimi yaptınız mı?’ sorusuna, eczacıların %22’si evet, %78’i hayır cevabını vermiştir (Oreagba et.al., 2011). Eczacılar ile yapılan başka bir araştırmada eczacılar içerisinde meslek yaşamları boyunca advers etki bildirimi yapanların oranı %8,4 olarak tespit edilmiştir (Dokumacı, 2016). Hastane eczacılarında yapılan benzer bir çalışmada ise eczacıların sadece %14.6’sı kariyerleri boyunca AİR bildirimi yaptığını belirtmiştir (Su et.al, 2010). Yapılan diğer çalışmalarda da advers etki raporlama oranlarının oldukça düşük olduğu kaydedilmiştir (Anuradha et.al., 2020; Kopciuch et.al.,2019; Toklu ve Uysal, 2008;Vural et.al., 2014). 2022 yılında Türkiye’deki eczacılar ile yapılan çalışmada ise şimdiye dek hiç advers etki bildirimi yaptınız mı sorusuna %18.7’si evet, %81.3’ü ise hayır cevabının verildiği görülmektedir (Albayrak and Karahalil, 2022). Buradan da anlaşılacağı üzere, ülkemiz de dahil olmak üzere, sağlık çalışanları ve özellikle eczacılar arasında advers etki bildirimi yapma düzeyi oldukça düşük kalmıştır.

Çalışmamıza katılan eczacıların advers etki bildirmesini etkileyen faktörler sorulduğunda, eczacıların %42.9’u advers etki olduğundan emin olamama, %36.8’i çok bilinen yan etkiler olması, %26.7’si zaman kısıtlılığı, %19.8’i geri bildirim alamamak,%16.6’sı bildirim için yeterli bilgiye ulaşamamak, %14.2’si bildirim sürecinin zorluğu ve %12.3’ü bildirimin nasıl yapılacağını bilememek en çok verilen cevaplar arasında yer almıştır. İran’da eczacılar ile yapılan benzer bir çalışmada, hiç AİR raporlamamış eczacıların AİR bildirimi yapmama nedenleri arasında %43 belirsiz ilişki, %27 raporlamak için çok önemsiz, %23 raporlamak için çok bilinen bir etki olması olduğunu belirtmiştir (Vessal et.al., 2009). Benzer bir çalışmada,eczacılara AİR raporlamadaki engeller sorulduğunda en çok verilen cevaplar sırasıyla; %100’ü rapor etmiyorum çünkü hastaların zarar gördüğünü kabul etmekte zorlanıyorum, %100’ü rapor etmiyorum çünkü raporlama, AİR’ler

konusunda bilgisiz olduğum izlenimini verebilir, %76.2'si AİR'leri nasıl bildireceğimi bilmediğim için rapor etmiyorum cevabını vermiştir (Al-worafi et.al., 2017). Sağlık çalışanları ile yapılan diğer bir çalışmada ise, advers ilaç reaksiyonlarını bildirmeme nedenlerine verilen cevaplar en çok sırasıyla şunlar olmuştur; AİR olup olmadığından emin olamama, nereye rapor edeceğimi bilmemek verapör formunu nerede bulacağını bilmemek (Güner ve Ekmekçi, 2019). Toklu ve Uysal'ın serbest eczacılar ile gerçekleştirdiği çalışmada ise, eczacıların çoğunluğunereye / nasıl şikâyet edeceğimi bilmiyorum cevabını vermiştir (Toklu ve Uysal, 2008). Albayrak ve Karahalil'in eczacılar ile yaptığı çalışmada ise eczacıların %36.9'u spontan raporlamanın nasıl ve nerede yapılması gerektiğini bilmemek, %19.2'si tek bir spontan raporlamanın bir fark yaratamayacağı fikri, %18.7'si raporun fazladan iş yaratacağı endişesi, %11.8'i raporları tamamlamak için zaman eksikliği şeklinde cevaplar vermiştir (Albayrak and Karahalil, 2022). Görüldüğü üzere, eczacılar arasında spontan bildirim yapılmamasının nedenleri arasında en çok advers etki bildirimini nasıl yapacağını bilememe, zaman kısıtlılığı ve advers etki olduğundan emin olamama yer almaktadır. Eczacılar, özellikle, bilinen bir yan etkinin bildirilmesine gerek olmadığını düşünmekte ve aynı zamanda görülen etkinin bir advers etki olup olmadığından emin olamamaktadır. Dolayısıyla eczacılar farmakovijilans ve ilaçların advers etkileri hakkında kapsamlı bir eğitime/bilgilendirmeye ihtiyaç duymaktadır. Eczane eczacılarının gün içinde eczanede oldukça yoğun bir şekilde çalıştıklarından dolayı bildirim yapmak için “yeterli zaman bulamadığı”, bu şikkın ilk üç cevap arasında olmasından da anlaşılmaktadır. Özellikle eczacılarımızın advers etki bildirim formuna nasıl ulaşacakları, advers etkilerin neler olduğu ve bildirim nasıl yapacakları konusunda bilgilendirilmesine ve bu bildirim sürecini kolaylaştıracak yeni inovatif yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda eczacılar tarafından bildirim yapmak için öncelikle seçilen yolun web sayfası (%43) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, %20.4'ü telefon, %30.1'i mail, %5'i mobil aplikasyon, %0.9'u faks, %0.6'sı diğer cevabını vermiştir. Dokumacı tarafından yapılan çalışmada advers etki bildiriminde eczacılar tarafından en yaygın olarak e-posta yolunun tercih edildiği (%52,3) kaydedilmiştir. Yanı sıra, telefon (%33,3), faks (%12,2) ve mektup (%2,2) yoluyla da AİR bildirim yapıldığı ifade edilmiştir (Dokumacı, 2016). Suyagh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eczacılara

sorulan’’AİR'leri nasıl bildirmeyi tercih edersiniz?’’ sorusuna eczacıların %23.2’si ilaç firmasına telefonla ararım, %25.6’sı İlaç firmasının temsilcisini rutin ziyaretler hakkında sözlü olarak bilgilendiririm, %33.3’ü advers ilaç reaksiyonu raporlama formunu kullanırım, %4.3’ü mail yolu ile ve %13.5’i diğer cevabını vermiştir (Suyagh et.al., 2015). Eczacılar ile yapılan benzer bir çalışmada ise, AİR raporlamada tercih edilecekleri metod sorulduğunda verilen en yüksek orana sahip cevaplar şunlardır; %49.4 email/websitesi ve %36.1 doğrudan iletişim (Alsaleh, et.al., 2017).

2015 ve 2017 yılları arasında Toulouse Üniversitesi Farmakovijilans Merkezi tarafından geliştirilen ve advers etki bildirimini sağlayan VigiBip adındaki mobil uygulama ile yapılan çalışmada ise, alınan raporların %95.3’ünün VigiBip uygulaması üzerinden yapıldığı belirtilmiştir (Montastruc et.al., 2018).

Çalışmamıza katılan eczacıların çoğunluğu (%68.8) farmakovijilans ile ilgili bir eğitim aldığını belirtmiştir. Lübnan’da serbest eczacılar ile yapılan bir çalışmada ise eczacıların %27.4’ü farmakovijilans ile ilgili eğitim aldım cevabını vermiştir (Hajj et.al., 2018).Diğer bir çalışmada ise, hastane eczacılarından farmakovijilans eğitim alanların oranı %17.9 olarak kaydedilmiştir (Dokumacı, 2016). Benzer bir çalışmada ise katılımcıların sadece %16’sının farmakovijilans ile ilgili eğitim aldığı belirtilmiştir (Kopciuch et.al.,2019). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalara göre, ülkemizde eczacıların diğerlerinden daha fazla oranda farmakovijilans hakkında eğitim aldıkları görülmektedir.

Çalışmamızda farmakovijilans hakkında eğitim alan eczacılarımızın büyük çoğunluğu (%76.2) üniversiteden bu eğitimi aldığını belirtmiştir. %19.3’ü Eczacı odası/TEB, %9.8’i ilaç firması, %9.1’i TÜFAM ve %10.8’i diğer cevabını vermiştir. Dokumacı tarafından yapılan çalışmada da eczacıların farmakovijilans konusunda eğitim alanların çoğunun (%58,8) bu eğitimi lisans döneminde aldığını belirtmiştir (Dokumacı, 2016). Buradan da anlaşılabileceği gibi, ülkemizde lisans ve lisansüstü eğitimlerde farmakovijilans konusuna yer verilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, farmakovijilans eğitiminin AİR raporlama modellerini etkileyebileceğini düşünen eczacıların (%91) büyük çoğunlukta olduğu kaydedilmiştir (Hajj et.al.,2018). Toklu ve Uysal tarafından yapılan çalışmada ise,

eczacıların %82'si farmakovijilans uygulamaları hakkında bir lisans sonrası eğitim programına katılmaya istekli olacaklarını bildirmişlerdir (Toklu ve Uysal, 2008).

Çalışmamıza katılan eczacıların büyük bir kısmının üniversiteden farmakovijilans hakkında eğitim almasına rağmen, üniversiteden bu eğitimi alanların advers etki bildirimi yapma oranı %9.8 olarak kaydedilmiştir. Farmakovijilans eğitimini TÜFAM'dan alanların ise büyük kısmının (%41.3) advers etki bildirimi yaptığı belirtilmiştir. Daha sonra ise, ilaç firmalarından eğitim alan eczacılar (%40) gelmektedir. Üniversitede farmakovijilans eğitimi alan eczacıların yalnızca %6.7'si ciddi advers etki bildirimi yapmıştır. İlaç firmasından farmakovijilans eğitimi alanlar ise en yüksek (%20) ciddi advers etki bildirme oranına sahiptir. Bunu, TÜFAM'dan eğitim alan eczacılar (%15.2) takip etmektedir.

Çalışmamıza katılan “İlaç KÜB ve KT’inde gözlemlenebilen ters siyah üçgen (▼) ambleminin ne anlama geldiğini biliyor musunuz?” sorusuna eczacıların %51.6’sı evet, %48.4’ü hayır cevabını vermiştir. Çalışmamızda ters siyah üçgen amblemi bulunan ilaçlar ile ilgili bildirim yaptınız mı sorusuna eczacıların büyük çoğunluğu (%97.7) hayır cevabını vermiştir.

TÜFAM’dan farmakovijilans hakkında eğitim alan eczacıların ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma oranı %13’tür. Üniversiteden eğitim alanların ise ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma oranı %1.8’dir. Eczacı odasından ve ilaç firmasından eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$)

Ters siyah üçgen amblemine sahip olan ilaçlar ile ilgili yapılan bildirim sayısını arttırmak için eczanelerin otomasyon sistemlerine bu ilaçların neler olduğu ile ilgili reçete girişlerinde uyarılar çıkmasını sağlamak ve bu konuda eczacıların güncel kalmasını sağlamak yapılan bildirimlerin sayısını arttırmaya yardımcı olacaktır.

Çalışmamıza katılan eczacıların büyük çoğunluğu (%55.2) “Eczanenizde ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında danışmanlık veriyor musunuz?” sorusuna kısmen cevabını vermiştir.”Hastalar ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları konusunda danışmanlık yapıyor musunuz?” sorusuna çoğunluğu (%55) kısmen cevabını vermiştir. Bu sorulara verilen cevaplardan anlaşılaçağı

üzere, eczanelerde eczacılar tarafından hastalara ilaç advers etkileri ve bu etkiler görülürse nasıl başa çıkılabileceği konusunda gereken düzeyde danışmanlık hizmeti verilememektedir. Başka bir çalışmada, eczacıların önemli bir bölümü (% 87,9), hastalarına danışmanlık hizmeti sunmaktadır (Aşkın, 2007).

Eczanede ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında danışmanlık verme durumu ile eczane eczacısı olarak hizmet süresi, eczane tipi ve eczane konumu arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$).

Hastalara ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları konusunda danışmanlık yapma durumu ile eczane eczacısı olarak hizmet süresi, eczane tipi ve eczane konumu arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir ($p>0.05$).

Çalışmamıza katılan eczacıların önemli bir kısmı (%67.2) orijinal biyoteknolojik ilaçların advers etki bildirimi açısından daha fazla öneme sahip olduğunu düşünmektedir. Bunu biyobenzer ilaçlar (%66.7) izlemektedir.

Çalışmamıza katılan eczacıların, orijinal biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler ile ilgili, önemli bir çoğunluğu (%80.8) güvenlik profili alanına dikkat edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Etkinlik profili (%69.5), izlenebilirlik (%53.1) ve kalite (%50.3) dikkat edilmesi gereken alanlar olarak önde gelmektedir.

