T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNER HEKİMLİĞİNDE

FARMAKOVİJİLANS

TARAMASI

Fatih DOĞAN

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ (VET) ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Enver YAZAR

KONYA - 2009

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNER HEKİMLİĞİNDE

FARMAKOVİJİLANS

TARAMASI

Fatih DOĞAN

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VET) ANA BİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Enver YAZAR

KONYA - 2009

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu tez aşağıdaki isimleri yazılı tez jürisi tarafından …… günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir. (S.B.E Yönetim Ku.Karar tarih ve No:…….)

Tez jürisi:

Jüri Başkanı:

Danışman:

Üye:

Üye:

Üye:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …… tarih ve …… sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

ÖNSÖZ

Bu araştırmada klinisyen veteriner hekimlerle görüşülerek farmakovijilans hakkında bilgi toplanmıştır. Başta çalışmalarımın her aşamasında özverili yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve bana her zaman kapılarını açık tutan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD mensuplarına, Türkiye genelinde ziyaret ettiğim ve çok değerli görüşlerini gerek doğrudan gerekse anketime katılarak aldığım saygıdeğer veteriner meslektaşlarıma, beni büyük bir heyecan ve hevesle bu çalışmaya teşvik eden rahmetli annem Sevgi DOĞAN'a, bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan sevgili eşim Gül Özbek DOĞAN'a, maddi manevi yardımlarını her zaman yanımda bulduğum babam Esman DOĞAN'a ve kardeşim Ferhat DOĞAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ…….. 1

1.1.Farmakovijilans Tanımı…….. 2

1.2. Tarihçe……..…. 2

1.3. Veteriner Farmakovijilans……. 3

1.3.1. Veteriner Farmakovijilansın Amaçları……... 5

1.3.2. Avrupa ve Türkiye'de Veteriner Farmakovijilans Faaliyetleri…….. 5

1.3.3. Avrupa Birliği Ülkelerinde Ters İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirmesi 7

1.4. Farmakovijilans Faaliyetlerinin Bilgi Kaynakları…… 8

1.4.1. Bildirim Yapan Kişi ve Kuruluşlar……... 8

2. GEREÇ ve YÖNTEM……... 11

2.1. Gereç…… 11

2.2. Yöntem…… 11

3. BULGULAR…….. 12

4.TARTIŞMA…… 16

5.SONUÇ ve ÖNERİLER…… 24

6.ÖZET……... 25

7.SUMMARY…… 27

8.KAYNAKLAR…… 28

9.EKLER…… 32

10. ÖZGEÇMİŞ…….. 33

1. GİRİŞ

Sağlık bütün canlıların en değerli varlığıdır ve onu korumakta oldukça zordur. Bütün organizmalar bulundukları ortamların çeşitli tehditleri sonucu zaman zaman sağlıklarını kaybetme riskleriyle karşı karşıya kalırlar. Her ne kadar savunma sistemleri bunu sağlamakta üstün bir yeteneğe sahipse de, bu tehditler canlı organizmanın her zaman tek başına üstesinden gelebileceği kadar basit olmayabilir. Böyle bir durumda canlı organizmaya çeşitli yollardan destek olabilecek kimyasallara başvurmak gerekmektedir. Oldukça geniş bir kullanım alanı olan bu kimyasalların ekonomik boyutu da o oranda büyüktür. Bu yüzden üretim aşamasında çok çeşitli kurum ve kuruluşlar bu sahaya el atarak yetkili yetkisiz kişilerle bu alanda çalışmalar yapmaktadır. Elde edilen ürünler çeşitli araştırmalar sonucu ortaya çıkmakla birlikte, zararları fazla olan ilaçlar piyasaya çıkabilmekte ve çoğu zaman bu ürünler bilinçsiz olarak tüketilmektedir. Bunun doğal sonucu olarak da sağlığın yanında, hayatı kaybetme, sakat kalma, rahatsızlığın normalden daha uzun zaman alması, ekonomik kayıplar gibi olumsuzluklarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu kadar geniş, kapsamlı ve çok yönlü bu sahanın kontrolü oldukça zor olmaktadır. Ayrıca bu kontrolleri yapacak kişilerin, konunun uzmanlarından oluşması, çeşitli yetkilerle donatılmış olması ve kanun ve yönetmeliklerle desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca değerlendirmelerin yapılabileceği uygun bir merkezin olması gerekmektedir. Bu sistemin adı ise "**farmakovijilans**"tır.

Farmakovijilansın önemini kavrayan bütün ülkeler kendi şartlarına uygun farmakovijilans sistemlerini kurmuş ve onu en hızlı, en etkin bir şekilde çalışmasının yollarını açmıştır. Türkiye'de de yeni yeni oluşmaya başlayan farmakovijilans faaliyetlerinin, bir an önce en etkin bir şekilde faaliyetlerini sürdürmesi gerekmektedir.

Bu araştırmanın amacı Türkiye'de veteriner hekimlerle yüz yüze görüşerek veteriner ilaçlardan kaynaklanan ters ilaç reaksiyonlarının belirlenmesi ve veteriner hekimlere farmakovijilans ifadesinin anlatılmasıdır.

1.1. Farmakovijilans Tanımı

Farmakovijilans Fransızca bir terim olup, Prof. Dr. Bernard Begaud tarafından "ilaçların istenmeyen etkilerini meydana çıkarma, değerlendirme ve önleme disiplini" olarak tanımlanmıştır. Prof. Dr. Lawson ise farmakovijilansı, farmakoepidemiyolojinin bir alt dalı olarak tanımlamıştır. Farmakoepidemiyoloji ise geniş insan kitlelerinde ilaçların kullanımı ve etkilerini inceleyen daha geniş çaplı bir çalışma alanıdır. Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi, farmakovijilans çalışmalarının temelini ilaçların halk deyimiyle 'yan tesirlerinin' kontrol altına alınarak, hastaların bunlardan amaca en uygun şekilde yararlanmalarını sağlamaktır. Başka bir ifade ile farmakovijilans ilaç ve kimyasallardan, hastaların ilacın amacına uygun faydalar temin etmeleri için, üretimden pazarlamaya, ilacın hastalarda oluşturduğu istenmeyen etkilerini ortaya çıkarmaya ve bunların ortadan kaldırılması için faaliyet göstermeye kadar varan çalışmaları kapsayan bir sistemdir. Bu çalışmalarını yürütürken, faydalandığı birçok kurum ve kuruluşun yanında, bu çalışmalarını destekleyen sorumluluklarını gereği gibi yerine getirmesine yardımcı olan hukuki dayanaklara da sahiptir (Evans, 2000; Kayaalp 2002; Montastruc ve ark., 2006).

1.2. Tarihçe

Kuzey İrlanda'lı 15 yaşındaki Hannah Greener'e 29 Ocak 1848 yılında genel anestetik olarak kloroform uygulanmasından sonra hayatını kaybeder. Lancet (ilk kez 10 Ekim 1823 yılında Thomas Wakley tarafından Londra'da kurularak yayımlanan tıbbi içerikli bir gazete), İngiltere ve kolonilerindeki doktorları davet ederek, anestezi ile ilgili olan raporu için bir komisyon kurulmasına karar verir. Bu veriler 1893 yılında bir gazete tarafından yayımlanır. Böylece şüpheli yan etkiler için ilk spontane raporlama sistemi kurulmuş olur. 1906 yılında, ABD'de kurulan Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) bu alandaki ilk kuruluş olarak kabul edilmektedir. 1937'de, Amerika'da dietilenglikol (gıda sanayinde özellikle süt ve süt ürünlerinde) kullanımına bağlı olarak 107 ölüm vakası tespit edilmiştir. En önemli farmakovijilans çalışması, 1961 yılında Avustralyalı kadın doğum uzmanı Dr. William McBride'nin hamile kadınlarda, hipnotik talidomid kullanılması ile ilişkili olarak cenin sakatlıklarının, o

zamana kadar olandan %20 daha fazla artış meydana geldiğinin rapor etmesi ile başlamıştır. Bu etki, ilacın kullanıldığı Batı Almanya'da çok daha vahim sonuçlar doğurmuştur. ABD'nde 1962 yılından itibaren ilaçların satılmadan önce güvenliği hakkında Gıda ve İlaç Ajansı'na bilgi verilmesi zorunluluğu getirilmiştir (Routledge,1998; Knight and Bacon, 2002; Woodward, 2005c).

İlaçlardan kaynaklanan trajik olaylardan sonra, ters ilaç reaksiyonları otoriteleri harekete geçirmiş, bunun sonucu olarak da her ülkede bu konu ile ilgili çalışmalar başlatılmış, hukuki zemin oluşturulmuş ve bu günkü modern halini almıştır. Çoğu kez sağlıkla ilgili düzenlemeler uluslararası zeminde değerlendirilmiş, bunun sonucu olarak da aşağıdaki kurum ve kuruluşlar farmakovijilans alanında çeşitli ülkelerin katılımlarıyla ortak olarak faaliyete geçirilmiştir.

Dünya Sağlık Asamblesi (1963): Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Asamble toplantıları her yılın mayıs ayında İsviçre'nin Cenevre kentinde düzenlenmektedir. Bu toplantılara DSÖ'ne üye ülkelerin sağlık bakanları ve üst düzey yetkilileri başkanlığında heyetler, uzmanlar, uluslararası kuruluşlar ile sivil toplum kuruluşlarının temsilcileri katılmaktadırlar. Asamble toplantılarında DSÖ'nün politikaları belirlenmekte, uluslararası sağlık sorunları tartışılarak bunlara çözüm yolları aranmakta ve örgütün çalışmaları değerlendirilmektedir. Ayrıca ISPE (International Society of Pharmacoepidemiology, 1984) ve ISoP (International Society of Pharmacovigilance 1992) gibi kurumlar da bu alanda faaliyetler yürütmektedir (Anonim, 2008b; Anonim, 2008c; Anonim, 2008d).

1.3. Veteriner Farmakovijilans

Veteriner farmakovijilans, veteriner tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan ters ilaç reaksiyonlarının nedensel olarak ilaç alımı ile ilgili olup olmadığı, varsa bunun derecesini araştıran bir çalışma disiplinidir. Veteriner tıbbi ürünlerin pazarlama sonrası izlenmesi, tedavi edilen hayvanlarda olası ters ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve önlenmesi, aynı zamanda veteriner tıbbi ürünlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkilerini kapsar (Anonim, 1996).

Hayvan hastalıklarının korunma, teşhis ve tedavisi amacıyla kullanılan veteriner ilaç ürünlerinin, önerilen dozda uygulanmasıyla ortaya çıkan, istenmeyen zararlı etkiler *Ters İlaç Reaksiyonları* (Advers Drug Reaction, ADR) olarak tanımlanır. Bu reaksiyonlar iki gruba ayrılmaktadır.

a- Ciddi şüpheli ters ilaç reaksiyonları (Serious Suspected Advers Reaction, SSAR). Tedavi edilen hayvanlarda herhangi bir ilacın kullanılmasıyla görülen uzun süreli veya kalıcı sakatlıklara neden olan, iş yapamaz duruma düşüren, yaşamı tehdit eden ya da ölüme neden olabilen istenmeyen etkiler olarak tanımlanır.

b- Şüpheli Ters İlaç Reaksiyonları (Suspected Advers Reaction, SAR): Yukarıdaki tanımlanan reaksiyonların dışında kalan diğer reaksiyonlar da bu kapsamda değerlendirilir.

Tedavi edilen hayvanlarda görülen ters ilaç reaksiyonları nedeninin çok iyi bir şekilde araştırılması gerekir. Eğer nedeninin ilaç olduğu kanıtlanmış ise *"Ters İlaç Reaksiyonları"* olarak tanımlanır. Ancak görülen etkilerin ilaçtan kaynaklanıp kaynaklanmadığı kesin değilse bu durum *"Ters Olay"* (Adverse Event) olarak tanımlanmalıdır. Veteriner farmakovijilansın kapsadığı alan oldukça geniştir. Öncelikle klinik güvenirlikle ilgilidir. Ürünün normal şartlarda tedavi edilen hayvanlar veya insanlardaki ters reaksiyonları da içine alır, çünkü uygulayan kişi tedavi edilen hayvanlarla yakın temas halindedir (Anonim, 1996; Das ve ark., 2006).

Ters etki 4 farklı mekanizma ile ortaya çıkar.

1- İlaçların farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin bir sonucu olabilir: Bunlar daha çok ön kayıt verilerinde bulunan ürün karakterlerinin özetinde [Summary of Product Characteristics (SPC)] tanımlanan, "beklenen yada öngörülen ters reaksiyonlar" dır. Herhangi bir şekilde SPC'de değinilmeyen "beklenmedik" ters ilaç reaksiyonunun oluşması durumunda, bunu ortaya koymak farmakovijilansın görevidir. Beklenen yan etkilerin rapor edilmesi, ilgili faktörlerinin aydınlatılması açışından önemlidir.

2- İlacın alerjik etkisinden kaynaklanabilir: En çok penisilinlerde karşılaşılan bu durum, diğer ilaçlar için çoğunlukla beklenmedik bir olaydır.

3- Antibiyotiklerin mikrobiyolojik etkilerinden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları: Özellikle atlarda bu etki diğer türlere göre daha belirgindir.

4- Enjeksiyon bölgesindaki lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde lokal şişkinlik yada apse oluşabilir (Evans, 2000; Kayaalp 2002; Keck and Ibrahim, 2001).

1.3.1. Veteriner Farmakovijilansın Amaçları

Farmakovijilansın amaçları esas olarak beşeri hekimlik için belirlenmiş olması yanında, veteriner saha içinde uyarlanabilmektedir:

1- Daha önce fark edilmeyen ters ilaç reaksiyonlarının belirlenmesi ve görülme sıklığının tespit edilmesi,

2- Ters ilaç reaksiyonlarının risk altında bulunan esas hasta alt gruplarının belirlenmesi,

3- Her bir türde uygulanan ürün güvenirliği sürekli takip edilerek kabul edilebilir risk - yarar oranının ortaya konulabilmesi,

4- Aynı terapötik sınıftaki ürünlerin birbirleriyle ve çaprazları ile oluşan ters reaksiyon profillerinin kıyaslanması,

5- Amaca uygun olmayan reçete ve ilaç uygulamalarının ortaya çıkartılması,

6- Ters ilaç reaksiyonları kapsamında, olası mekanizmaların daha iyi anlaşılması için bir ilacın veya ürünün toksikolojik, farmakolojik veya mikrobiyolojik özeliklerinin daha kapsamlı bir biçimde araştırılması,

7- İlaç - ilaç ve ilaç – besin maddesi etkileşimlerinin ortaya konması,

8- Ters ilaç reaksiyonları ile ilaç - ilaç etkileşimlerine ait bilgilerin sağlanması ve bu bilgilerin veteriner hekimlik ile hayvan sağaltımıyla ilgili kişi ve kurumlara ulaştırılması,

9- Bilgi akışının sağlanması,

10- İlgili yasalarca izin verilen etiket dışı kullanımdan doğan ters ilaç reaksiyonları verilerinin elde edilmesi ve

11- İnsanların istemeden maruz kaldıkları ters ilaç reaksiyonlarının belirlenmesidir (Woodward, 2005c).

1.3.2. Avrupa ve Türkiye'de Veteriner Farmakovijilans Faaliyetleri

Avrupa Birliği ülkelerinde veteriner farmakovijilans sistemi, mevcut ulusal yasalarla uygulanmaktadır. Bununla beraber ülkeden ülkeye bazı yapısal farklılıklar bulunabilmektedir. İngiltere'de Veteriner Farmakovijilans çalışmaları 1986 yılında başlamış, Veteriner Hekimliği Yönetmeliği'nde oluşturulan Şüpheli Ters

Reaksiyonları İzleme Şeması (Suspected Advers Reactions Surveillance Scheme, SARSS) formları hazırlanmış ve sistem otomatik hale dönüştürülmüştür. Yılda yaklaşık 1000 adeti Veteriner Hekimler tarafından, 500 adet ise ilaç şirketleri tarafından düzenlenen raporlar alınmakta ve değerlendirilmektedir. İletişim genellikle yazılı formlar veya telefonla direkt sağlanmaktadır (Gray, 1997; Woodward, 2005a). Almanya'da Veteriner Farmakovijilans çalışmalarını BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinaerimedizin) ve Paul-Ehrlich Enstitüsü yürütmektedir (Ibrahim, 1997; Woodward, 2005a). İsveç'te Veteriner Farmakovijilans çalışmaları Uppsala Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü tarafından yapılmaktadır (Tjalve, 1997a; Woodward, 2005a). Hollanda'da Tarım Bakanlığı bünyesinde bağımsız bir merkez olarak 1994 yılında Hollanda Veteriner Farmakovijilans Merkezi (Dutch Centre fodr Veterinary PharVig) kurulmuştur. Buraya gönderilen raporların da yaklaşık %65'i veteriner hekimlerden, %30'u pazarlama sorumlularından, %5'i ise diğer kaynaklardan alınmıştır (Kamphuis, 1997). Fransa'da Veteriner Farmakovijilans çalışmaları, Fransa Gıda Güvenliği Ajansı (Agence Française de Securite Sanitaire des Aliments) bünyesinde kurulan Fransız Veteriner Hekimliği Ajansı (Agence Française de Medicine Veterinaire) tarafından yürütülmektedir. Bundan başka Ulusal Veteriner Toksikoloji Bilgi Merkezi (Centre National d Information Toxicologiques Veterinaire) 24 saat çalışmaktadır (Raguet ve ark., 1995).

Avrupa Birliği üyesi ülkelerde acil eylem gerektiren farmakovijilans bilgilerini derleyen Acil Uyarı Sistemi (Rapid Alert System, RAS) bulunmaktadır. Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı (EMEA) ve üye ülkeler arasında elektronik bilgi alışverişini sağlamak amacıyla Avrupa Birliği bünyesinde farmakovijilans verilerini kontrol etmek ve düzenlemek için Eudravigilance adı verilen bir sistem kurulmuştur. Avrupa Birliği üyesi ülkeler arasında istenmeyen ters reaksiyonlarla ilgili olarak iletişimi kolaylaştırmak ve terminolojik birliği sağlamak adına, bilgilerin verilme yollarını, sınıflandırma türlerini ve klinik semptomları kapsayan bir veteriner sözlüğü (Veterinary Dictionary or Drug Regulatory Affairs, VEDDRA) hazırlanmıştır (Keck ve Ibrahim, 2001; Woodward, 2005c).