Çalışmamıza katılan eczacıların çoğu (%59) “Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkânsızdır” görüşüne katılmadığını belirtmiştir.

Çalışmamıza katılan eczacıların çoğu (%54.3) “İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım” görüşüne katılıyorum cevabını vermiştir. Benzer bir çalışmada eczacıların tamamı “Raporlamadan önce AİR'nin ilaçla ilgili olduğundan emin olmalıyım” görüşüne katıldığını belirtmiştir (Al-Worafi et.al., 2017). Buradan da anlaşılacağı üzere, genel olarak eczacılar bir advers etkiden o ilacın sorumlu olduğundan emin olmadan AİR bildirmekte çekinmektedirler.

Çalışmamızda eczacıların çok büyük bir kısmı (%60.8) “İlaçatıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı” görüşüne kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. Eczacılar ile yapılan başka bir çalışmada ise eczacıların %43’ü bu görüşe kesinlikle katıldığını belirtmiştir (Liu, et.al., 2017).

Çalışmamızda eczacıların büyük kısmı (%50.9) “Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur” görüşüne kesinlikle katılmıyorum cevabını verdiği görülmektedir. Eczacılar ile yürütülen benzer bir çalışmada ise “Eczane ve farmakovijilans uzmanlarının farmasötik kirliliğin kontrolüne katılımı gerekli değildir, çünkü bundan yalnızca çevre uzmanları ve düzenleyiciler sorumludur” görüşüne %36’sı kesinlikle katılmadıklarını belirtmiştir (Liu, et.al., 2017).

Çalışmamızda eczacıların çoğunluğu (%53.2) “Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir” görüşüne kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir. Eczacılar ile yapılan benzer bir çalışmada “Hastalar / tüketiciler, farmasötik kalıntıların potansiyel çevresel riskleri ve ilaçların akılcı kullanımı, geri alınması ve yönetimi hakkında bilgi sahibi olmalıdır ” görüşüne %50’si kesinlikle katılıyorum cevabını vermiştir (Liu, et.al., 2017).

Türkiye’de yapılan bir çalışma, kullanılmayan ilaçları ne yaptıkları ile ilgili katılımcılar arasında dengeli bir dağılım göstermiştir ki %32.1’i çalıştıkları şirketin ilaç kutusuna getirdiğini, %34.0’ı “eczane, aile sağlığı merkezi, hastane vb. bir sağlık kuruluşuna verdiğini beyan etmiştir ve %33.9’u çöp, lavabo, tuvalet vb. yerlere attığını belirtmiştir. Katılımcıların %45,9’u son kullanma tarihi geçmiş ilaçları saklamadığını belirtirken, geri kalanı ya bu tür ilaçlara sahipti ya da sahip olup olmadığını hatırlayamadı (Akici ve ark., 2018).

Etiyopya’da yapılan bir araştırma göstermiştir ki, çöpe atma (%16,4), tuvalete ilacı atıp sifon çekme (%13,3) ve çevreye atma (%10,4) ilaçları imha etmede en çok kullanılan yöntemlerden olmaktadır. Türkiye ve Avustralya’da da, evdeki ilaçlar uygunsuz bir şekilde elden çıkarılmaktadır ve aynı senaryo Bangladeş’te de yaşanmaktadır. Afganistan, Kabil’de yapılan bir başka araştırma, ankete katılanların %98’inin uygunsuz ilaç imha uygulamasının olumsuz çevresel sonuçlarının farkında olmasına rağmen, %77,7’sinin kullanılmayan ilaçları doğrudan ev çöpüne attığını gösteriyor (Begum et.al., 2021).

Çalışmamıza katılan eczacıların verdikleri cevaplardan da anlaşıldığı üzere, eczacılar arasında çevre ve atık ilaç yönetimine karşı bir hassasiyet gösterilmektedir.

Ülkemizde de 2020 yılı itibari ile bazı eczacı odalarının desteği sayesinde atık ilaçların eczaneler aracılığı ile toplanarak, çevre ve insan sağlığını tehlikeye atmayacak şekilde bertaraf edilmesi amacıyla belediyeler ile iş birliğine gidilmiştir (www.istanbuleczaciiodasi.org.tr Erişim tarihi: 01.06.2022). Gönüllü olan eczanelere ilaç atık kutusu bırakılarak, orada biriktirilen ilaçların toplanmasını belediyeler sağlamaktadır. Bu sayede çevreye verilecek zararın en aza inmesi planlanmaktadır.

Çalışmamızda eczacıların %35.1'i ‘‘ Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum’’ görüşüne kesinlikle katılmıyorum cevabını verdiği görülmektedir.

Çalışmamızda eczacıların %35.5'i ‘‘İlaçların advers etkileri sağlık malietyetlerini arttırır’’ görüşüne katıldığını belirtmiştir.

Çalışmamızda eczacıların %36.2'si ‘‘ İlaçların advers etkileri hasta sağlığını tehlikeye atar’’ görüşüne katıldığını belirtmiştir.

Cinsiyet ile bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Kadın ve erkek eczacılarını, beklenildiği üzere, kesinlikle katılmıyorum ve katılmıyorum olarak verdikleri cevapların toplam yüzdesi birbirine oldukça yakındır (%73.1 ve %72.4). Cinsiyet ile anlamlı bir farklılık söz konusu olsa da genel olarak bu görüşe katılmama konusunda iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Kadın eczacılar biraz daha kararlı bir cevap vermiştir.

Cinsiyet ile advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Cinsiyet ile anlamlı bir farklılık söz konusu olsa da genel olarak bu görüşe katılmama konusunda iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Erkek eczacılar biraz daha kararlı bir şekilde cevap vermiştir. Erkek ve kadınlarda kesinlikle katılmıyorum cevabı beklenildiği üzere en yüksek orandaki cevaptır ve sırasıyla %56.2 ve %53.6 ile birbirine oldukça yakın çıkmıştır.

Cinsiyet ile ilaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Cinsiyet ile anlamlı bir farklılık söz konusu olsa da genel olarak bu görüşe katılmama

konusunda iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Kadın eczacılar biraz daha çevre konusunda duyarlı davranmaktadır. Erkek ve kadınlarda kesinlikle katılıyorum cevabı sırasıyla %57 ve %62.9 ile birbirine oldukça yakın çıktığı görülmektedir.

Cinsiyet ile hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Kadın ve erkeklerde kesinlikle katılıyorum cevabı sırasıyla %56.1 ve %47.9'dur, kadın eczacıların erkeklere oranla, çevresel konular, akılcı ilaç kullanımı ve ilaçların geri dönüşümü ile ilgili konularda biraz daha ilgili davrandıkları gözlemlenmektedir.

Cinsiyet ile piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum görüş durumu arasında anlamlı ilişki söz konusudur ($p<0,05$). Kadınların kesinlikle katılmıyorum ve katılıyorum cevaplarının oranları toplamı (%71.6), erkeklerin cevaplarının oranlarından (%64.5) daha fazla olduğu için, kadın eczacıların piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna karşı inancı daha az seviyede olduğu görülmektedir.

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). 21 yıl ve üzeri hizmet süresi olan eczacılar %62.1 ile katılıyorum cevabını en yüksek oranda verdiler. Buradan da anlaşılacağı üzere, hizmet süresi fazla olan eczacılarımız şüphelendikleri her advers etkiyi bildirmekte çekinmektedirler, ancak emin olunca raporlama ihtiyacı hissetmektedirler. Bu oran hizmet süresi daha az olan, yeni mezun sayılabilecek eczacılarda daha düşüktür, lisansta aldıkları farmakovijilans eğitimi ile şüpheli durumların her zaman bildirilmesi gerektiğinin farkında oldukları gözlemlenmektedir.

Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi arasında anlamlı farklılık olsa da, kesinlikle katılmıyorum cevabı üzerinden bakılınca oranlar birbirine çok yakındır. Beklenildiği üzere, genel olarak bu görüşe katılmama durumunda anlamlı bir farklılık yoktur.

Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi arasında anlamlı farklılık olsa da, katılmıyorum cevabı üzerinden bakılınca oranlar birbirine çok yakındır. Beklenildiği üzere, genel olarak bu görüşe katılmama durumunda anlamlı bir farklılık yoktur.

İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %59.7 ile kesinlikle katılıyorum, 6-10 yıl arasında olanlar %63.3 ile kesinlikle katılıyorum, 11-15 yıl arasında olanlar %66.5 ile kesinlikle katılıyorum, 16-20 yıl arasında olanlar %50.6 ile kesinlikle katılıyorum ve 21 yıl üzeri olanlar %51.5 ile kesinlikle katılıyorum cevabını en yüksek oranda verdikleri gözlemlendi.

Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Kesinlikle katılmıyorum ve katılmıyorum cevaplarının toplam yüzdeleri her grup için birbirine oldukça yakındır. Bu görüşe katılmama durumu toplamda en yüksek 1-5 yıl ve 21 yıl üzeri hizmet süresi olan eczacılarda görülmektedir (%83.1 ve %84.4).

Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane hizmet süresi ile anlamlı ilişki olsa da, kesinlikle katılmıyorum ve katılmıyorum cevaplarının toplam yüzdeleri her grup için birbirine oldukça yakındır. Bu görüşe katılmama durumu toplamda en yüksek 1-5 yıl, 6-10 yıl ve 11-15 yıl hizmet süresi olan eczacılarda görülmektedir (%87.4 , %87 ve %87.4)..

Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum görüşü ile eczane eczacılığı hizmet süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Eczane eczacısı olarak hizmet süresi 1-5 yıl arasında olan eczacılar %44.5 ve 21 yıl üzeri olanlar %38.8 ile katılmıyorum cevabını en yüksek oranda verdi. Eczacıların özellikle de hastalarının takibini yaptıkları sürece, ilaçların hastalıkları iyileştirme süreçleri hakkında gözleme dayalı (veya hasta geribildirimlerine dayalı) bilimsel verilere

dayalı olmayan gözlemleri olmaktadır. Bu durum bazı ilaçların tedavi edici etkileri konusunda eczacıda kanaat oluşturabilmektedir. Mesleki tecrübe gözlem süresi ve sayısını etkileyebildiği için de kanaatler üzerinde de etkilidir.

Ciddi advers etki bildirimi yapma durumu ile eczacı odası/TEB, ilaç firması üniversite veya TÜFAM'dan farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). İlaç firmasından eğitim alan eczacılarda ciddi advers etki bildirimi yapma oranının en yüksek olduğu (%20) görülmektedir. Bunu ikinci sırada (%15.2) TÜFAM izlemektedir.

Advers etki bildirimi yapma durumu ile eczacı odası/TEB, ilaç firması, üniversite veya TÜFAM'dan farmakovijilans eğitimi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). TÜFAM'dan eğitim alan eczacılarda advers etki bildirimi yapma oranının en yüksek (%41.3) olduğu gözlemlenmektedir. Genel olarak verilen tüm farmakovijilans eğitimlerinde advers etki bildiriminin nasıl ve nereden yapılması gerektiğine dair bilgiler verilmektedir, bunun sonucunda da tüm eczacılar eğitim aldığı yer fark etmeksizin doğru bir şekilde advers etki /ciddi advers etki bildiriminde bulunmuştur. TÜFAM sürekli olarak irtibat noktası eğitimleri, farmakovijilans yetkilisi eğitimleri verdiği, üniversite ve hastanelerde farmakovijilans hakkında sunumlar yaptığı ve çeşitli kongrelerde farmakovijilans ile ilgili bilgilendirmeler yaptığı için TÜFAM'dan eğitim alan eczacıların en yüksek oranda AİR bildirimi yapması beklenen bir sonuçtur.

İlaç firmasından, eczacı odası/TEB'den veya üniversiteden eğitim alma durumu ile ilaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen (▼) ambleminin ne anlama geldiğini bilme durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). İlaç firmasından eğitim alanların ters siyah üçgenin ne anlama geldiğini bilme oranının en yüksek olduğu (%74) görüldü. İlaç firmaları eğitimlerinde kendi firmalarındaki ek izlemeye tabi olan ilaçları ve olası advers etkileri hakkında bilgilendirmede bulundukları için buradan eğitim alanların ters siyah üçgenin ne anlama geldiği hakkında daha fazla bilgi sahibi oldukları gözlemlenmektedir.