Türkiye'de Veteriner Farmakovijilans konusunda Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından yayımlanan 23 Ekim 2002 tarih ve 24915 sayılı "Veteriner

İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği"nde konu ile ilgili yükümlülük ruhsat sahibinin sorumluluğuna verilmiştir (Madde 7/h). Bu maddeye göre ruhsat sahipleri, veteriner ilaç ve müstahzarlarının kullanıma arz edildikten sonra önceden bilinen ve beklenmeyen, özellikle olumsuz farmakotoksikolojik etkileri yönünden izlemek, bulguları ve şikâyetleri kaydetmek, raporları ve bulguları değerlendirerek sonuçları Bakanlığa ve şikâyet sahibine bildirmek zorundadır (Resmi gazete, 2002).

1.3.3. Avrupa Birliği Ülkelerinde Ters İlaç Reaksiyonlarının Değerlendirmesi

Nedensel değerlendirme, farmakovijilans sürecinde kritik bir basamaktır ve ters reaksiyonun bilimsel değerlendirilmesinin bir aşamasıdır. Kesinlik derecesini ortaya koymaya çalışır. Tam kesinlik ise yalın raporlarla nadiren başarılabilir. Nedensel değerlendirme, birçok kesin olmayan bireysel olayda sadece veri toplama açısından faydalı olabilir. Nedensel değerlendirmede geçerli olan farklı metotlar vardır. Bunlardan ABON sistemi Avrupa birliğinde bazı resmi otoriteler ve ilaç şirketleri tarafından kullanılan ters ilaç reaksiyonlarının nedensellik seviyesini gösteren kategoridir.

ABON sisteminde farmakovijilans değerlendirmeleri 4 aşamada yapılmaktadır.

Kategori A (Probable): Raporla ilacın alınması ile ters etki arasında mantıklı bağlantı kurulabilmelidir. Klinik belirtilerin olayı doğrulaması, farmakolojik ve toksikolojik olarak ilacın bilinen etki profili ile uyumlu olmalıdır.

Kategori B (Possible): İlaç, şüpheli ters reaksiyon için başka nedenlerden birisi olarak görülebilir. Ancak bulgular A kategorisinde belirtilen kriterlere uygun değildir.

Kategori O (Unclassifiable: Sınıflandırılamaz veya Unassessable: Değerlendirilemez): İlaçla ters reaksiyonun nedensel bağlantısını ortaya koyacak veriler yetersizdir.

Kategori N (Unlikely): Ters reaksiyonun ilaçla bağlantısı yoktur**.**

ABON sistemi, Avrupa Birliği ülkelerindeki resmi ulusal kurumlar ve ilaç şirketleri tarafından kullanılmaktadır. Avrupa'da rapor edilen ters reaksiyonların %50'den fazlası "O" kategorisi kapsamındadır. Bunun sebebi ise ters reaksiyona farklı ülkelerin farklı yorumlar yapmasıdır (Keck ve Ibrahim, 2001; Woodward, 2005d).

1.4. Farmakovijilans Faaliyetlerinin Bilgi Kaynakları

Farmakovijilans faaliyetlerinin ilgili tüm taraflarca yürütülmesinde aşağıda belirtilen kaynaklardan elde edilen bilgiler kullanılır:

a) Sağlık grubu çalışanlarının spontane bildirimleri,

b) Ruhsatlandırma/izin verilme sonrası güvenlik çalışmaları,

c) Diğer ülkelerin resmi otoritelerince tıbbi ürün güvenliğine dair alınan kararlar,

d) Ulusal ve uluslararası literatür,

e) Tıbbi ürünün uygun olmayan kullanımı, suiistimali gibi yarar veya risk değerlendirmesini etkileyecek diğer bilgiler,

f) Güvenlik konusuna ek bilgi sağlayabilecek veriler ve diğer risk sinyalleri gibi bilgiler ve

g) Bilgisayarlı sağlık veri tabanları (Resmi gazete 2005).

1.4.1. Bildirim Yapan Kişi ve Kuruluşlar

Sağlık Grubu Çalışanlarının Yapacağı Bildirimler

Sağlık grubu çalışanları, ürün kullanımı ile ortaya çıkan ve ürüne bağlı olabileceği düşünülen ciddi ve beklenmeyen ters etkileri, doğrudan veya görev yaptıkları sağlık kuruluşlarındaki farmakovijilans irtibat noktası aracılığı ile on beş gün içinde Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirirler. Bununla ilgili bir form kullanılır. Bu formda ilaçla birlikte, görülen yan etki, yan etkinin seyri ile bildirimde bulunan kişinin kimliği ile ilgili bazı bilgiler bulunmaktadır. Genel hatlarıyla şu bilgileri içerir:

a-Şüphe edilen veya birlikte kullanılan ilaçlara ait bilgiler**;** İlacın adı / Firma adı ve seri no, formülasyonu, endikasyon, dozu, veriliş sıklığı ve veriliş yolu, ilaca

başlama ve bitiş tarihleri, tedavinin durumu, birlikte kullanılan ilaçlar, 24 saat içinde yenilen yiyecekler.

b-Klinik bulgulara ait bilgiler; Ters etkinin başlama tarihi, ters etkinin bitiş tarihi, semptom, tedavi, laboratuar bulguları ile birlikte,

c-Sonuç bölümüne ait bilgiler**;** Son buldu, devam ediyor, ölüm, diğer bilgiler verilir.

d-Nedensellik değerlendirmesine ait olan bilgiler; Kesin, şüpheli, ilgisiz gibi değerlendirmeler de yapılır. Son bölümde ise ters etkiyi bildiren kişiye ait olan bilgiler verilir. Spontane olarak bildirilen ters etkiler, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) ile ortak olarak oluşturulan formlara kaydedilmektedir.

Yapılan ters etki bildirimleri belirli aralıklarla hem ilgili firmalara hem de İGEM'e iletilmektedir. Ayrıca bu formlar Zehir Danışma Merkezi, İEGM Türk Eczacılar Birliği'nin WEB sayfalarında bulunmaktadır.

Doğrudan WEB sayfasından bu formlara ulaşılıp doldurulması ve ilgili birime iletilmesi de mümkündür. Zehir Araştırmaları Müdürlüğü yapılan bildirimler ile ilgili olarak biyolojik materyal gönderilirse laboratuar olarak da destek verebilecek konumdadır. Yapılabilecek analizle gelişen reaksiyonun ters etki mi yoksa aşırı doza mı bağlı olduğu anlaşılabilmektedir (Resmi gazete 2002).

Ruhsat/İzin Sahibinin Bildirimi

a) Ürüne ilişkin Türkiye'de veya ürünün pazarlandığı herhangi bir ülkede oluşan tüm şüpheli ters etkilere dair ayrıntılı kayıtları tutar ve arşivler,

b) Türkiye'de oluşan ve sağlık grubu çalışanları tarafından kendisine iletilen tüm şüpheli ciddi ters etkilerin kayıtlarını tutar ve bunları söz konusu bilginin alınmasını takiben en geç on beş gün içinde TÜFAM'ne bildirir

c) Türkiye'de vuku bulan ve bu Yönetmeliğin 22. maddesinde belirtilen kılavuza göre raporlama kriterlerini karşılayan diğer bütün şüpheli ciddi ters etkileri kaydeder ve söz konusu bilginin alınmasını takiben en geç on beş gün içinde TÜFAM'ne bildirir

d) Ürünün pazarlandığı diğer ülkelerden kendisine her hangi bir şekilde ulaşan bildirimler, ürünün bilinen risk/yarar profilini değiştiriyor ise söz konusu

bilginin alınmasını takiben en geç on beş gün içinde TÜFAM'ne gerekli bilgi ve dokümanı gönderir

e) Ciddi veya beklenmeyen nitelikte olmayan beşeri tıbbi ürün ters etkilerinin tamamını ise, sadece Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporu içeriğinde ve bu maddenin (f) bendinde belirtilen zamanlarda veya Bakanlığın talebi üzerine toplu halde TÜFAM'ne bildirir

f) Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarını, ruhsat/izin verilen bir beşeri tıbbi ürün için talep edildiği takdirde derhal veya ruhsatın alınmasından itibaren ilk iki yılda her altı ayda bir; takip eden iki yılda yıllık olarak ve ruhsatın/iznin ilk yenileme zamanında Bakanlığa sunar. Bundan sonraki Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarını, ruhsat/izin yenileme başvurusu ile birlikte beş yıllık aralıklarla bildirir. Bu raporlar ürünün yarar veya risklerine dair bilimsel bir değerlendirme raporunu da içerir (Resmi gazete 2005).

TÜFAM' nin Bildirim Yükümlülüğü

TÜFAM, Türkiye'de oluşan ve spontane bildirim yoluyla kendisine ulaştırılan şüpheli ciddi ürün ters etkilerini, kendisine ulaştığı tarihten itibaren ilgili ruhsat/izin sahibine on beş gün içinde bildirir. TÜFAM, irtibat içerisinde olduğu ilgili uluslararası kuruluşlar ile bilgi paylaşımını gerçekleştirir (Resmi gazete 2005).

Türkiye’de beşeri hekimlik için ters ilaç reaksiyonlarının bildirileceği TÜFAM gibi bir kuruluş varken, veteriner hekimlik için Türkiye’de ters ilaç reaksiyonlarının bildirileceği herhangi bir merkez henüz bulunmamaktadır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Yapılan araştırmada 22 ilde çalışan 250 adet klinisyen serbest veteriner hekime ulaşılmış ve yüz yüze görüşme yapılmıştır. Hekimlere yapılan çalışmanın amacı anlatılmış ve özellikle farmakovijilans terimi açıklanarak bu anlamda yaşamış oldukları tecrübelerini bildirmeleri istenmiştir.

2.2. Yöntem

Farmakovijilans taraması için kullanılan form Ek'te sunulmuştur. Bu formda hekimin mezun olduğu yıl, fakültesi ve çalıştığı yer genel bilgi olarak alınmıştır. Formu dolduran klinisyen veteriner hekimlere uyguladıkları ilacın adı, dozu uygulama yolu, hayvanın türü, yaşı, cinsiyeti ile karşılaşılan yan etki sorulmuştur.

3. BULGULAR

Yapılan veteriner farmakovijilans taramasına katılan klinisyen veteriner hekimlerin demografik yapıları Çizelge 4.1-4.3 ve ilaç gruplarına ait ters ilaç reaksiyonları ise Çizelge-4.4-4.11'de belirtilmiştir. Ters ilaç reaksiyonlarının genellikle sığırlarda ve ilaçların enjektabl formlarında gözlendi. Farklı hayvanlar ve ilaç uygulamaları ile ilgili bilgiler Çizelgelarda sunulmuştur. Formu dolduran Veteriner hekimler hayvanlara ait cinsiyet, ırk ve yaş bilgilerini net olarak hatırlayamadıklarını bildirmişlerdir. İlacın uygulama dozlarını ise önerilen dozlar olarak ifade ettikleri görüldü. Bu nedenle mevcut araştırmada hayvanların yaş, cinsiyet ve ırkları hakkında bilgiler verilemedi.

Çizelge 4.1. Hekimlerin çalışma süreleri (n:250).

Çalışma süresi	Sayı (n) ve yüzde (%)
1-5 yıl	n:47, %19
6-10 yıl	n:75, %30
11-15 yıl	n:60, %24
>15 yıl	n:68, %27

Çizelge 4.2. Hekimlerin mezun oldukları üniversiteler.

Mezun olunan üniversite	Sayı (n) ve yüzde (%)
Selçuk Üniversitesi	n:68, %27
Ankara Üniversitesi	n:52, %21
Fırat Üniversitesi	n:37, %15
İstanbul Üniversitesi	n:29, %11
Uludağ Üniversitesi	n:23, %9
Yüzüncü Yıl Üniversitesi	n:16, %6
Kafkas Üniversitesi	n:10, %4
Afyon Kocatepe Üniversitesi	n:4, %2
Akdeniz Üniversitesi	n:4, %2
Diğerleri (Adnan Menderes Üniversitesi n:3, Erciyes Üniversitesi n:2, Atatürk Üniversitesi n:1, Dicle Üniversitesi n:1)	n:7, %3

Çizelge 4.3. Mesleğin icra edildiği iller.

İller	Sayı (n) ve yüzde (%)
Konya	n:72, %29
Balıkesir	n:28, %11
İzmir	n:24, %9
Mersin	n:24, %9
Adana	n:20, %8
Manisa	n:14, %6
Afyon	n:11, %4
Çanakkale	n:10, %4
Malatya	n:9, %4
Aksaray	n:8, %3
Kütahya	n:7, %3
Elazığ	n:4, %2
Osmaniye	n:4, %2
Kayseri	n:4, %2
Bursa	n:3, %1
Diğerleri (Tokat n:2, Ankara n:1, Erzurum n:1, Hatay n:1, Kars n:1, Muş n:1, Sivas n:1)	n:8, %3

Çizelge 4.4. Ters ilaç reaksiyonlarının rastlanılırlığıyla ilgili değerlendirme.

Rastlanılırlık (evet, hayır)	Genel değerlendirme
Evet	n:203, %81
Hayır	n:47, %19

Çizelge 4.5. Vitamin - mineral – aminoasit içeren ürünler ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
E vitamini + selenyum	Anafilaksi (n:27)
A, D + E vitamini	Anafilaksi (n:25) Topallık (n:1)
A vitamini ve E vitamini	Anafilaksi (n:2)
B_{12} vitamini	Anafilaksi (n:24)
Demir ve B_{12} vitamini	Anafilaksi (n:10)
B vitamin kompleksi	Anafilaksi (n:1)
İz mineral kombinasyonları	İştahsızlık (n:2)
Kalsiyum preparatları	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Amino asit kombinasyonları	Anafilaksi (n:1)

Çizelge 4.6. Antibakteriyel ürünler ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Penisilin grubu	Anafilaksi (n:31) Kıl dökülmesi (n:1)
Amoksisilin + kolistin	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Tilmikosin	Enjeksiyon yerinde şişkinlik (n:2) Ölüm (n:1) kuzu
Tulatromisin	Anafilaksi (n:2)
Tilozin	Terleme ve sancı (n:2)
Oksitetrasiklin	Anafilaksi (n:6) Apse (n:3) Enjeksiyon yerinde şişkinlik (n:3)
Enrofloksasin	Anafilaksi (n:4) Abort (n:1) Salivasyon (n:2) Kıl dökülmesi (n:2)
Gentamisin	Kulak kaşıntısı (n:1, damla, köpek) Konstipasyon (n:1)

Çizelge 4.7. Antiparaziter ürünler ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Albendazol	Salivasyon (n:4) Ölüm (n:1 oral)
Rikobendazol	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Levamizol	Salivasyon (n:4) Diyare (n:1)
İvermektin + klorsulon	Anafilaksi (n:4) Felç: (n:40)
İvermektin	Anafilaksi (n:1)
Doramektin	Felç (n:2)
Sipermetrin (dökme)	Abort (n:2) Deri reaksiyonu (n:2)
İmidokarb	Abort (n:1) Anafilaksi (n:1)

Çizelge 4.8. Nonsteroid antienflamatuar ürünler ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Fluniksin meglumin	Anafilaksi (n:6) Yatıp kalkamama (n:2) Abort (n:1)
Diklofenak sodyum	Deri reaksiyonu (n:1)
Metamizol	Ölüm (n:1)

Çizelge 4.9. Diğer ürünler ile ilgili değerlendirme.

Diğer ürünler	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Dinoprost	Anafilaksi n:1
Pilokarpin	Salivasyon (n:1, damla, köpek)

Çizelge 4.10. Aşılar ile ilgili değerlendirme.

Aşılar	Rastlanılan ters aşı reaksiyonu
Şap aşısı	Anafilaksi (n:3) Sütte azalma (n:2)
Mastitis aşısı	Anafilaksi (n:2)

Çizelge 4.11.Ürün grupları ile ilgili genel değerlendirme.

Ürün grupları	Sayı (n) ve yüzde
Vitamin – mineral – aminoasit preparatları	N:94, %39
Antiparaziterler	N:64, %26
Antibakteriyeller	N:63, %26
Antienflamatuarlar	N:11, %5
Diğer ilaçlar	N:2, %1
Aşılar	N:7, %3

4.TARTIŞMA

Türkiye'de beşeri alanda farmakovijilans çalışmaları TÜFAM tarafından yürütülürken, veteriner alanda takip ise Tarım ve Köy işleri Bakanlığı tarafından yayımlanan 23 Ekim 2002 ve 24915 sayılı ''Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği'' ile ruhsat sahibinin sorumluluğuna verilmiştir (Resmi gazete 2002).

Yapılan saha taraması, klinisyen veteriner hekimlerin farmakovijilans hakkında yeterli bilgilerinin olmadığını göstermiştir. Kendilerine bu kavram ters ilaç reaksiyonları olarak açıklandığında ise tamamı bu konuya büyük ilgi duymuşlardır. Bu araştırmada veteriner hekimlerin %19'u daha önce ters ilaç reaksiyonlarına rastlamadıkları yönünde bildirimde bulunurken, %81'i ise en az bir ters ilaç reaksiyonuna rastladıklarını beyan etmişler (Çizelge 4.4). Amerika Birleşik Devletleri'nde veteriner alanda FDA'na 2003 yılında 24.000 adet ters ilaç reaksiyonu rapor edilmiştir (Hampshire ve ark., 2004). Veteriner sahada hayvanların geneli değerlendirildiğinde ters ilaç reaksiyonlarının görülme oranı sığırlarda %6-19 (Gehring, 2001; Gray ve Knivett, 2002; Naidoo ve Gehring, 2002; Naidoo, 2003; Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005; Linnett, 2006; Naidoo ve Sykes, 2006), koyunlarda %3-5, köpeklerde %38-62 ve kedilerde %14-37 (Gray ve Knivett, 2002; Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005; Naidoo ve Sykes, 2005; Naidoo ve Sykes, 2006) olarak belirlenmiştir. Özelikle gelişmiş ülkelerde oldukça fazla olan kedi ve köpek sahipliği ile duygusal yakınlık ve bu hayvanlarda kullanılan ilaç çeşitliliği oldukça fazla olduğundan bu iki havyan türünde daha fazla ters ilaç reaksiyonu rapor edilmesi beklenen sonuçtur.

Veteriner hekimler ters ilaç reaksiyonuna en sık neden olan ilaç grubu olarak vitaminleri (%39, Çizelge 4.5 ve 4.11) işaret etmiştir. Sığırlara uygulanan ilaç grupları içinde vitamin ve minerallerin yaklaşık %5-28 oranında ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu belirlenmiştir (Gray, 1994; Gray ve Knivett, 2002; Dyer ve ark., 2004).