Üniversitelerden veya TÜFAM'dan eğitim alma durumu ile ters siyah üçgen (▼) amblemi olan ilaçlarla ilgili bildirim yapma durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). TÜFAM'dan eğitim alanların ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlarla ilgili

bildirim yapma oranının en yüksek (%13) olduğu gözlemlendi. Ek izleme tabi ilaç listeleri TİTCK tarafından düzenli olarak güncellenmektedir, dolayısıyla TÜFAM'dan eğitim alan eczacılar bu ilaçların neler olduğu, neden bildiriminin yapılması gerektiği ve nasıl bildirim yapılacağına dair bilgilerinin olması beklenen bir sonuçtur.

İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlama durumu ile advers etki olduğu kesinse raporlama durumu arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.05$). Verilen en yüksek orandaki cevap kesinlikle katılıyorum (%66.8) oldu. Buradan da anlaşılabacağı üzere, eczacıların advers etkiden emin olmadıkça advers etki bildirimini yapmadıkları görülmektedir. Bir ilacın o advers etkiden sorumlu olduğunu bilmek, advers etki bildirmeyi etkileyen en güçlü faktörlerin başında gelmektedir.

Çalışmamızda farmakovijilans bilgi düzeyi en yüksek görülen gruplar 20-29 yaş arası arasındaki ve 1-5 yıldır eczane eczacılığı yapan eczacılar oldu. Buradan da anlaşılabacağı üzere genç nesil eczacılar farmakovijilans hakkında daha fazla bilgi sahibidir. TÜFAM'ın 2005 yılında ülkemizde kurulması ile farmakovijilans konusu da eczacılar arasında ivme kazanmıştır. Yeni mezunların bu konuda bilgi düzeylerinin yüksek olması, üniversite eğitimlerinde de artık bu konulara ağırlık verilmesinden kaynaklanmaktadır.

Öğrenim düzeyi arttıkça farmakovijilans bilgi düzeyinin arttığı çalışmamızda gözlemlenmiştir, bu da lisansüstü eğitimlerde de farmakovijilans konusunun öneminin arttığını göstermektedir. Aynı şekilde, öğrenim düzeyi arttıkça kozmetovijilans, fitovijilans, biyolojik ilaç ve biyobenzerler, GPP ve tıbbi cihaz uyarı sistemi gibi konularda da bilgi düzeyinin arttığı çalışmamızda gözlemlendi. Lisansüstü programlarda, lisans programlarına göre daha fazla bu konulara önem verildiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamıza katılan eczacıların yarısından fazlası advers etki bildirim formunu nereden tedarik edeceğini bilmesine rağmen ve neredeyse %85'i TÜFAM'a bildirim yapması gerektiğini bilmesine rağmen, %80'i daha önce hiç advers etki bildirimini yapmadığını belirtmiştir. Bu durum, ülkemizde advers etki bildirimine yeterli önemin verilmediğini göstermektedir.

Eczacıların büyük çoğunluğu etki ciddi nitelikte ise raporlarını demiştir ve şimdiye dek ciddi advers etki bildirimini yapmış olanlar ise %6.2'sidir. Eczacıların yarısından çoğu ise advers etki olduğu kesin ise raporlarını cevabını vermiştir. Buradan da anlaşıldığı gibi, eczacıların şüphelenilen her advers etkiyi bildirmesi gerektiği konusunda bir bilgi eksikliği olduğu görülmektedir. Ciddi advers etki görülen hasta ile karşılatıklarında büyük çoğunluğu doktora yönlendirmeyi tercih etmiştir, advers etki bildirim formunu doldurmak ikinci tercihleridir. Diğer sağlık çalışanlarının da advers etki bildirim konusunda bilinçli olmaları hasta sağlığı açısından oldukça elzemdir.

Eczacıların advers etki bildirimini etkileyen faktörler arasında en çok advers etki olduğundan emin olamama ve bilinen bir yan etki olması cevabı verilmiştir. Ülkemizdeki eczacıların ilaçların advers etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıkları anlaşılmaktadır. Farmakovijilans eğitimlerinde, eczacılara ilaç advers etkileri hakkında da ayrıntılı bilgi verilmesi gerekmektedir. Bu cevapları, zaman kısıtlılığı takip etmektedir. Ülkemizde özellikle eczane eczacılarının iş yoğunluğundan dolayı advers etki bildirimine zaman ayıramadıkları görülmektedir. Eczacıların günlük iş yükünü arttırmayacak ve zamandan tasarruf ettirecek inovatif yöntemler ile advers etki bildirimini yapmaya teşvik edilmesi gerekmektedir.

Özellikle ters siyah üçgen amblemine sahip olan ilaçlar ile ilgili çalışmamızda eczacıların yarısından çoğu bu amblemin ne anlama geldiğini bildiğini belirtmiştir. Buna rağmen şimdiye dek bu neredeyse tamamına yakını (%97.7) ambleme sahip ilaçlarla ilgili daha önce hiç bildirim yapmamıştır. Ters siyah üçgen amblemine sahip ilaçların ek izleme tabi olduğu ve bunların advers etki bildirimlerinin yapılmasının ilacın güvenilirliğinin takibi açısından çok önemli olduğu konusunda farkındalığın artırılması için eğitimler verilmesi gerekmektedir. Özellikle eczane eczacılarının ek izleme tabi olan ilaçların neler olduğu konusunda güncel kalmaları ve eczanede kullanılan eczane otomasyon sistemlerinde bu ilaçların ek izleme tabi olduğu ile ilgili uyarılar eklenerek eczacıların fark etmesi sağlanmalıdır.

Çalışmamıza katılan eczacıların bildirim yapmak için öncelikli yol olarak sırasıyla web sayfası, mail, telefon ve mobil aplikasyon cevabı verdikleri görülmüştür. Şu anda ülkemizde mobil aplikasyon ile advers etki bildirimini yapma imkânı bulunmamaktadır. Eczacıların zaman kısıtlılığı ve gün içindeki iş yoğunluğu göz

önüne alındığında mobil aplikasyon ve web sayfası üzerinden bildirim yapmak telefon ile yapmaya göre daha pratik ve kolaydır. Mobil aplikasyonun cep telefonlarına indirip kullanmak sürekliliği sağlar aynı zamanda web sayfası ve telefona göre daha hızlı bir şekilde bildirim yapılmasını sağlar.

Ülkemizde TİTCK sitesinde faydalı linkler kısmında ilaç yan etki bildirimi kısmından <https://primaryreporting.who-umc.org/TR> üzerinden yapılmaktadır. Buradan yapılan bildirimlerde bildirim yapılan ilaçla ilgili fotoğraf çekip yükleme, tahlil sonucu gibi dosya yükleme, barkod / karekod okuma gibi özellikler yer almamaktadır. İlaçların karekodlarının okutulması ile seri ve parti numarası ile ilgili bilgilere ulaşılabilir ve ilaçların advers etki bildirimi yapılırken eğer üretilen bir seride aynı advers etkiler ile karşılaştığı fark edilir ise o parti piyasadan daha hızlı şekilde toplatılabilir. Hastanelerde sağlık çalışanları tarafından doldurulan formu faks ile göndermek yerine mobil aplikasyondan doldurulmuş formu da yükleme özelliğinin yer alması sağlık çalışanlarının zamandan tasarruf etmesini sağlayacaktır. İleride geliştirilecek olan mobil uygulamada bu özelliklerin yer alması yapılan bildirimin kalitesini arttıracaktır.

Şu an advers etki bildirmek için ülkemiz dışında kullanılan bazı mobil uygulamalar vardır. Bunlardan biri olan Web RADR adında olan bir uygulamadır. Eylül 2014'te başlatılan WEB-RADR 1 projesi, farmakovijilans amacıyla sosyal medyanın ve yeni teknolojilerin güçlerinden yararlanmayı amaçlanmıştır. Proje, hastaların, bakıcıların ve sağlık profesyonellerinin AİR'leri bildirmelerini ve güncel bilgiler ve haber uyarıları almalarını sağlayan mobil uygulamalar geliştirdi. Bu ülkeye özel mobil uygulamalar Birleşik Krallık (MHRA), Hollanda (Lareb) ve Hırvatistan'da (Halmed) kullanıma sunulmuştur (www.web-radr.eu., Erişim tarihi 10 Mayıs 2022).

Uygulama, sağlık profesyonellerinin ve istenirse hastaların şüpheli AİR'leri doğrudan ulusal farmakovijilans merkezine bildirmelerine ve sunulan raporun anında onayını almalarına olanak tanır. Uygulama, ICH E2B(R2) mesajlaşma standardını kullandığından, Bireysel Vaka Güvenlik Raporları (ICSR'ler) doğrudan bu tür standart mesajları işleyen ulusal bir veri tabanına iletilebilir, örn. DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İş birliği Merkezi (UMC) tarafından geliştirilen ve sürdürülen bir ICSR yönetim sistemi olan Vigiflow. Vigiflow, DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programındaki ulusal farmakovijilans merkezleri için uyarlanmıştır ve verileri DSÖ

küresel ICSR veritabanı olan Vigibase ile paylaşmak için yerleşik desteğe sahiptir (WHO,2019).

Uygulama kullanıcıları, ulusal farmakovijilans merkezi tarafından yayınlanan en son ilaç güvenliği bilgilerini uygulamada okuyabilir ve iki yönlü bir bilgi alışverişi kurabilir. Ek olarak, uygulama kullanıcıları Vigibase'de rapor edilen tüm AİR'lere ilişkin küresel istatistikleri görüntüleyebilir ve uygulama içinde bir hesap oluşturulduktan sonra, ilgili ilaçların bir 'İzleme Listesi' oluşturabilir ve gönderilen raporların kaydını tutabilir. Diğer özellikler arasında internet bağlantısı olmadan raporlar oluşturma ve kaydetme ve ulusal farmakovilans merkezi tarafından sağlanan yerlerde uygulamanın birden çok dilde kullanılması yer alır. Kullanıcılar, uygulama dışı kullanıcılarla etkileşim kurmak için haber makalelerini sosyal ağlarıyla paylaşabilir. Böylece önemli ilaç güvenlik bilgilerinin yayılması için bir fırsat sağlanır. Uygulama bugüne kadar yedi ülkede kullanıma sunuldu; Burkina Faso, Zambiya, Ermenistan, Gana, Etiyopya, Botswana ve Fildişi Sahili. Uygulama ilk olarak Haziran 2017'de Burkina Faso ve Zambiya'da potansiyel fayda ve sürdürülebilirliği anlamak için bir konsept kanıtı olarak denendi. Uygulamanın ilk dokuz ayında, uygulamanın başlatılmasından önce gönderilen tüm raporlardan daha fazla AİR raporu alındığından, pilot uygulamanın başarısı Burkina Faso'da kanıtlanmıştır (WHO, 2019)

Mevcut Uygulama lansmanlarının başarısını temel alan Uygulama, 2020'nin başlarında Uganda, Kırgızistan ve Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde kullanıma sunulmuştur. Uygulama 5.000'den fazla kullanıcı tarafından indirildi (WHO,2019).