Türkiye'de özellikle son yıllarda vitamin-mineral-aminoasit preparatlarından kaynaklanan anafilaktik reaksiyonlar sıklıkla bildirilmektedir. Bu grup ilaçların sıklıkla kullanılması, bunlardan kaynaklanan ters ilaç reaksiyonlarının da fazlaca gözlenmesine neden olabilir. Araştırmanın bulgularına benzer şekilde diğer ülkelerde de sığırlara vitamin uygulaması sonrasında ters ilaç reaksiyonlarının oluştuğu belirlenmiştir. (Gray, 1994; Maddison, 1996; Gray ve Knivett, 2002; Naidoo ve Sykes, 2006). Yağlı adjuvantlı aşılar ve lipid karakterli ilaç uygulamalarından sonra hayvanlarda klasik anafilaksi belirtilerini gösteren aşırı duyarlılık ve lokal reaksiyonların oluşabileceği ifade edilmiştir (Toman ve ark., 1992; Gray, 1994; Tjalve, 1997b). Vitamin A, D, E ve selenyum uygulamasının sığırlarda solunum güçlüğü, ıkınma, ishal ve yüksek ateşe neden olduğu belirlenmiştir (Anonim, 1995). Yağda eriyen vitaminler özellikle kondisyon artırmak, gebelik problemlerini düzeltmek ve beyaz kas hastalığını tedavi etmek amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. B grubu vitaminler ve mineraller ise felçler, sindirim sistemi problemleri, anemi tedavisi ve iştah artırmak için tercih edilmektedir (Kaya, 2002a). İlaç suiistimaline varacak şekilde çok genel amaçlı olarak kullanılan bu ürünlerde, anafilaktik reaksiyonlar çok fazla gözlenmektedir. Kanada'da sığırlara kalsiyum boroglukonatın damar içi uygulaması sonrasında ölümlerin oluştuğu belirlenmiştir. (Anomin, 1995).

Büyük hayvan kliniğinde kullanılan ilaçların yaklaşık %95'ini kemoterapotikler oluşturmaktadır. Antibakteriyellerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları (%26, Çizelge 4.6 ve 4.11) antiparaziterlerle birlikte ikinci sırayı almaktadır. Sığırlarda ilaç grupları içinde antibiyotiklerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının, yaklaşık %13-44 olduğu belirlenmiştir (Gray, 1994; Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005).

Antibakteriyeller arasında ise en fazla penisilin grubuna ait anafilaksi belirlenmiştir. (Çizelge 4.6). Bu sonuç özellikle penisilinlerde beklenen sonuçtur. Bir vakada ise lokal deri reaksiyonu (kıl dökülmesi) belirlenmiştir.. Sığırlarda penisilin uygulaması sonrası ataksi, anafilaksi ve ölümlerin gelişebileceği rapor edilmiştir (Anonim, 1995; Maddison, 1996; Tjalve, 1997b; Anonim, 2008a).

Oksitetrasiklin kullanımına bağlı anafilaksi ve lokal reaksiyonlar (apse, şişkinlik) belirlenmiştir. (Çizelge 4.6). Özellikle oksitetrasiklinin uzun etkili (LA)

formunda lokal reaksiyonlar oldukça fazla gözlenebilmektedir (Giguere, 2006a). Lokal reaksiyonlar, enjeksiyonun derin kas içi ve küçük hacimlere bölünerek uygulaması ile engellenebilir. Hayvanlarda tetrasiklinlerin aşırı duyarlılık, kollaps ve ölümlere neden olabileceği belirlenmiştir. (Woodward, 2005e; Giguere, 2006a; Anonim, 2008a). Diğer hayvanlarda olduğu gibi sığırlarda oksitetrasiklin uygulaması sonrasında solunum depresyonu, kollaps, ölüm (Anonim, 1995) ve lokal reaksiyonların (Tjalve, 1997b) geliştiği rapor edilmiştir.

Florokinolonlar veteriner hekimlik alanında yaygın olarak kullanılan antibakteriyellerdendir (Woodward, 2005f). Veteriner Hekimler enrofloksasinin anafilaksi, salivasyon, abort ve lokal olarak kıl dökülmesine neden olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 4.6). Enrofloksasinin aktif metaboliti olan siprofloksasinin ölümcül anafilaksiye neden olabileceği belirlenmiştir. (AHFS, 2001). Sığırlarda da enrofloksasin enjeksiyonu sonrasında kollaps oluştuğu belirtilmiştir (Tjalve, 1997b). Siprofloksasin ve enrofloksasinin, gebe laboratuar hayvanlarında reprodüktif sistem üzerine etkinliği ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur (Anonim, 2008e; Anonim, 2008f). Gerçekte antibiyotiklere atıf edilen abort olgularının ilaçtan veya enfeksiyöz hastalıktan kaynaklandığını ayırt etmek oldukça zordur.

Makrolidler incelendiğinde tulatromisinin neden olduğu anafilaksi, tilozinin neden olduğu terleme ile sancı ve tilmikosinin neden olduğu ölüm (kuzu) ile lokal reaksiyon test edilmiştir. (Çizelge 4.6). Tilmikosin makrolidler içinde kardiyotoksik yan etkisi en belirgin olanıdır. Kardiyotoksik yan etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte kalsiyumla ilişkili olabileceği belirlenmiştir. (Giguere, 2006b). Bu antibiyotikte hedef tür sığır ve koyunlardır. Bu hayvanlardan çok zayıf olanlar, yaşlılar ve kuzu ile buzağılarda kullanılmaması gerektiği belirlenmiştir. (Giguere, 2006b; Traş ve ark., 2007). Kanada'da tilmikosin uygulaması sonrasında sığırlarda alerjik reaksiyonlara neden olduğu rapor edilmiştir (Anonim, 1995). Makrolidlerin lokal uygulaması sonrasında uygulama yerinde lokal reaksiyonlar ve sindirim sistemi ile ilgili istenmeyen reaksiyonlara (kusma, ishal, sancı) neden olabileceği ifade edilmektedir (Giguere, 2006b). Tilozinden kaynaklanan sancı bu etkileri ile ilişkili olabilir.

Gentamisinin kulak kaşıntısı (damla) ve konstipasyona (enjeksiyon) neden olduğu bildirildi. (Çizelge 4.6). Aminoglikozidlerin ototoksik (işitme kaybı, kulak çınlaması vs) ve nörotoksik (uyarı geçişini engellemesi) yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (Woodward, 2005e; Traş ve ark 2007). Gelişen kulak kaşıntısı antibiyotikle ilişkili olabileceği gibi enfeksiyondan da kaynaklanabilir. Aminogikozidlerin nöro-muskuler kavşaklarda asetil kolinin etkinliğini engelleyerek uyarı geçişini engelleyebileceği bilinmektedir (Dowling, 2006). Aminoglikozidlerin konstipasyona neden olduğu ile ilgili bir kaynağa ulaşılamamıştır. Ancak konstipasyon yapıcı etkileri uyarı geçişini engellemeleri ile ilişkili olabilir.

Antibakteriyeller değerlendirildiğinde penisilin grubunda olduğu gibi tetrasiklin, florokinolon ve makrolid antibiyotiklerin de ciddi oranda anafilaksiye neden olabileceği gözlenmiştir (Çizelge 4.6).

Yapılan farmakovijilans taraması sonucunda antiparaziterler ilaçların %26 (Çizelge 4.11) oranında ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.7). Sığırlarda ilaç grupları içinde antiparaziterlerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının yaklaşık %15-26 olduğu ifade edilmektedir (Gray, 1994; Gray ve Knivett, 2002; Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005).

Benzimidazol türevi antelmentiklerden albendazolün aşırı salivasyon ile ölüme, rikobendazolün ise enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyona neden olduğu belirlendi. (Çizelge 4.7). Benzimidazoller veteriner sahada en fazla kullanılan antelmentiklerdir (Woodward, 2005f). Albendazolun aşırı duyarlılık reaksiyonları yanında ishal, ateş, kaşıntı, kıl dökülmesi ve sinirsel bozukluklara neden olabileceği belirtilmiştir (Gross, 2003).

Avermektinler grubunda olan ivermektin, ivermektin + klorsulon ve doramektinin anafilaksi ve felce neden olduğu belirlendi (Çizelge 4.7). İvermektin uygulaması sonrasında sığırlarda abort (Tjalve, 1997b), buzağılarda ölümler ve anormal davranışlara neden olduğu rapor edilmiştir (Anonim, 2008a). Avermektinlerin Collie ırkı köpeklerde ve Murray Grey ırkı sığırlarda merkezi sinir sistemi baskısına neden olarak felç ve ölüme neden olduğu bilinmektedir. Bu iki tür hayvanın kan-beyin bariyerlerinde bir taşıt protein olan p-glikoproteinin aktif

olmadığı ve avermektinlerin bariyeri aşarak beyni etkilediği belirlenmiştir (Woodward, 2005f). Mevcut araştırmada ivermektin-klorsulan kombinasyonu uygulaması sonrasında aynı ahırda bulunan 40 adet besi sığırında felç (Çizelge 4.7) belirlenmiştir.. Aynı flakonda bulunan ilacın başka sığırlara uygulamasında ise felç oluşmadığı ifade edilmiştir. Felç oluşan ahırda hayvanların ilaç uygulama esnasında küflenmiş yonca tükettikleri belirlenmiştir. (Köklü, 2008). Bu durumda oluşan felcin ilaç-gıda etkileşiminden kaynaklanabileceği söylenebilir. Küflenmiş yoncanın kan-beyin bariyerindeki p-glikoproteinin etkinliğini engelleyip ivermektinin beyne geçmesini sağlayarak felce neden olduğu düşünülebilir. Çünkü p-glikoproteinin etkinliğini engelleyen ilaçların ivermektinle birlikte uygulanması sonrasında ivermektinin felç yapıcı etkisinin daha belirgin gözlendiği belirlenmiştir. (Woodward, 2005f).

Veteriner hekimler levamizol kullanımına bağlı olarak aşırı salivasyon ve diyare geliştiğini bildirilmişlerdir (Çizelge 4.7). Levamizol uygulaması sonrasında buzağılarda diyare ile ölüm (Anonim, 2008a), koyunlarda ataksi, aşırı duyarlılık ve ölüm (Gray, 1994) gözlendiği rapor edilmiştir. Levamizol uygulaması sonrasında salivasyon, gözyaşı akıntısı ve kas titremeleri oluşabileceği belirtilmiştir (Kaya, 2002b). Bu istenmeyen etkiler, ilacın kolinerjik etkilerinden de kaynaklanabilir.

Sentetik piretroid olan sipermetrin, veteriner sahada dökme çözelti şeklinde satışa sunulan ektoparaziter bir ilaçtır. Sipermetrin kullanımına bağlı olarak abort ve lokal deri reaksiyonunun geliştiği belirlendi. (Çizelge 4.7). Pretroidlerin sığırlarda dökme şeklinde uygulama sonrasında lokal deri reaksiyonları (Gehring, 2001; Anomin, 2008a) ve aşırı duyarlılığa (Gehring, 2001) neden olduğu rapor edilmiştir.

Babesioz ve anaplazmoz tedavisinde kullanılan imidokarbın abort ve anafilaksiye neden olduğu bildirildi. (Çizelge 4.7). Bu vakada gelişen abortun gerçekte ilaç veya enfeksiyondan kaynaklandığını ayırt etmek oldukça zordur. İmidokarbın bir köpekte solunum güçlüğü, taşikardi ve ishale neden olduğu rapor edilmiştir (Abdullah ve ark., 1984).

Veteriner hekimlerın karşılaştığı ters ilaç reaksiyonları incelendiğinde dördüncü sırayı ise nonsteroid antienflamatuar ilaçlar almaktadır (%5, Çizelge 4.8 ve

4.11). 2003-2004 yıllarında yapılan değerlendirmelerde, sığırlarda ilaç grupları içinde nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının yaklaşık %5-9 olduğu belirlenmiştir. (Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005).

Fluniksin megluminin Türkiye'de en fazla kullanılan nonsteroid antienflamatuar olduğu söylenebilir. Bu molekülün kullanımına bağlı olarak sığırlarda anafilaksi, yatıp kalkamama ve abort, bir diğer nonsteroid antienflamatuar olan metamizol kullanımına bağlı ölüm oluştuğu belirlendi. (Çizelge 4.8). Sığırlarda analjezik kullanımına bağlı olarak kollaps gelişebileceği belirtilmiştir (Woodward, 2005a). Fluniksinin damar içi uygulaması sonrasında sığırlarda kollaps, ataksi, hızlı solunum ve ölüm oluştuğu rapor edilmiştir (Maddison, 1992; Maddison, 1996). Özellikle dehidre, zayıf ve anemik hayvanlara damar içi nonsteroid antienflamatuar uygulamasında dikkatli olunması gerektiği belirlenmiştir. (Maddison, 1992). Fluniksin kullanımına bağlı yatıp kalkamamanın ise ilaçla bağlantısı kurulamamıştır. Metamizol genellikle güvenli kabul edilen bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır ve insan ve hayvanlarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak merkezi sinir sisteminde baskıya neden olabileceği belirlenmiştir. (Ergün ve ark., 2003). 56 yaşında bir erkeğin baklofen ile birlikte aldığı metamizol kullanımı sonrasında öldüğü, yapılan kan analizlerinde kanda baklofen ile metamizol bulunduğu ve ölüm sebebinin asfeksi olduğu belirlenmiştir (De Giovanni ve d'Aloja, 2001). Bununla birlikte astım hastası 22 yaşında bir bayanın metamizol kullanımı sonrasında oluşan anafilaktik şoktan öldüğü belirlenmiştir. (Jaszczuk ve ark., 1999). Metamizolun insanlarda ciddi hipotansif krize neden olduğu bilinmektedir (Hoigne ve ark., 1986). Bu sonuçlar güvenli kabul edilen ilaçların da her zaman takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Östrus senkronizasyonunda kullanılan dinoprostun (protaglandin $F_{2\alpha}$) sığırda anafilaksiye ve kolinerjik ilaç olan pilokarpinin köpekte salivasyona neden olduğu bildirildi. (Çizelge 4.9). Sığırlarda 2004 yılında ilaç grupları içinde prostaglandin uygulamasının yaklaşık %9 oranında ters ilaç reaksiyonuna neden olduğu (Dyer ve ark., 2005) ve dinoprost uygulama sonrasında, lokal reaksiyonlardan ölüme kadar değişebilen etkilere neden olabileceği belirtilmiştir (Gray ve ark., 1989; Gray, 1994; Tjalve, 1997b). Ayrıca dinoprost uygulaması sonrasında kas tonusunda artış, ishal, karın ağrısı ve solunum güçlükleri oluşabileceği tespit edilmiştir (Papich, 2002).

Göze damla tarzında uygulanan pilokarpin ile oluşan salivasyon arasında ilişki kurulamamıştır. Pilokarpinin istenmeyen etkilerinin daha çok gözle (kızarıklık, kaşıntı vs) ilgili olduğu belirtilmiştir (AHFS; 2001).

Yapılan tarama sonucunda aşı kaynaklı ters reaksiyonlar da (anafilaksi ve sütte azalma) ortaya konmuştur (Çizelge 4.10). Aşı uygulamalarına bağlı oluşan ters reaksiyonlar "**vaksinovijilans**" olarak adlandırılmaktadır (Chen, 2004). Aşı uygulaması sonucu hayvanlarda anafilaksi de dahil olmak üzere ters aşı reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, depresyon, ateş, ölüm) gelişebileceği belirlenmiştir. (Maddison, 1992; Gehring, 2001; Naidoo ve Sykes, 2005; Naidoo ve Sykes, 2006; Woodward, 2005a). İsviçre'de 2006 yılında rapor edilen ters aşı reaksiyonlarının sığırlarda görülme sıklığı %10 olarak ifade edilmiştir (Müntener ve ark., 2007). Sığırlarda ilaç ve aşı kaynaklı ters reaksiyonların geneli birlikte değerlendirildiğinde, aşıların oranı %3-13 olarak belirlenmiştir (Gray ve Knivett, 2002; Dyer ve ark., 2004; Dyer ve ark., 2005). Sığırlarda uygulanan farklı aşılara bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar, uyuşukluk, iştahsızlık (Gray ve ark., 1989; Tjalve, 1997b; Anonim, 2008a), anafilaksi ve ölümlerin (Tjalve, 1997b; Gehring, 2001) gelişebildiği rapor edilmiştir. Canlı aşı uygulamasına bağlı oluşan anafilaktik reaksiyonların özellikle soğuk zincir kurallarına uyulmaması ile ilgili olabileceği belirlenmiştir.. Bu hayata bağlı olarak canlı bakterilerin öldüğü ve bu bakterilerden salınan lipid A'nın anafilaktik reaksiyonlara neden olabileceği ifade edilmektedir (Gehring, 2001).

Araştırma genel olarak değerlendirildiğinde, en fazla ters ilaç reaksiyonuna vitamin-mineral grubunun neden olduğu belirlenmiştir. Anafilaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ise en fazla bildirilen ters ilaç reaksiyonlarıdır. Frana ve ark. (2006) aşırı duyarlılık reaksiyonları ve lokal reaksiyonların en fazla rapor edilen ters ilaç reaksiyonları olduğunu bildirmektedir. Alerjik reaksiyonlar, ters ilaç reaksiyonlarının etki mekanizmalarında ifade edilen ve ilaçla bağlantılı beklenen etkilerdir (Evans, 2000; Keck ve Ibrahim, 2001). Ters ilaç reaksiyonu olarak anafilaksi dışında bildirilen enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kıl dökülmesi, şişkinlik, topallık, kıl dökülmesi) ise hemen hemen tüm enjektabl ürünler için beklenen reaksiyonlardır. Özellikle yağlı taşıtlı (vitamin preparatları) veya uzun etkili depo formda ilaçlar (oksitetrasiklin, tilmikosin) sıklıkla lokal reaksiyonlara neden olmaktadır. Üretici firmalar enjektabl ilaçların hemen tamamının

prospektüslerinde bu tür lokal reaksiyonlara neden olabileceğini bildirmektedir. Enjeksiyon sonrası oluşan topallıkların muhtemel sebepleri arasında ise oluşabilen aseptik apse, doku travması, büyük hacimli enjeksiyon ve sinire yakın enjeksiyon sayılabilir.