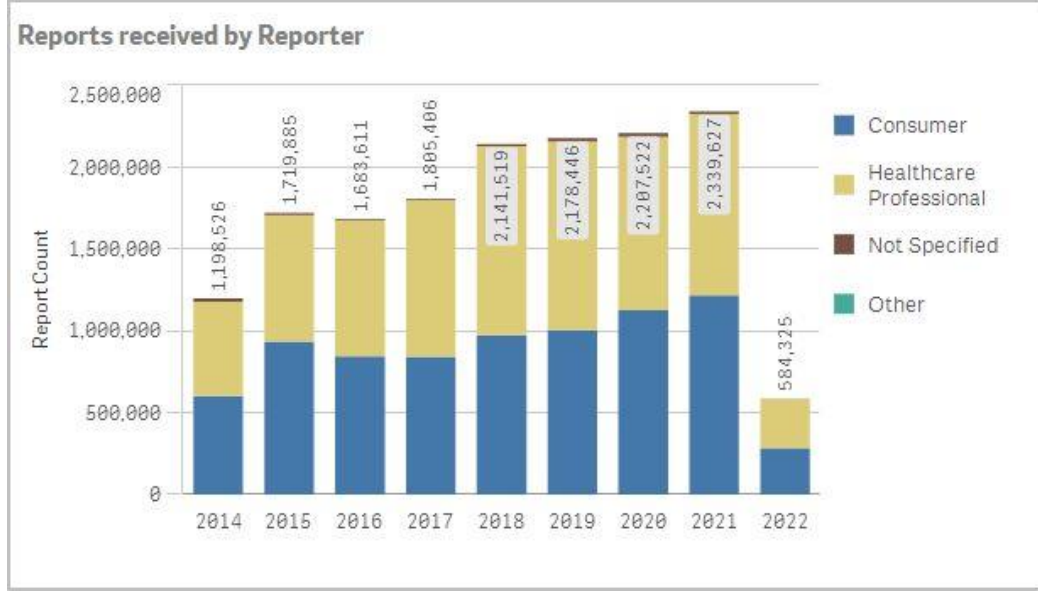
Uygulamanın faydaları, AİR raporlaması ve faaliyetlerinin önemine ilişkin güçlü yerel mesajlarla birlikte kullanıldığında en yüksek düzeydedir. Örneğin Ermenistan, Uygulamayı (7 Mayıs 2019) Sağlık Bakanı ve Sağlık Bakan Yardımcısının katıldığı resmi bir törenle başlattı. Sağlık Bakanı, Uygulamanın nasıl kullanılacağına ve işlevlerine dair bir sunum ile, uygulama kullanımını teşvik etti. Bu sunumun bir videosu Twitter ve Facebook gibi sosyal medya kanallarında dolaştırıldı ve Bakan, Facebook hesabından bilgi paylaştı. Elektronik afişler, infografikler, broşürler ve haber makaleleri gibi çeşitli materyaller kullanılarak organize ve kapsamlı bir iletişim planı uygulandı ve etkinlik ulusal televizyonda yer aldı. Sonuç olarak, Ermenistan vatandaşları, lansmanın ilk haftasında uygulamayı 900 kez indirdi.

Uygulamayı benimseyen diğer ülkeler de benzer bir yaklaşım benimsemiştir; Etiyopya Bakanı da lansman etkinliğine katıldı ve etkinlikle ilgili bilgileri Twitter'da proaktif olarak paylaştı. Uygulamanın lansmanından sonra sürekli tanıtımı ve farkındalığın artırılması, yeni kullanıcıları çekmek için çok önemlidir (WHO,2019).

Daha fazla katılımın etkisinin farkına varılması daha uzun zaman alacaktır, ancak bir farmakovijilans kültürünün teşvik edilmesi, uluslararası alanda hasta güvenliğinin iyileştirilmesinde ileriye doğru önemli bir adım olacaktır. Uygulama, ulusal farmakovijilans merkezlerinin faaliyetlerini desteklemek için genel bir araç olarak kullanılabilir, ancak tüberküloz ve sıtma gibi hastalıkları hedef alan yeni ilaç ve aşıların tanıtımını desteklemek için hastalık programlarıyla birlikte başlatılabilir. Uygulama, gerçek dünya ortamında ilaç ve aşıların güvenlik profili hakkında pazarlama sonrası bilgi oluşturmak için güçlü bir araç olabilir. Yeni bir ilacı tanıtırken, güvenlik profili tipik olarak sınırlıdır; bu sınırlama, klinik denemelerin ilacı, örneğin etnik köken ve hastalık yükü açısından hedef popülasyon kadar çeşitli olmayabilecek küçük hasta gruplarına maruz bırakmasından kaynaklanmaktadır. Ek olarak, yeni ilaç programları genellikle çok sayıda hastaya ilaçları kısa sürede ulaştırdığından, bu tarz uygulamaların kullanılabilir olması, gerçek zamanlı güvenlik gözetimi ve yeni güvenlik risklerinin hızlı bir şekilde belirlenmesi için çok değerlidir.

Web RADR uygulamasını kullanan ülkeler arasında bu sene ülkemizde yer almaktadır. Uygulama mobil telefonlara yüklenerek, Türkçe dil seçeneği ile bildirim yapma imkânı sağlamaktadır. Ancak, bildirim formu TÜFAM'ın online bildirim formu ile aynı olduğundan, daha önce de tartışmış olduğumuz inovatif özelliklerin pek çoğunu içermemektedir. Bunun yanı sıra, ülkemizde de mobil aplikasyon üzerinden bildirim yapılabileceğine dair diğer ülkelerde olduğu gibi bir tanıtım ne sağlık çalışanlarına ne de tüketicilere yapılmıştır.

Med safety(WEB RADR) uygulaması sürekli olarak geliştirilmektedir. Bu tür geliştirmeler, kullanıcılara hedeflenen mesajlaşma için açılır bildirimleri tetikleme, bir AİR raporunun parçası olarak farmakovijilans merkezine fotoğraf gönderme ve birden çok özelleştirilmiş raporlama formunun sunulmasını içerir (WHO,2019).



Şekil 9: 2014-2022 yılları arasında FDA'ya bildirilen advers etkilerin sayısı ve onu bildiren raportörlerinin oranı (www.fda.gov, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2022).

Şekil 9'da da görüldüğü üzere, 2014'ten itibaren bildirim yapılan advers etki sayısı artmaktadır. Özellikle son 2019-2021 yılları arasında tüm yıllar arasında yapılan en fazla bildirim sayılarına ulaşılmıştır. Bunun sebepleri arasında Covid 19 salgını da gösterilebilir, çünkü bu salgın ile birlikte geliştirilen aşılardan ve kullanılan ilaçların advers etkilerinin bildirimlerinin ne kadar önemli olduğunu hem tüketicilerin hem de sağlık çalışanlarının bir kez daha fark etmesini sağlamıştır.

Bunun yanı sıra 2014 yılından itibaren rapor sayılarının artması, WEB RADR gibi mobil uygulamaların kullanımının artışı ile de ilişkilendirilebilir. Bu mobil uygulama 2014 yılında geliştirilmeye başlanmış ve 2017 yılı itibarıyla de gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde de kullanılmaya başlanmıştır. Bunun bir etkisi olarak da özellikle sağlık çalışanları tarafından yapılan raporlamaların arttığı gözlemlenmektedir. Sağlık çalışanları yoğun çalışma tempolarından dolayı zaman sorunu yaşadıkları için bu tür AIR bildirimini kolaylaştırıcı uygulama ve web sitelerini tercih etme eğilimi gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra, 2019 yılından itibaren ülkemizde ilaç prospektüslerinde, olası yan etkilerin yer aldığı bölümün altında yan etkilerin raporlanması başlığı altında ilaç advers etkilerinin nasıl bildirileceği konusunda kısa bir bilgilendirme yazısı bulunmaktadır. Bu bilgiler sayesinde de tüketici tarafından yapılan bildirimlerin artması arasında bağlantı kurulabilir.

Farmakovijilans, sağlık sisteminin önemli bir bileşenidir. Farmakovijilans konusunda farkındalığın ve bilgi düzeyinin arttırılması ve advers etki bildiriminin yaygınlaştırılması, güvenli ilaç kullanımını ve kaliteli hasta bakımını sağlamanın yanı sıra, yeni geliştirilen ilaç ve aşılarında ortaya çıkabilecek spesifik advers etkilerin bulunmasına da katkı sağlayacaktır. Bu konuda sağlık çalışanları ve özellikle hastalar ile birebir iletişimde olan eczacılar büyük sorumluluk taşımaktadır. Bu sebeple, eczacılar sundukları sağlık hizmetini güvenli ilaç kullanımı açısından geliştirmeli, gerekli eğitimleri almalı ve advers etki bildirimindeki rollerinin önemini farkında olmalıdırlar. Ülkemizde de advers etki bildiriminin artmasını sağlayacak mobil aplikasyon gibi uygulamalar daha çok desteklenmeli ve bu uygulamalara yenilikçi özellikler kazandırılarak güncel kalmaları sağlanmalıdır.



8. KAYNAKLAR

Abay A., Şar S., Yemşen Ö. (2013). Türkiye'de Ruhsatlı Biyoteknolojik ve Biyobenzer Ürünlerde Mevcut Durumun Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Pharm Sci.* 2013;2(1):1-11

Abdel-Latif, M. M., & Abdel-Wahab, B. A. (2015). Knowledge and awareness of adverse drug reactions and pharmacovigilance practices among healthcare professionals in Al-Madinah Al-Munawwarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi pharmaceutical journal*, 23(2), 154-161.

Agbabiaka, T. B., Savović, J., & Ernst, E. (2008). Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug safety*, 31(1), 21-37.

Akıcı A, Kalaca S, Ugurlu MU, Toklu HZ, Iskender E, et al. 2004. Patient knowledge about drugs prescribed at primary healthcare facilities. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 13(12), 871-76.

Akıcı, A. (2009). National pharmacovigilance system and the role of family physicians. *Turkish Journal of Family Practice*, 13(2), 61-63.

Akici, A., Aydin, V., & Kiroglu, A. (2018). Assessment of the association between drug disposal practices and drug use and storage behaviors. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(1), 7-13.

Albayrak, A., & Karahalil, B., (2022). Pharmacist's Knowledge and Behaviors Toward Pharmacovigilance and Adverse Drug Reactions Reporting Process in Turkey.

Alraie, N. A., Saad, A. A., Sabry, N. A., & Farid, S. F. (2016). Adverse drug reactions reporting: a questionnaire-based study on Egyptian pharmacists' attitudes following an awareness workshop. *Journal of evaluation in clinical practice*, 22(3), 349-355.

Alsaleh, F. M., Alzaid, S. W., Abahussain, E. A., Bayoud, T., & Lemay, J. (2017). Knowledge, attitude and practices of pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among pharmacists working in secondary and tertiary governmental hospitals in Kuwait. *Saudi pharmaceutical journal*, 25(6), 830-837.

Altinel S, 2010. Gelişmiş ülkelerde uygulanmakta olan ilaç güvenliği (farmakovijilans) sistemlerinin incelenmesi, Türkiye'deki mevcut yapılanma ile karşılaştırılması ve ülkemizde oluşturulması amaçlanan denetim sisteminin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul

Al-Worafi, Y. M. (2020). Herbal medicines safety issues. In *Drug Safety in Developing Countries* (pp. 163-178). Academic Press.

Al-Worafi, Y. M., Kassab, Y. W., Alseragi, W. M., Almutairi, M. S., Ahmed, A., Ming, L. C., ... & Hadi, M. A. (2017). Pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: a perspective of community pharmacists and pharmacy technicians in Sana'a, Yemen. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 1175.

Anuradha, C. R., Komathi, J., & Subashree, A. (2020). A cross-sectional study on the knowledge, attitude, and practices of pharmacovigilance among health-care professionals at a tertiary care teaching hospital. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 10(08).

Aşkın, E. (2017), Ankara il merkezindeki serbest eczane eczacılarının eczacı-hasta iletişimine yaklaşımları üzerine bir çalışma. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara.

Avorn, J. (2012) Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med*, 367 (3), 193–197. doi: 10.1056/NEJMp1206652

Ballentine, C. (1981) Taste of raspberries, taste of death: the 1937 Elixir Sulfanilamide incident. *FDA Consumer Mag*, (June). URL <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/sulfanilamide>

Begum, M., Rivu, S. F., Hasan, M., Al, M., Nova, T. T., Rahman, M., ... & Begum, R. (2021). Disposal practices of unused and leftover medicines in the households of Dhaka metropolis. *Pharmacy*, 9(2), 103.

Belton, K. J., & European Pharmacovigilance Research Group. (1997). Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. *European journal of clinical pharmacology*, 52(6), 423-427.

Buharalıoğlu, C. K., & Buharalıoğlu, G. Y. (2019). Talidomit faciasının farmakovijilans etkinliklerinin gelişimi üzerine etkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 136-142.)

Calvo, B., Martinez-Gorostiaga, J., & Echevarria, E. (2018). The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and EU regulation. *Therapeutic advances in drug safety*, 9(10), 601-608.

Chen, D., Liu, S., Zhang, M., Li, S., & Wang, J. (2018). Comparison of the occurrence of antibiotic residues in two rural ponds: implication for ecopharmacovigilance. *Environmental monitoring and assessment*, 190(9), 539.

Craig, A., O'Mealey, P., & Carter, P. (2019). The Need for Greater Reporting of Medical Device Incidents. *INNOVATIONS*.

Çınaroğlu, S.(2017). Tıbbi Cihaz Vijilansı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 20(3), 385-395.

Dartnell, J. G., Anderson, R. P., Chohan, V., Galbraith, K. J., Lyon, M. E., Nestor, P. J., & Moulds, R. F. (1996). Hospitalisation for adverse events related to drug

therapy: incidence, avoidability and costs. Medical Journal of Australia, 164(11), 659-662.