Mevcut araştırmada Veteriner hekimlerın ters ilaç reaksiyonu olarak karşılaştıkları vakalar incelenmiştir. Ancak Veteriner hekimler karşılaştıkları vakaları zamanında detaylı olarak kaydetmedikleri için hasta hayvanlar hakkında detaylı bilgilere ulaşılamamıştır. Özellikle birlikte kullanılan diğer ilaçlar ve rasyonları hakkında kayıt olmadığından, ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimleri hakkında da bilgilere ulaşılamamıştır.

Veteriner ilaç ve aşıların insanlarda da ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu bilindiğinden (Woodward, 2005b, Woodward, 2008), bu ilaçlara maruz kalan veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, çiftçiler ve ilaç fabrikası çalışanlarının da dikkatli olması gerekmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Veteriner hekimlerın farmakovijilans konusunda daha fazla bilgilendirilmesi gerektiği,
- Fakültelerdeki farmakoloji eğitimleri sırasında farmakovijilans konusunun daha ayrıntılı işlenmesi gerektiği,
- Türkiye'de kanunla ruhsat sahibine verilmiş olan veteriner ters ilaç reaksiyonlarının takibinin rasyonel bir şekilde izlenmesi ve kontrolünün, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi tarafsız bir kurum (akademik) veya devlet birimi tarafından yürütülmesinin daha faydalı olacağı,
- Veteriner farmakovijilans konusunda internet ortamında bildirim yapılmasını sağlayan bir raporlama sistemi oluşturmanın faydalı olabileceği,
- Veteriner hekimlerin ilaç kullanımlarında kayıt tutma gerekliliğini kavranması; uygulanan ilaç, veriliş yolu, dozu ve gözlenen etkiler ile ilgili değerlendirmeleri kaydetmelerinin gerekli olduğu,
- Bunun için spontane raporlama sistemlerinin teşvik edilmesi gerektiği,
- Bakanlık tarafından dünyadaki raporlama ve farmakovijilans süreçlerinin takibi, Türkiye'ye uyarlanması, bu süreçlerin sağlıklı işlemesiyle ilgili gerek kanuni gerekse eğitimsel yönlendirmelerde bulunmasının faydalı olacağı belirlenmiştir.

6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Ve Toksikoloji (Vet) Anabilim Dalı

Doktora Tezi/Konya–2009

Vet. Hek. Fatih Doğan

Danışman

Prof. Dr. Enver Yazar

Veteriner Hekimliğinde Farmakovijilans Taraması

Türkiye'de mesleğini serbest klinisyen olarak icra eden Veteriner Hekimlere ulaşılarak meslek hayatları boyunca yaşadıkları ters ilaç reaksiyonları araştırılmıştır. Araştırma 22 ayrı ilde (Konya n:72, Balıkesir n:28, İzmir n:24, Mersin n:24, Adana n:20, Manisa n:14, Afyon n:11, Çanakkale n:10, Malatya n:9, Aksaray n:8, Kütahya n:7, Elazığ n:4, Osmaniye n:4, Kayseri n:4, Bursa n:3, Tokat n:2, Ankara n:1, Erzurum n:1, Hatay n:1, Kars n:1, Muş n:1, Sivas n:1) çalışan 13 ayrı üniversite (Selçuk Üniversitesi n:68, Ankara Üniversitesi n:52, Fırat Üniversitesi n:37, İstanbul Üniversitesi n:29, Uludağ Üniversitesi n:23, Y.Yıl Üniversitesi n:16, Kafkas Üniversitesi n:10, Afyon Kocatepe Üniversitesi n:4, Akdeniz Üniversitesi n:4, Adnan Menderes Üniversitesi n:3, Erciyes Üniversitesi n:2, Atatürk Üniversitesi n:1, Dicle Üniversitesi n:1) mezunu 250 katılımcı klinisyen veteriner hekimle yüz yüze görüşülerek gerçekleşti. Araştırmada klinisyen veteriner hekimlere farmakovijilans hakkında verilen ön bilgiyi takiben bu konudaki tecrübelerini paylaşmaları istendi. Hekimlerin %81'inin en az bir ters ilaç reaksiyonuna rastladığı belirlendi. İlaç grupları değerlendirildiğinde en çok vitamin – mineral - aminoasit preparatlarının (%39) ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu, bu grubu antibakteriyel (%26) ve antiparaziterlerin (%26) takip ettiği tespit edilmiştir. En sık gözlenen ters ilaç reaksiyonları ise anafilaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar olarak ifade edilmiştir. Sonuç olarak ters ilaç reaksiyonları raporlarının toplanabilmesi için spontane raporlama sistemine ve bu raporların toplanıp değerlendirileceği bir merkezin olması gerektiği belirlendi. Gelişen ters ilaç reaksiyonlarının ise veteriner

hekimliği alanında faaliyet gösteren özel ve tüzel kişilere bildirilmesinin faydalı olacağı kanaatine varıldı.

7. SUMMARY

S. U. Health Science Institute

Department of Pharmacology and Toxicology (Vet)

PhD. Thesis / Konya-2008

Fatih Doğan

Advisor

Prof. Dr. Enver Yazar

Pharmacovigilance in Veterinary Medicine

In Turkey, by reaching the veterinarians who make their job as clinician, the adverse drug reactions in their mind or own experience is questioned. The research was applied on 250 clinic veterinarian whom graduated from 13 different universities (Selcuk University n:68, Ankara University n:52, Fırat University n:37, İstanbul University n:29, Uludağ University n:23, Y.Yıl University n:16, Kafkas University n:10, Kocatepe University n:4, Akdeniz University n:4, Adnan Menderes University n:3, Erciyes University n:2, Atatürk University n:1, Dicle University n:1) working in 22 different cities (Konya n:72, Balıkesir n:28, İzmir n:24, Mersin n:24, Adana n:20, Manisa n:14, Afyon n:11, Çanakkale n:10, Malatya n:9, Aksaray n:8, Kütahya n:7, Elazığ n:4, Osmaniye n:4, Kayseri n:4, Bursa n:3, Tokat n:2, Ankara n:1, Erzurum n:1, Hatay n:1, Kars n:1, Muş n:1, Sivas n:1).The veterinarians were expected to share their experiences. It is suggested that 81% of veterinarians had experienced at least one adverse drug reaction. It is confirmed that, when the drug groups are evaluated, the leading reasons for adverse drug reaction are vitamin – mineral – aminoacid preparates (39%). It is determined that this group is followed by antibacterials (26%) and antiparasitics (26%). The most observed adverse drug reactions are anaphylaxis and the local reactions on the injected region. In conclusion it is confirmed that, a center where the adverse drug reaction reports could be evaluated and a spontaneous reporting system is needed. It is decided that it would be beneficial to report adverse drug reaction cases to the authorized veterinarians under circumstances of these cases.

8. KAYNAKLAR

1. Abdullah A.S., Sheikh-Omar A.R., Baggot J.D., Zamri M. (1984). *Adverse effects of imidocarb dipropionate (Imizol) in a dog (abstract).* Vet. Res. Commun., 8(1):55-59.

2. AHFS (2001). AHFS Drug 2001, American Society of Health-System Pharmacists, MD, USA. Anonim (1995). *Suspected drug adverse reactions reported to the Bureau of veterinary drugs.* Vet. J., 36, 246-249.

3. Anonim (1996). *Note for Guidance: Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products.* The European Agency for the Evaluation of Medical Product, Veterinary Medicine Evaluation Unit., EMEA/CVMP/183/96-FINAL.

4. Anonim (2008a). http://www.apvma.gov.au/qa/aer95.shtml. Erişim tarihi: 18.12.2008.

5. Anonim (2008b). http:// isoponline.org. Erişim tarihi: 30.12.2008.

6. Anonim (2008c). http://www.pharmacoepi.org. Erişim tarihi: 30.12.2008.

7. Anonim (2008d). http://www.who.int. Erişim tarihi: 30.12.2008.

8. Anonim (2008e). http://www.safefetus.com/. Erişim tarihi: 31.12.2008.

9. Anonim (2008f). http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/enro01en.pdf. Erişim tarihi: 31.12.2008.

10 .Chen R.T. (2004). *Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies.* Vaccine, 22: 2047–2053.

11. Das B.P., Rauniar G.P., Bhattacharya S.K. (2006). *Medical errors challenges for the healt professionals: need of Pharmacovigilance to prevent.* JNMA J. Nepal. Med. Assoc., 45: 273-278.

12. De Giovanni N., d'Aloja E. (2001). *Death due to baclofen and dipyrone ingestion.* Forensic Sci. Int., 123(1), 26-32.

13. Dowling P.M. (2006). *Amimoglycosides*, in: Antimicrobial Therapy, Eds; Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M., 4th edition, Blackwell, UK, pp:207-229.

14. Dyer F., Mulugeta R., Weaver M.S., Tait A. (2004). *Suspected adverse reactions, 2003.* Vet. Rec., 154, 806-808.

15. Dyer F., Mulugeta R., Weaver M.S., Tait A. (2005). *Suspected adverse reactions, 2004.* Vet. Rec., 156, 561-563.

16. Ergün H., Frattarelli D.A.C., Aranda J.V., Tulunay F.C. (2003). *Letter to the Editor.* Forensic Sci. Int., 132, 233-234.

17. Evans S.J.W. (2000). *Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies?* Stat. Med., 19:3199-3209.

18. Frana T.S., Elsken L.A., Karli S.A. (2006). *Summary of adverse event reports for veterinary biologic products received by the USDA from 1999 through 2005.* JAVMA, 7, 1100-1102.