Disaster/ Routledge P. (1998) 150 years of pharmacovigilance. Lancet 351, 1200–1201

Dişli, M., & Yeşilada, E. Türkiye 'de Bitkisel Tıbbi Ürünler (Türkiye'de Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu, Üretimi Ve Tağşiş). Journal of Biotechnology and Strategic Health Research, 3, 13-21.

Dokumacı A.D. (2016), Kahramanmaraş İlinde Çalışan Eczacıların Farmakovijilans Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana. (Danışman: Prof.Dr. Yusuf Karataş)

Douthwaite AH. (1938). Some recent advances in medical diagnosis and treatment. Br Med J.;1:1143

Easton, K. L., Brien, J. A. E., Parsons, B. J., & Starr, M. (1998). The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children. Medical journal of Australia, 169(7), 356-359.

Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The lancet, 356(9237), 1255-1259.

ERGÜN, Y. (2019). Farmakovijilans: Türk Mevzuatı Açısından Bir Değerlendirme. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14(3), 155-161.

Ergün, Y., Ergün, T. B., Toker, E., Ünal, E., & Akben, M. (2019). Knowledge attitude and practice of Turkish health professionals towards pharmacovigilance in a university hospital. International health, 11(3), 177-184.

European Commission Regulation (EC). (2009). No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, 2009

Fischer, M. M. (2009). Anthropological futures. Duke University Press.

Fornasier, G., Francescon, S., Leone, R., & Baldo, P. (2018). An historical overview over pharmacovigilance. International journal of clinical pharmacy, 40(4), 744-747.

Gavaza, P., Brown, C. M., & Khoza, S. (2010). Texas pharmacists' opinions on reporting serious adverse drug events to the Food and Drug Administration: a qualitative study. Pharmacy world & science, 32(5), 651-657.

Gavaza, P., Brown, C. M., Lawson, K. A., Rascati, K. L., Wilson, J. P., & Steinhardt, M. (2011). Influence of attitudes on pharmacists' intention to report serious adverse

drug events to the Food and Drug Administration. British journal of clinical pharmacology, 72(1), 143-152.

Granas, A. G., Buajordet, M., Stenberg-Nilsen, H., Harg, P., & Horn, A. M. (2007). Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. Pharmacoeconomics and drug safety, 16(4), 429-434.

Green, C. F., Mottram, D. R., Rowe, P. H., & Pirmohamed, M. (2001). Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. British journal of clinical pharmacology, 51(1), 81-86.

Grootheste, V. (1999). Attitudinal survey of voluntary reporting of adverse drug reactions. British journal of clinical pharmacology, 48(4), 623-627.

Gupta, P., Janodia, M. D., Jagadish, P. C., & Udupa, N. (2010). Medical device vigilance systems: India, US, UK, and Australia. Medical Devices (Auckland, NZ), 3, 67.

Güner, M. D., & Ekmekci, P. E. (2019). Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. Journal of drug assessment, 8(1), 13-20.

Gürsöz, H. (2018). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. TÜRK FARMAKOPE DERGİSİ, 8.

Hajj, A., Hallit, S., Ramia, E., Salameh, P., & Order of Pharmacists Scientific Committee—Medication Safety Subcommittee. (2018). Medication safety knowledge, attitudes and practices among community pharmacists in Lebanon. Current medical research and opinion, 34(1), 149-156.

Herdeiro, M. T., Figueiras, A., Polónia, J., & Gestal-Otero, J. J. (2006). Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting. Drug safety, 29(4), 331-340.

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete (Tarih:15.04.2014,Sayı:28973)

İstanbul Eczacı Odası, erişim tarihi: 1 Haziran 2022, <https://www.istanbuleczaciodasi.org.tr>

İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu Modül1(2014)---Adverse İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi

Jena, M., Mishra, A., & Maiti, R. (2019). Environmental pharmacology: source, impact and solution. Reviews on environmental health, 34(1), 69-79.

Jones, J. K., & Kingery, E. (2014). History of pharmacovigilance. Mann's pharmacovigilance, 11-24.

Kajii, T., Kida, M., & Takahashi, K. (1973). The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. Teratology, 8(2), 163-166.

Kaya, D., Sürmelioglu, N., & Karataş, Y. (2016). Farmakovijilansın Dünü, Bugünü ve Yarını.

Kopciuch, D., Zaprutko, T., Paczkowska, A., Ratajczak, P., Zielińska-Tomczak, Ł., Kus, K., & Nowakowska, E. (2019). Safety of medicines—Pharmacists' knowledge, practice, and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 28(12), 1543-1551.

Kose, S., Akin, E., & Cetin, M. (2017). Adverse drug reactions and causality: the Turkish version of Naranjo adverse drug reactions probability scale. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, 27(2), 210-211.

Köse, Ö., Sabuncuoğlu, S., Erkekoğlu, P., & Koçer-Gümüşel, B. (2018). Kozmetovijilans: Avrupa ve Türkiye'deki Güncel Durumu, Uygulamaları ve Kozmetovijilans Anketleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(1), 79-90.

Kumari, S., Rishishwar, P., & Palaniappan, S. (2017). Evaluation of Knowledge, Awareness and Attitude Practice among Health Care Professionals about Pharmacovigilance at Tertiary Care Hospital in Delhi. *Int J Pharma Res Health Sci*, 5(5), 1862-67.

Lapeyre-Mestre, M., Gary, J., Machelard-Roumagnac, M., Bonhomme, C., Bugat, R., & Montastruc, J. L. (1997). Incidence and cost of adverse drug reactions in a French cancer institute. *European journal of clinical pharmacology*, 53(1), 19-22.

Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*, 279(15), 1200-1205.

Lenz, W. (1966). Malformations caused by drugs in pregnancy. *American journal of diseases of children*, 112(2), 99-106.

Lenz, W., & Knapp, K. (1962). Foetal malformations due to thalidomide. In *Problems of Birth Defects* (pp. 200-206). Springer, Dordrecht.

Levy M.(1987) The epidemiological evaluation of major upper gastrointestinal bleeding in relation to aspirin use. In: Kewitz H, Roots I, Voigt K, editors. *Epidemiological concepts in clinical pharmacology*. Berlin: Springer;.p. 100–4.

Lilienfeld, D.E. (2008) The first pharmacoepidemiologic investigations: national drug safety policy in the United States, 1901–1902. *Perspect Biol Med*, 51 (2), 188–198.

Lindquist M.(2007) The need for definitions in pharmacovigilance. *Drug Safety*.;30(10):825-30.

Lindquist, M. (2008). Vigibase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Information Journal*, 42(5), 409-419.

Liu, J., Zhou, Z., Yang, S., Feng, B., Zhao, J., Liu, H., ... & Fang, Y. (2015). Factors that affect adverse drug reaction reporting among hospital pharmacists in Western China. *International journal of clinical pharmacy*, 37(3), 457-464.

Mann, R. D., & Andrews, E. B. (Eds.). (2007). *Pharmacovigilance*. John Wiley & Sons.

Mazzitello, C., Esposito, S., De Francesco, A. E., Capuano, A., Russo, E., & De Sarro, G. (2013). Pharmacovigilance in Italy: an overview. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 4(Suppl1), S20.

McBride, W. G. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 2(1358), 90927-8.

Meyboom, R. H., Egberts, A. C., Gribnau, F. W., & Hekster, Y. A. (1999). Pharmacovigilance in perspective. *Drug safety*, 21(6), 429-447.

Meyboom, R. H., Hekster, Y. A., Egberts, A. C., Gribnau, F. W., & Edwards, I. R. (1997). Causal or casual?. *Drug safety*, 17(6), 374-389.

Meyboom, R. H., Lindquist, M., & Egberts, A. C. (2000). An ABC of drug-related problems. *Drug safety*, 22(6), 415-423.

Montastruc, F., Bagheri, H., Lacroix, I., Damase-Michel, C., Chebane, L., Rousseau, V., ... & Montastruc, J. L. (2018). Adverse drug reaction reports received through the mobile app, VigibIP®: a comparison with classical methods of reporting. *Drug Safety*, 41(5), 511-514.

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

Moore, T. J., Cohen, M. R., & Furberg, C. D. (2007). Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Archives of internal medicine*, 167(16), 1752-1759.

Mukherjee, P. K. (2002). *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs*.

Mukherjee, P.K., Bahaur, S., Chaudhary, S.K., Kar, A., Mukherjee, K., 2015. Quality related safety issue—evidence based validation of herbal medicine farm to pharma. In: Mukherjee, P.K. (Ed.), *Evidence Based Validation of Herbal Medicine*. Elsevier, p. 332.

Mukherjee, P.K., Rai, S., Kumar, V., et al., 2007. Plants of Indian origin in drug discovery. *Expert. Opin. Drug. Deliv. Discov.* 2 (5), 633–657.

Mukherjee, P.K., Saha, K., Murugesan, T., Mandal, S.C., Pal, M., Saha, B.P., 1998. Screening of anti-diarrhoeal profile of some plant extracts of a specific region of West Bengal, India. *J. Ethnopharmacol.* 60, 85–89.

Nelson, R. C., Palsulich, B., & Gogolak, V. (2002). Good pharmacovigilance practices. *Drug safety*, 25(6), 407-414.

O'Callaghan, J., Bermingham, M., Leonard, M., Hallinan, F., Morris, J. M., Moore, U., & Griffin, B. T. (2017). Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: a survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88, 252-261.

Oreagba, I. A., Ogunleye, O. J., & Olayemi, S. O. (2011). The knowledge, perceptions and practice of pharmacovigilance amongst community pharmacists in Lagos state, south west Nigeria. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 20(1), 30-35.

Ozcagli, E., Alpertunga, B., & Tsatsakis, A. M. (2015). Biosimilar Drugs and Pharmacovigilance. *Pharm Anal Acta*, 6, 416.

Ozcan, G., Aykac, E., Kasap, Y., Nemutlu, N. T., Sen, E., & Aydinkarahaliloglu, N. D. (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.

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., ... & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329(7456), 15-19.

Pouyanne, P., Haramburu, F., Imbs, J. L., & Bégaud, B. (2000). Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *Bmj*, 320(7241), 1036.

Rajanandh, M., Praveen Kumar, V., & Yuvasakthi, S. (2016). Roles of Pharmacist in Pharmacovigilance: A Need of the Hour. *Journal of Pharmacovigilance*, 221.

Rogers, A. S., Israel, E., Smith, C. R., Levine, D., McBean, A. M., Valente, C., & Faich, G. (1988). Physician knowledge, attitudes, and behavior related to reporting adverse drug events. *Archives of Internal Medicine*, 148(7), 1596-1600.

Rohilla, A., Singh, N., Kumar, V., Kumar, M., Sharma, A. D., & Kushnoor, A. (2012). Pharmacovigilance: Needs and objectives. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* Oct-Dec, 2(4).

Sachse, C., Brockmoller, J., Bauer, S., 1999. Functional significance of a C? A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested

Sautebin, L. (2007). A cosmetovigilance survey in Europe. *Pharmacological research*, 55(5), 455-460.

Schutte, T., Tichelaar, J., Reumerman, M. O., van Eekeren, R., Rissmann, R., Kramers, C., ... & Keijsers, K. (2017). Pharmacovigilance skills, knowledge and attitudes in our future doctors—A nationwide study in the Netherlands. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 120(5), 475-481.

Sekhon, B. S., & Saluja, V. (2011). Biosimilars: an overview. *Biosimilars*, 1(1), 1-11.

Shamim, S., Sharib, S. M., Malhi, S. M., Muntaha, S. U., Raza, H., Ata, S., ... & Hussain, M. (2016). Adverse drug reactions (ADRS) reporting: awareness and reasons of under-reporting among health care professionals, a challenge for pharmacists. *SpringerPlus*, 5(1), 1-8.

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

Sportiello, L., Cammarota, S., de Portu, S., Sautebin, L. (2009). Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. *Pharmacol Res.*, 59(2), 101-6.

Su, C., Ji, H., & Su, Y. (2010). Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(3), 217-222.

8

Suyagh, M., Farah, D., & Farha, R. A. (2015). Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(2), 147-153.

Temiz Nemutlu, N. (2017). Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması.

Thomas, D., & Klika, C. (2019). Pharmacovigilance Systems. In *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research* (pp. 215-225). Elsevier.

Thorne, R. J., Bruggink, R. J., Kelly, S. J., Payne, S. J., Purcell, S. J., & Montgomery, D. A. (2018). Awareness and compliance with pharmacovigilance requirements amongst UK oncology healthcare professionals. *Ecancer medical science*, 12.

Tissier, M.H., Lepagnol, F. (2002). Cosmetovigilance: a French pharmacovigilance system for cosmetics developed by the French health products safety agency. A proposal for the future. *Therapie*, 57(3), 273-82.

TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). (2012a) Kozmetik Ürünlerin İstenmeyen Etkilerinin/Ciddi İstenmeyen Etkilerinin Kuruma Bildirimine İlişkin Kılavuz. Erişim: <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPageAttachment/U7mT8sjY.pdf>

TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu). (2012b) Nihai Kullanıcı ve Sağlık Mesleği Mensubu Tarafından Üreticiye Yapılacak Kozmetik Ürün İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirimlerine İlişkin Kılavuz. Erişim:

http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/Nihai_Kull_ve_SMM_Ureticiye_IE_CIE_Bildirimlerine_Iliskin_Kilavuz.pdf

TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu).(2012c) Üretici Tarafından Ciddi İstenmeyenEtkinin (CİE) Kuruma Bildirilmesine İlişkinKilavuz. Erişim: http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/UnitPages/%C3%9Cretici_Taraf%C4%B1ndan_C%C4%B0E_Bildirilmesine_Iliskin_Kilavuz.pdf
TİTCK. Ürün Takip Sistemi (ÜTS), (Erişim tarihi: 07.12.2020), <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/tibbicihaz/54>

Toklu, H. Z., an Soyalan, M., Gültekin, O., Özpolat, M., Aydın, M. D., Günay, A. Ç., ... & Akici, A. (2016). The knowledge and attitude of the healthcare professionals towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Northern Cyprus. *Journal of Pharmacovigilance*.

Toklu, H. Z.,& Mensah, E. (2016). Why do we need pharmacists in pharmacovigilance systems?. *Online journal of public health informatics*, 8(2).

Toklu, H. Z.,& Uysal, M. K. (2008). The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharmacy world & science*, 30(5), 556-562.

Tracol, P. (2016). Materials vigilance and traceability. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 102(1), S95-S103.

Trontell, A. (2004). Expecting the unexpected—drug safety, pharmacovigilance, and the prepared mind. *New England Journal of Medicine*, 351(14), 1385-1387.

TÜFAM 2017c. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Tüfama bildirilen advers reaksiyonlar nasıldeğerlendirilir? Erişim tarihi 20.09.2017. Erişim adresi,<http://www.titck.gov.tr/Ilac/Farmakovijilans>

Türk Tabipler Birliği. 2012. Bitkisel Ürünler ve Sağlık: Bilimsel Çerçeve ve Etik açısından Yaklaşım. (pp.10-29). Ankara: TTB Yayını. Erişim adresi:<https://www.ttb.org.tr/kutuphane/bitkisel.pdf>

Van Grootheest, A. C.,& De Jong-van den Berg, L. T. W. (2005). The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 1(1), 126-133.

Velo, G.,& Moretti, U. (2010). Ecopharmacovigilance for better health.

Vessal, G., Mardani, Z., & Mollai, M. (2009). Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. *Pharmacy world & science*, 31(2), 183-187.

Vural, F., Çiftçi, S., & Vural, B. (2014). The knowledge, attitude and behaviours of nurses about pharmacovigilance, adverse drug reaction and adverse event reporting in a state hospital. *Northern clinics of Istanbul*, 1(3), 147.

Wax, P.M. (1995) Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med*, 122 (6), 456–461.

WEB RADR, erişim tarihi: 10 Mayıs 2022, <https://web-radr.eu/>

WHO. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva: WHO; 2002.

WHO. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Geneva: WHO; 2006 with caffeine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 47, 445–449.

Woodcock, J., Behrman, R. E., & Dal Pan, G. J. (2011). Role of postmarketing surveillance in contemporary medicine. *Annual review of medicine*, 62, 1-10.

World Health Organization. (2002). The importance of pharmacovigilance.

World Health Organization. (2004). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines (No. WHO/EDM/2004.8). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2004). WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems.

World Health Organization. (2005). The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 2-7.

World Health Organization. (2019). WHO pharmaceuticals newsletter: 2022, No. 6. WHO pharmaceuticals newsletter, (1), 3-29.

Zuñiga, L., & Calvo, B. (2010). Biosimilars: pharmacovigilance and risk management. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19(7), 661-669.

9. EKLER

Ek 1: Kurum İzin yazısı



Ek 2: Advers reaksiyon bildirim formu



**ADVERS REAKSİYON
BİLDİRİM FORMU**
TÜRKİYE FARMAKOVİJÜLANS MERKEZİ

A. HASTAYA AIT BİLGİLER				B. Ciddiyet Katsayı	
1. Hastanın Adı ve Soyadının İlk Harfleri:		2. Doğum Tarihi:		3. Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek	4. Boy: ____ cm
		Gün	Ay		
					5. Ağırlık: ____ kg
B. ADVERS REAKSİYONLAR (LER)					
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız:		2. Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	3. Bitiş Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	4. Sonuç:	
				☐ İyileşmiş/Ölüm ☐ İyileşmiş/Çözülüyor ☐ Genel Durumun İyileştiği/Çözülmesi ☐ Devam Ediyor ☐ Ölüme sona erdi ☐ Bilinmiyor ☐ Diğer: _____	
				☐ Hayatı Tehdit Etti ☐ Hastaya Yavaş Sebep Olma veya Yavaş Sebep Olmadı (____gün) ☐ Kalıcı veya Kalıcı Olmayan Sebep veya İki Sebep Neden Olma ☐ Kozmetik Anomali veya Doğum Kusuru ☐ Tıbbi olarak önemli (uzun açıklama)	
				Hasta oldu ise olan nedeni:	
				Çözüm yapıldı mı? ☐ Evet ☐ Hayır (evet ise ilgili olanları yazınız)	
3. Laboratuvar Bulguları (Tanımlayıcı Bilgi - Gün / Ay / Yıl)					
4. İlgili Tıbbi Öykü / İlgili Zamansal Hastalıklar (Örneğin: Alerji, gebelik, ağrı ve akut kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon...vb) kromozomal anomaliler için gebelik zamanı içinde tüm ilaçlar ve tedavi kullanıldığı hastalıklar ile birlikte son menstruasyon tarihi de belirtilir. (Gün / Ay / Yıl)					
C. KULLANILAN İLLERİ/ÖNERİLER					
1. Şişirici Etilen İlaç Adı	2. Verildiği Tarih	3. Günlük Dosis	4. Kullanıldığı Tarih (Gün/Ay/Yıl)	5. İlaçın Hastaya Verildiği Tarih (Gün/Ay/Yıl)	6. Etki Durumu
					7. İlaç Etkisi Olmadı mı?
					8. İlaç kullanımı veya doz artışıyla advers reaksiyon başladı mı?
					9. İlaç Yemeden Verildi mi?
					10. İlaç Yemeden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
11. İlgili Zamansal Kullanılan İlaçlar (Çoklu Advers Reaksiyon Teorisi için kullanılır Hangi)					
12. Diğer Özetler ve Yorumlarından Başka Tıbbi Durumun Kaldırılması İlgili Bir Sorundan Şüpheleniyor (Evet, Lütfen Şişirici Etilen Olanları Sıralı Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Gösteriniz.)					
13. Advers Reaksiyonun Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar ve Kullanım Tarih (gün/ay/yıl) ile ilgili					
D. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AIT BİLGİLER					
1. Adı, Soyadı :		2. Unvanı :		3. Kurumun Adı :	
		3. Tel. No:		4. Kurumun Adres:	
4. Adresi :		5. Faks :		5. Ürün Güvenliği Sorumlusunun Adı ve Soyadı:	
		6. E-posta:		6. Adres:	
7. İlaç :		8. Rapor İmzaya da tabii mi? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor		7C. İmza:	
9. Rapor Tarihi:		10. Rapor Tipi: ☐ İlk ☐ Takip		8. Raporun Tıbbi Bilgiye Tabii mi?	
		Hayır ise:		9. Raporun Tıbbi Bilgiye Tabii mi?	
				10. Raporun Tıbbi Bilgiye Tabii mi?	
				11. Raporun Tıbbi Bilgiye Tabii mi?	
				12. Raporun Tıbbi Bilgiye Tabii mi?	

e-posta: advers@tsk.gov.tr ; Sık: 0(312) 218 35 99 ; tel: 0(312) 218 30 00; Formu mevcut olduğunca tam doldurunuz.. Formu sayılı ekibinizdeniz.

Ek 3: CIOMS formu

CIOMS FORM											
SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT											
I. REACTION INFORMATION											
1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION ☐ PATIENT DIED ☐ INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION ☐ INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY ☐ LIFE THREATENING	
		Day	Month	Year			Day	Month	Year		
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant test/lab data)											
II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION											
14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)								20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? ☐ YES ☐ NO ☐ NA			
15. DAILY DOSE(S)						16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION			21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? ☐ YES ☐ NO ☐ NA		
17. INDICATION(S) FOR USE											
18. THERAPY DATES (from/to)						19. THERAPY DURATION					
III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY											
22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)											
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)											
IV. MANUFACTURER INFORMATION											
24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER											
24b. MFR CONTROL NO.											
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER											
24d. REPORT SOURCE ☐ STUDY ☐ LITERATURE ☐ HEALTH PROFESSIONAL											
DATE OF THIS REPORT						25a. REPORT TYPE ☐ INITIAL ☐ FOLLOWUP					

[illegible]

Ek 5: Sağlık Mesleği Mensubunun Kuruma İstenmeyen Etki (İe)/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formu



**SAĞLIK MESLEĞİ MENSUBUNUN KURUMA
İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE)
BİLDİRİM FORMU**

İlk Rapor ☐ Takip Raporu ☐

Kayıt No: _____

Rapor Tarihi (Gün/Ay/Yıl): _____

A. BİLDİRİM YAPAN KİŞİYE AİT BİLGİLER	D. İSTENMEYEN ETKİ
1. Adı Soyadı*:	23. İstenmeyen etki ☐ 24. Ciddi İstenmeyen etki ☐
2. Mesleği / Diploma no*:	25. Kullanım Yeri:
3. Adresi*:	Saç ☐ Cilt ☐ Tırnak ☐ Göz ☐ Dış Genital Bölge ☐ Ağız İçi ☐ Dış ☐ Diğer (belirtiniz) ☐
4. Telefon Numarası*:	26. İstenmeyen / Ciddi istenmeyen etkiyi tanımlayınız.*:
5. E-posta:	- alerjik kontakt dermatit ☐
6. Çalıştığı Kurum / Kuruluş / Muayenehane / Eczane*:	- irritasyonun neden olduğu kontakt dermatit ☐
	- fotoalerjik kontakt dermatit ☐
	- fototoksik etkinin neden olduğu kontakt dermatit ☐
	- konjunktivit ☐
	- ürtiker ☐
	- akne kozmetika / folikülit ☐
	- ağız boşluğu mukoz membranının deskuamasyonu ☐
	- ağız boşluğu mukoz membranının irritasyonu ☐
	- granülom ☐
	- onkolizis ☐
	- sublingual hemoraji ☐
	- anonsia ☐
	- alopesi ☐
	- hipo-pigmentasyon ☐
	- hiper-pigmentasyon ☐
	- diş hassasiyeti ☐
	- farklı sistemik etkiler ☐
	- diğer ☐ (Belirti / Belirtilerin tarifi)
B. ÜRÜNE AİT BİLGİLER	
7. Markası - Açık Adı*:	
8. Sunum şekli (sabun, şampuan, krem, losyon vb):	
9. Kullanım amacı ve kullanım yeri:	
10. Seri Numarası:	
11. Üreticisi (adı, adresi vb)*:	
12. Ürünün alındığı yer (adı-adresi):	



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 - Fax : (0 312) 218 34 60 - e-posta: kozmetovijilans@titck.gov.tr
www.titck.gov.tr

SAĞLIK MESLEĞİ MENSUBUNUN KURUMA İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

13. Ürünün kullanımına ilk başlandığı tarih: 14. Kullanıldığı süre/Kullanım sıklığı: 15. Kişisel kullanım ☐ 16. Profesyonel kullanım ☐	27. Belirti/lerin başlama tarihi ve/veya teşhis tarihi (gün/ay/yıl): 28. İstenmeyen etkinin tedavisi (tedavi için kullanılan ilaçlar, kullanım tarihleriyle birlikte) (gün/ay/yıl):
C. TÜKETİCİ / HASTAYA AİT BİLGİLER	
17. Adı ve soyadının baş harfleri*: 18. Doğum tarihi (gün/ay/yıl): 19. Yaşı: Cinsiyeti:	29. Sonuç: ☐ İyileşti/Düzeldi ☐ Sekel Burakarak İyileşti/Düzeldi ☐ İyileşiyor/Düzeliyor ☐ Ölümle sonuçlandı (Otopsi raporunu ekleyiniz) ☐ Devam Ediyor ☐ Diğer ☐ Bilinmiyor
20. Bilinen ve/veya test edilmiş alerjisi var mı? (varsa açıklayınız.)	30. Ürün/ürünlerle ilgili önceden bilinen/deneyimlenen istenmeyen etki varsa belirtiniz.
21. Ciltte patolojik durum var mı? Varsa nedir?	31. Bitmiş ürün ve şüpheli içerik için varsa alerji test sonuçları detayları ile birlikte (ürün ismi, içeriği, kullanılan metot, bekleme zamanı, sonuçlar, yorum) ekleyiniz.
22. Şüpheli gebelik / emzirme var mı?	32. Varsa birlikte kullanılan diğer kozmetik ürün/ilaçlar/bitkisel preparatlar ticari isimleri:

E. İSTENMEYEN ETKİ - KOZMETİK ÜRÜN İLİŞKİSİ

Kozmetik ürün kullanıldıktan sonra oluşuyor	Yandaki kriterlere göre:
Kozmetik ürünün yeniden kullanılması ile aynı etki oluşuyor	İlk 4'üne uyuyor ise ☐ Oldukça Mümkün
Kozmetik ürün ile istenmeyen etki arasında zaman ilişkisi bulunmaktadır.	İlk 3'üne uyuyor ise ☐ Mümkün
Kozmetik ürün kullanımı bırakılınca kayboluyor.	İlk 2'sine uyuyor ise ☐ Olası
Kesinlikle kozmetik ürüne bağlı bir istenmeyen etki değil	Birincisine uyuyor ise ☐ Şüpheli
	Hiçbiri geçerli değil ise ☐ İlgisiz / İlişiksiz

Not: Bu bilgiler tüketici beyanına göre doldurulmuştur.

(*) doldurulması zorunlu alanlar. Formu mümkün olduğunca tamı doldurunuz. Forma sayfa ekleyebilirsiniz.

Sağlık mesleği mensubunun adı soyadı, imzası ve varsa kaşesi



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00 - Fax : (0 312) 218 34 60 - e-posta: kozmetovijilans@rutck.gov.tr

Ek 6: Üreticinin Kuruma Ciddi İstenmeyen Etki Bildirimi Formu



**ÜRETİCİNİN KURUMA CİDDİ
İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU**

1) Vaka raporu	2) Üretici
Üretici rapor numarası: Kurum kod numarası: Rapor tipi: ☐ Başlangıç ☐ İzleme (devam, takip) ☐ Son Üretici alış tarihi (üreticiye vaka geliş tarihi) (gün/ay/yıl): Kuruma gönderilme tarihi (gün/ay/yıl):	Üretici adı (Kozmetik Kanunu'na göre): Adresi: Telefon numarası: E-posta:
3) Ciddilik kriteri	
☐ Geçici ya da kalıcı yetersizlik ☐ Konjenital anomali ☐ Sakatlık ☐ Acil hayati tehlike ☐ Hastanede bulunma ☐ Ölüm	
4) İlk rapor eden	5) Nihai kullanıcı
☐ Nihai kullanıcı ☐ Sağlık mesleği mensubu ☐ Diğer (belirtiniz): Raporlanan bilgi bir hekim tarafından doğrulandı mı? : ☐ Evet ☐ Hayır	Kodu (ad ve soyadının baş harfleri): Yaş (CİE zamanında): Doğum tarihi (gün/ay/yıl): Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek İkamet edilen ülke/şehir:
6) Şüphelenilen ürün	7) Ciddi istenmeyen etkinin tanımı (CİE)
a) Şüphelenilen ürünün tam adı: Üretici: Ürün kategorisi (işlev kodu): Parti/seri numarası: Bildirim numarası:	a) Etkinin tipi: - Başlangıç tarihi (gün/ay/yıl): - Ürünün kullanıma başlanmasından ilk semptomların görülmesine kadar geçen süre (dakika/saat/gün/ay):



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60
www.ticlk.gov.tr

ÜRETİCİNİN KURUMA CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

Ürün Türkiye'den başka bir ülkede piyasada bulunuyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor

Evet ise hangi ülke / ülkeler belirtiniz:

b) Ürünün kullanımı:

İlk kullanım tarihi (gün/ay/yıl):

Kullanma sıklığı: ...defa / ... (gün/hafıza/ay/yıl)

Profesyonel kullanım: ☐ Evet ☐ Hayır

Uygulama yeri/leri:

Ürün kullanımı durduruldu mu? :

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor

Ürün kullanımının durdurulma tarihi (gün/ay/yıl):

c) Şüphelenilen ürüne yeniden maruziyette istenmeyen etki görüldü mü?

☐ Pozitif ☐ Negatif ☐ Gerçekleştirilmedi

☐ Bilinmiyor

d) Eş zamanlı kullanılan ve şüphelenilen diğer kozmetik ürünler:

Tamamlayıcı bilgiler belgelere bağlı olarak eklenebilir.

- Ürünün son kullanılmasıyla ilk semptomların görülmesine kadar geçen süre (dakika/saat/gün/ay):

- Rapor edilen belirtiler / semptomlar:

- Rapor edilen teşhis (eğer varsa):

b) CİE yeri

☐ Deri, ilgili alan/ lar :

☐ Kafa derisi

☐ Saçlar

☐ Gözler

☐ Dişler

☐ Tırnaklar

☐ Dudaklar

☐ Mukoza, belirtiniz:

☐ Diğerleri, belirtiniz:

☐ CİE ürünün uygulandığı vücut alanında

☐ CİE ürünün uygulandığı vücut alanının dışında

8) Ciddi istenmeyen etkilerin sonuçları

☐ İyileşti Eger iyileştiyse iyileşme tarihini belirtiniz:

☐ İyileşiyor ☐ Sekel bırakarak iyileşti ☐ Devam ediyor ☐ Bilinmiyor ☐ Diğer:





T.C. Sağlık Bakanlığı
T.C. Sağlık Bakanlığı
T.C. Sağlık Bakanlığı

ÜRETİCİNİN KURUMA CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

9) İlgili altta yatan durumlar

- ☐ Var ☐ Yok ☐ Bilmiyorum *Var ise, belirtiniz :*
☐ İlgili tedavi/ler:
☐ Ek olarak eş zamanlı kullanılan diğer ürünler (ilaçlar, gıda takviyeleri, gıda vb. ...):

10) İlgili tıbbi bilgi / geçmiş

- ☐ Alerjik rahatsızlıklar, belirtiniz:
Eğer önceden testler yapıldıysa tiplerini ve sonuçlarını belirtiniz:
☐ Deri hastalıkları, belirtiniz:
☐ Diğer ilişkili altta yatan hastalık/lar:
☐ Fototipi içeren deri özellikleri:
☐ Diğerleri (örneğin: özel iklimatik koşullar ya da spesifik maruziyet):

11) Vaka yönetimi

a) CİE tedavisi

Reçetelenen ilaçlar: Ürün adı (INN)	Dozu	Süresi

b) Diğer tedbir/ler:

Süresi / tamamlayıcı detaylar:

c) İstenmeyen etkinin ciddiliği

c-1) Fonksiyonel yetersizlik (ulaşılabiliyorsa)

Tanım:

- ☐ Geçici ise süreyi belirtiniz:



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60
www.ticak.gov.tr

ÜRETİCİNİN KURUMA CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi: ☐ Mevcut sağlık raporu:

☐ Fonksiyonel yetersizliğin düzenleyici tedavisi:

c-2) Sakatlık (ulaşılabiliyorsa), %'sini belirtiniz:

Tanım:

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi

☐ Mevcut sağlık raporu

c-3) Hastanede bulunma (ulaşılabiliyorsa):

Hastanede bulunma süresi: Hastane adı ve adresi:

Hastanede bulunma süresince düzenleyici tedavi:

Reçetelenen ilaçlar: Ürün adı (INN)	Dozu	Süresi

Tedavi /hastanede bulunma sonrası alınan tedbirler:

c-4) Konjenital anomaliler (ulaşılabiliyorsa):

☐ Hamilelik esnasında tespit edildi

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi

☐ Doğum sonrası teşhis

c-5) Acil hayati risk (ulaşılabiliyorsa):

Tedavi ve spesifik tedbirler:

c-6) Ölüm (ulaşılabiliyorsa):

Tarih (gün/ay/yıl):

Teşhis:

☐ Ölüm raporu

12) Tamamlayıcı araştırmalar

☐ Evet ☐ Hayır *Evet ise, belirtiniz:*

☐ Alerji testleri:

☐ Şüphelenilen kozmetik ürün/ler ile gerçekleştirilen deri test/leri:



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

www.ticck.gov.tr

ÜRETİCİNİN KURUMA CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

Test edilen ürün/ler	Kullanılan yöntem/ler	Okunan değerler	Sonuçlar

☐ Maddelerle gerçekleştirilen deri testi/leri (ulaşılabiliriyorsa, tüm sonuçları bu forma ekleyiniz)

☐ Alerji testinin diğer sonuçları:

☐ Diğer ek araştırma/ lar (sonuçlarla beraber belirtiniz):

13) Üretici Özeti (Üreticinin CİE ile ilgili ifadeleri)

a) Öykü

b) Takibi

Kurum vaka tanımlama numarasını / işlem takip numarası belirtiniz (ulaşılabiliriyorsa):

c) Nedensellik değerlendirmesi

☐ Çok olası ☐ Olası ☐ Açıkça ilişkilendirilemeyen ☐ Olası değil

☐ Hariç tutulan ☐ Değerlendirilemeyen

d) Düzeltici faaliyetler

☐ Evet ☐ Hayır *Evet ise belirtiniz:*

e) Bildirim yapılan kurum / kuruluşlar:

f) Yorumlar

Üreticinin adı soyadı, imzası ve varsa kaşesi



Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

www.ticak.gov.tr

Ek 7: Nihai Kullanıcının Üreticiye İstenmeyen Etki/Ciddi İstenmeyen Etki Bildirim Formu



**NIHAİ KULLANICININ ÜRETİCİYE
İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE)
BİLDİRİM FORMU**

1) Nihai kullanıcıya ait bilgiler	2) Ciddilik kriteri
Adı soyadı: Yaş (İE/CİE zamanında): Doğum tarihi (gün/ay/yıl): Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek Adresi: Telefon numarası: E-posta:	☐ Geçici ya da kalıcı yetersizlik ☐ Konjenital anomali ☐ Sakatlık ☐ Acil hayati tehlike ☐ Hastanede bulunma ☐ Ölüm
3) Şüphelenilen ürün	4) İstemeyen/ciddi istenmeyen etkinin tanımı
a) Şüphelenilen ürünün tam adı: Üretici: Parti / seri numarası: b) Ürünün kullanımı İlk kullanım tarihi (gün/ay/yıl): Kullanma sıklığı: ...defa / ... (gün/hafta/ay/yıl) Profesyonel kullanım: ☐ Evet ☐ Hayır Uygulama yeri/leri: Ürün kullanımı durduruldu mu? : ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor Ürün kullanımının durdurulma tarihi (gün/ay/yıl): c) Şüphelenilen ürüne yeniden maruziyette istenmeyen etki görüldü mü? ☐ Pozitif ☐ Negatif ☐ Gerçekleştirilmedi ☐ Bilinmiyor	a) Etkinin tipi: - Başlangıç tarihi (gün/ay/yıl): - Ürünün kullanıma başlanmasından ilk semptomların görülmesine kadar geçen süre (dakika/saat/gün/ay): - Ürünün son kullanılmasıyla ilk semptomların görülmesine kadar geçen süre (dakika/saat/gün/ay): - Belirtiler / semptomlar: - Rapor edilen teşhis (eğer varsa):



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60
www.titck.gov.tr

**NİHAİ KULLANICININ ÜRETİCİYE
İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE)
BİLDİRİM FORMU**

d) Eş zamanlı kullanılan ve şüphelenilen diğer kozmetik ürünler:

Tamamlayıcı bilgiler belgelere bağlı olarak eklenebilir.

b) İE/CİE yeri

☐ Deri, ilgili alan/ lar :

☐ Kafa derisi

☐ Saçlar

☐ Gözler

☐ Dişler

☐ Tırnaklar

☐ Dudaklar

☐ Mukoza, belirtiniz:

☐ Diğerleri, belirtiniz:

☐ İE/CİE ürünün uygulandığı vücut alanında

☐ İE/CİE ürünün uygulandığı vücut alanının dışında

5) İstenmeyen etkilerin/ciddi istenmeyen etkilerin sonuçları

☐ İyileşti *Eğer iyileştiyse iyileşme tarihini belirtiniz:*

☐ İyileşiyor ☐ Sekel bırakarak iyileşti ☐ Devam ediyor ☐ Bilinmiyor ☐ Diğer:

6) İlgili altta yatan durumlar

☐ Var ☐ Yok ☐ Bilinmiyor *Var ise, belirtiniz :*

☐ İlgili tedavi/ler:

☐ Ek olarak eş zamanlı kullanılan diğer ürünler (ilaçlar, gıda takviyeleri, gıda vb. ...):

7) İlgili tıbbi bilgi / geçmiş

☐ Alerjik rahatsızlıklar, belirtiniz:

Eğer önceden testler yapıldıysa tiplerini ve sonuçlarını belirtiniz:

☐ Deri hastalıkları, belirtiniz:

☐ Diğer ilişkili altta yatan hastalık/ lar:

☐ Fototipi içeren deri özellikleri:



Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA

Tel: (0 312) 218 30 00- Fax: (0 312) 218 34 60

www.ticck.gov.tr

NİHAİ KULLANICININ ÜRETİCİYE İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE) BİLDİRİM FORMU

☐ Diğerleri (örneğin: özel iklimik koşullar ya da spesifik maruziyet):

8) Vaka yönetimi

a) İE/CİE tedavisi

Reçetelenen ilaçlar: Ürün adı	Dozu	Süresi

b) Diğer tedbir/ler:

Süresi / tamamlayıcı detaylar:

c) İstenmeyen etkinin ciddiliği

c-1) Fonksiyonel yetersizlik (ulaşılabiliyorsa)

Tanım:

☐ Geçici ise süreyi belirtiniz:

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi:

☐ Mevcut sağlık raporu:

☐ Fonksiyonel yetersizliğin düzenleyici tedavisi:

c-2) Sakatlık (ulaşılabiliyorsa), %'sini belirtiniz:

Tanım:

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi

☐ Mevcut sağlık raporu

c-3) Hastanede bulunma (ulaşılabiliyorsa):

Hastanede bulunma süresi:

Hastane adı ve adresi:



**NİHAİ KULLANICININ ÜRETİCİYE
İSTENMEYEN ETKİ (İE) CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE)
BİLDİRİM FORMU**

Hastanede bulunma süresince düzenleyici tedavi:

Reçetelenen ilaçlar: Ürün adı	Dozu	Süresi

Tedavi / hastanede bulunma sonrası alınan tedbirler:

c-4) Konjenital anomaliler (ulaşılabiliyorsa) :

☐ Hamilelik esnasında tespit edildi

☐ Mevcut uzman değerlendirmesi

☐ Doğum sonrası teşhis

c-5) Acil hayati risk (ulaşılabiliyorsa):

Tedavi ve spesifik tedbirler:

c-6) Ölüm (ulaşılabiliyorsa):

Tarih (gün/ay/yıl):

Teşhis:

☐ Ölüm raporu

9) Tamamlayıcı araştırmalar

☐ Evet ☐ Hayır *Evet ise, belirtiniz :*

☐ Alerji testleri :

☐ Şüphelenilen kozmetik ürün/ler ile gerçekleştirilen deri test/leri:

Test edilen ürün/ler	Kullanılan yöntem/ler	Okunan değerler	Sonuçlar



**NİHAİ KULLANICININ ÜRETİCİYE
İSTENMEYEN ETKİ (İE)/CİDDİ İSTENMEYEN ETKİ (CİE)
BİLDİRİM FORMU**

- ☐ Maddelerle gerçekleştirilen deri testi/leri (ulaşılabiliyorsa, tüm sonuçları bu forma ekleyiniz)
- ☐ Alerji testinin diğer sonuçları:
- ☐ Diğer ek araştırma/ lar (sonuçlarla beraber belirtiniz):

10) Yorumlar

Nihai kullanıcının adı soyadı ve imzası



Ek 8: Anket formu

Lütfen size uygun olan cevabı işaretleyiniz.

KİŞİSEL BİLGİLER						
1	Cinsiyetiniz	Erkek ()	Kadın ()			
2	Yaşınız (Doğrudan yaş yazılabilir)					
3	Öğrenim Durumunuz	Lisans ()	Yük. Lisans ()	Doktora ()		
4	Eczane eczacısı olarak hizmet süreniz	1-5 yıl ()	6-10 yıl ()	11-15 yıl ()	16-20 yıl ()	21 yıl ≤ ()
5	Eczane Tipi (birden fazla seçilebilir)	Mahalle ()	Cadde üstü ()	Hastane karşısı ()	ASM / Poliklinik ()	AVM ()
6	Eczane Konumu	Merkez ()	Perifer ()			
7	Eczanenizin Bulunduğu İl/İlçe nedir?					

8- Bir ilaçla ilgili advers etki bildirimi yapacaksınız, hangi kuruluşa / kime bildirim yaparsınız?

TÜFAM ()	İlgili İlaç Firması ()	Hastane İrtibat Noktaları ()	Reçeteyi Yazan Hekim ()	Hastanın kendisi ()	Diğer () Belirtiniz -----
--------------	----------------------------	----------------------------------	-----------------------------	-------------------------	----------------------------------

9- Advers etki bildirim formunu nereden tedarik etmeniz gerektiğini biliyor musunuz?

Evet
()

Hayır
()

Kısmen
()

10- Aşağıdakilerden hangisi olduğunda advers etki bildirimi yaparsınız? Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz.

Advers Etki ciddi nitelikteyse ()	Advers Etki sıradışıysa ()	Advers Etki yeni bir üründen kaynaklıysa ()	advers etki olduğu kesinse ()	Advers Etki prospektüste yer alıyorsa ve iyi bilinmekteyse ()
---------------------------------------	--------------------------------	---	-----------------------------------	---

11- ciddi advers etki görülmüş olan bir hastayla karşılaştıysanız ne yapardınız? Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz.

- Doktorla iletişime geçtim ()
Advers etki biliniyor mu diye araştırırdım ()
Hastayı doktora yönlendirirdim ()
Hastaya ilacı bırakmasını tavsiye ederdim ()
Advers etki bildirim formu doldururdum ()
Diğer () Belirtiniz.....

12- Hiç ciddi advers etki bildirimi (ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan) yaptınız mı?

- Evet () Hayır ()

13- Şimdiye dek kaç tane advers etki bildirimi yaptınız?

- Hiç yapmadım ()
1 ()
2-4 ()
5-7 ()
8-10 ()
10+ ()

14- bildirim yapmadan sadece gözlemlediğiniz advers etki oldu mu ?

EVET () HAYIR ()

15. Advers etki bildirimini olması gerekenden daha nadir bildiriyor ya da hiç bildirmiyorsanız, Aşağıdaki faktörlerden hangisi yada hangileri bildirim yapmanızı engelliyor? Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.

- Bildirim sürecinin zorluğu ()
Bildirim formlarına ulaşamamak ()
Bildirim için yeterli bilgiye ulaşamamak ()
Bildirim nasıl yapılacağını bilmemek ()
Çok bilinen bir yan etki olması ()
Karşılaştığım tüm advers etkileri bildirdim ()
Zaman kısıtlılığı ()
Hasta gizliliği ()
Advers etki olduğundan emin olmama ()
Hata yapmaktan korkma ()
Geri bildirim almamak ()
Bildirimden hekimin sorumluluğu olduğunu düşünme ()
Bildirimden firmanın sorumluluğu olduğunu düşünme ()
Diğer ()
Belirtiniz.....

16- bildirim yapmak için öncelikle hangi yolu tercih edersiniz?

Mobil aplikasyon ()

Faks ()

Telefon ()

Web sayfası ()

Mail ()

Diğer..... belirtin.

17 a-Farmakovijilans ile ilgili hiç eğitim aldınız mı?

Evet ()	Hayır ()
-------------	--------------

17.b Cevabınız evetse, hangi kurumdan eğitim aldınız? (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz.)

TÜFAM ()

Eczacı Odası / TE ()

İlaç Firması ()

Üniversite ()

Diğer () Belirtiniz.

18 - İlaç KÜB ve KT'sinde gözlemlenebilen ters siyah üçgen ▼ ambleminin ne anlama geldiğini biliyor musunuz?

Evet () Belirtiniz.....	Hayır ()
--------------------------------	--------------

18.a Cevabınız evet ise ne anlama geldiğini belirtiniz.....

19. ters siyah üçgen amblemi olan ilaçlar ile ilgili hiç bildirim yaptınız mı?

EVET () HAYIR ()

20. eczanenizde ilaç verirken hastalara olası advers etkiler hakkında

danışmanlık veriyor musunuz? EVET () HAYIR () KISMEN ()

21. hastalara ilacın advers etkisi ile ilgili olaylarla nasıl başa çıkmaları

konusunda danışmanlık yapıyor musunuz? EVET () HAYIR () KISMEN ()

22. Size göre aşağıdaki ürünlerden hangisi ya da hangileri advers etki bildirim açısından daha fazla öneme sahiptir? birden fazla şık işaretleyebilirsiniz.

Orijinal ilaç ()

Eşdeğer ilaç ()

Orijinal biyoteknolojik ilaç ()

Biyobenzerler ()

23. orijinal biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler ile ilgili, size göre aşağıdaki alanlardan hangilerine dikkat edilmelidir? birden fazla şık işaretleyebilirsiniz.

İzlenebilirlik ()

Güvenlik profili ()

Etkinlik profili ()

Kalite ()

İmmünojenisite ()

Diğer () Belirtiniz.

24. Aşağıdakilerle ilgili bilgi düzeyinizi belirtiniz.

	Hiç biliyorum	Çok Az biliyorum	Kısmen biliyorum	Biliyorum	Çok iyi biliyorum
Farmakovijilans					
Kozmetovijilans					
Fitovijilans					
Tıbbi cihaz uyarı sistemi					
Eko-farmakovijilans					
Biyolojik ilaçlar ve biyobenzerler için farmakovijilans					
İyi farmakovijilans uygulamaları (GPP)					

25. Aşağıdaki ifadelere katılım düzeyinizi belirtiniz.

	Kesinlikle Katılmıyorum	Katılmıyorum	Kararsızım	Katılıyorum	Kesinlikle Katılıyorum
Bir ilacın advers etkiden sorumlu olduğunu belirlemek neredeyse imkansızdır.					
İlacın o advers etkiden sorumlu olduğundan emin olursam raporlarım.					
Bireysel olarak eczacının gözlemlediği tek bir advers etki ilaç ürün bilgisine katkıda bulunamaz.					
Eğer daha kolay bir yöntem olsaydı, advers etki bildirimini yapardım.					
Advers etki bildirmek mesleki kariyerimi riske atar.					
Sadece beklenmeyen ve ciddi advers etkilerin bildirilmesi gerekir					
İlaç atıkları; ekosistem, canlı türleri ve insanlar üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.					
Eczacıların ilacın çevreye verdiği zararın kontrolünde yer alması gereksizdir, çünkü bundan çevre uzmanları ve devlet sorumludur.					
Hastalar / tüketiciler ilaçların potansiyel çevresel riskleri, akılcı kullanım, geri dönüşüm ile ilgili bilgilendirilmelidir.					
Piyasada bulunan tüm ilaçların güvenli olduğuna inanıyorum.					
İlaçların advers etkileri sağlık maliyetlerini artırır.					
İlaçların advers etkileri hasta güvenliğini tehlikeye atar.					

11. İNTİHAL RAPORU

ECZACILARIN FARMAKOVİJİLANS İLE İLGİLİ BİLGİ DÜZEYİ,
TUTUM VE DAVRANIŞLARININ ÖLÇÜMLENMESİ VE BİLDİRİM
ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı

% **2**

2

acikbilim.yok.gov.tr
İnternet Kaynağı

% **1**

3

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı

% **1**

4

dergipark.org.tr
İnternet Kaynağı

% **1**

5

acikerisim.erbakan.edu.tr
İnternet Kaynağı

% **1**

6

www.iku-dergisi.com
İnternet Kaynağı

% **1**

7

halksagligiokulu.org
İnternet Kaynağı

% **1**

8

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)
Öğrenci Ödevi

<% **1**