19. Gehring R. (2001). *Suspected adverse reactions to veterinary drugs reported in South Africa (January 1998-february 2001).* J. S. Afr. Vet. Ass., 72:120-126.

20. Giguere S. (2006a). *Tetracyclines and glycylcylines,* in: Antimicrobial Therapy, Eds; Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M., 4th edition, Blackwell, UK, pp:231-204.

21. Giguere S. (2006b). *Macrolides, azalides, and ketolies,* in: Antimicrobial Therapy, Eds; Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M., 4th edition, Blackwell, UK, pp:191-240.

22. Gray A.K. (1994). *Suspected adverse reaction surveillance scheme 1992: summary of results.* Vet. Rec., 135, 77-81. Sayıyı bul

23. Gray A. (1997). *Experience the UK pharmacovigilance scheme since harmonization and highlights of current problem.* Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 29-30, 09, 1997 BGVV Berlin.

24. Gary A.K., Knivett S. (2002). *Suspected adverse reactions, 2001.* Vet. Rec., 151, 749-752.

25. Gray A.K., Kidd A.R., Obrien O, Evans C.W. (1989). *Suspected adverse reactions to medicines during 1988.* Vet. Rec., 124, 286-287.

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

27. Hampshire V.A., Doddy F.M., Post L.O., Koogler T.L., Burgess T.M., Batten P.O., Hudson R.,

28. McAdams D.R., Brown M.A. (2004): *Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for veterinary medicine.* JAVMA, 225, 533-536.

29. Hoigne R., Zoppi M., Sollberger J., Hess T., Fritschy D. (1986): *Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB).* Agents Actions, 19,189-195.

30. Ibrahim C. (1997). *Introduction to the German pharmacovigilance system with a special view on ADR report received during the past 3 years*. Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 29-30, 09, 1997, BGVV Berlin.

31. Jaszczuk E., Graczyk M., Oszukowski P., Brzeziński P. (1999*). [Anaphylactic shock leading to death in a young woman after oral administration of metamizole (Pyralginum-Polfa)--case report](abstract).* Przegl. Lek., 56(2):175-176.

32. Kamphuis T. (1997). *Overview of the Dutch system including the most striking trends and event reported so far*. Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 9-30, 09, 1997, BGVV. Berlin.

33. Kaya S. (2002a). *Vitaminler*, in:Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji, Eds; Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A, cilt 2, baskı 3, Medisan, Ankara.

34. Kaya S. (2002b). *Antelmintikler,* in: Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji, Eds; Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A, cilt 2, baskı 3, Medisan, Ankara.

35. Kayaalp S.O. (2002). *Farmakovijilans,* in: Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, baskı 2, Hacettepe-Taş, Feryal Matbaacılık, Sıhhiye, Ankara.

36. Keck G., Ibrahim C. (2001). *Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 24: 369-373.

37. Knight P.R., Bacon D.R. (2002). *An unexplained death: Hannah Greener and chloroform.* Anesthesiology, 96: 1250-1253.

38. Köklü A (2008). Serbest veteriner hekim, Konya. Kişisel görüşme.

39. Linnett P. (2006). *APVMA veterinary pharmacovigilance program: suspected adverse experience reports for 2005.* Aust. Vet. J., 84, 418-420.

40. Maddison J.E. (1992). *Adverse drug reactions: report of Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1992.* Aust. Vet. J., 69, 288-291.

41. Maddison J.E. (1996). *Adverse drug reactions: report of Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1994.* Aust. Vet. J., 73, 132-136.

42. Montastruc J.L., Sommet A., Lacroix I., Olivier P., Durrieu G., Michel C.D., Mestre M.L., Bagheri H. (2006). *Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods.* Joint Bone Spine, 73: 629–632.

43. Müntener C.R., Bruckner L., Gassner B., Stürer A., Demuth D.C., Althaus F.R., Zwahlen R. (2007). *Reported adverse reactions due to veterinary drugs in 2006.* (Abstract) Schweiz Arch. Tierheilkd., 149:439-448.

44. Naidoo, V. (2003). *Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2002-February 2003.* J. S. Afr. Vet. Ass., 74:137-140.

45. Naidoo V., Gehring R. (2002). *Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2001-February 2002).* J. S. Afr. Vet. Ass., 73:227-229.

46. Naidoo V., Sykes R. (2005). *Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2003-February 2004).* JI. S. Afr. Vet. Ass., 76, 49-52.

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

48. Papich, M.G. (2002). Saunders Handbook of Veterinary Drugs. Sounders company, London, UK.

49. Raguet Y., Keck G., Vassalo N. (1995). *Accident consecutifs aux traitements hors lactation chez la vache laitiere (Abstract)*. Bulletin GTV, 1: 21-28.

50. Resmi Gazete (2002). 23 Ekim 2002, Sayı 24915 Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Yönetmeliği ve 27.03.2002 tarihli ve 24708 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Özel Hastaneler yönetmeliği.

51. Resmi Gazete (2005). 22.03.2005 tarih ve 25763 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenirliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi hakkında yönetmelik.

52. Routledge P. (1998). *150 years of pharmacovigilance.* Lancet, 18, 1200-1201.

53.Tjalve H. (1997a). *The Swedich experience: cooperation with university pharmacology/toxicology department and important drug reactions reported within the pharmacovigilance system.* Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 29-30, 09, 1997, BGVV, Berlin.

54. Tjalve H. (1997b). *Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995.*. Vet. Pharmacol. Therap., 20, 105-110.

55. Toman M., Krejci J., Pinka K., Mensik P. (1992). *[Causes of anaphylactoid reactions in cattle after administration of lipoid preparations]* (Abstract). Vet. Med. (Praha)., 37(8):417-26.

56. Traş B., Yazar E., Elmas M.. (2007). *Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım*, 2. Baskı, Olgun Ofset Matbaa, Konya.

57. Woodward K.N. (2005a). *Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice – the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union country – the UK, and schemes in other countries.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 28, 149–170.

58. Woodward K.N. (2005b). *Veterinary pharmacovigilance. Part 4. Adverse reactions in humans to veterinary medicinal products.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 28, 185–201.

59. Woodward K.N. (2005c). *Veterinary pharmacovigilance. Part 1. The legal basis in the European Union.* J. Vet. Pharmacol. Therap. 28, 131–147.

60. Woodward K.N. (2005d). *Veterinary pharmacovigilance. Part 5. Causality and expectedness.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 28, 203–211.

61. Woodward K.N. (2005e). *Veterinary pharmacovigilance. Part 3. Adverse effects of veterinary medicinal products in animals and on the environment.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 28, 171–184.

62. Woodward K.N. (2005f). *Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies.* J. Vet. Pharmacol. Therap., 28, 213-231.

63. Woodward K.N. (2008). *Assessment of user safety, exposure and risk to veterinary medicinal products in the European Union.* Regul. Toxicol. Pharmacol., 50(1):114-128.

9. EKLER

9.1. EK-A

Değerli meslektaşım,

Anabilim dalımızca ülkemizde satışa sunulmuş ilaçlardan kaynaklanan ve hekimlerce tespit edilen ya da rastlanılan yan etkiler hakkında bir araştırma yapılmaktadır. **İlaç yan etkileri** olarak (abort, apse, ishal, kabızlık, kıl dökülmesi, ölüm vs) tespit ettiğiniz etkiyi aşağıdaki forma doldurmanız ülkemizde ilaçların yan etkilerinin takibi açısından faydalı olacaktır.

Yardımlarınızı bekler, mesleki saygılarımı sunarım.

NOT: Bu araştırmada vermiş olduğunuz bilgiler hiçbir yasal yükümlülük taşımamaktadır.

Araştırmadan daha sonra (bu formu geri verdikten sonra) karşılaştığınız yan etkileri enveryazar@hotmail.com adresine e-mail ile bildirebilirsiniz. Sizlere bilgimiz dahilinde yardımcı olunacaktır.

Prof. Dr. Enver YAZAR
S.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji ABD
Kampüs / KONYA

Vet. Hek. Adı Soyadı :

Mezun olduğu Fakülte ve yılı :

Kaç yıldır klinik yapmakta :

Halen çalıştığı ilçe ve ili :

İLACIN			**HAYVANIN**			**SONUÇ**
Ticari adı	Dozu	Uygulama yolu	Türü - Irkı	Yaşı	Cinsiyeti	Yan etki

10. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Sivas'ın Suşehri ilçesinde doğdu. Dördüncü sınıfa kadar Suşehri Cumhuriyet İlkokulunda başlayan ilköğrenimini ise Isparta Gazi İlkokulunda tamamladı. 1988–1989 eğitim öğretim yılı sonunda Orta öğretim sınavlarına katılarak Isparta Anadolu Lisesi'ni kazandı. İngilizce hazırlık sınıfı ile birlikte 7 yıllık eğitimini 1997 yılında tamamladı. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazanarak eğitimini 2002 yılında tamamladı. Bir yıl kadar büyük baş hayvan çiftliğinde veteriner hekimlik yaptı. Veteriner ilaçları pazarlayan bir şirkette ilaç temsilciliği yaparak veteriner ilaç sektörüne ilk adımını attı. Bu görevi esnasında Türkiye genelinde birçok meslektaşlarıyla hayvan sağlığı konusunda görüşmeler yaparak, piyasada kullanılan veteriner ilaçlarını tüm yönleriyle tanıma fırsatı buldu. Daha sonra girdiği doktora sınavını kazanarak Farmakoloji alanında doktora eğitimine başladı. Konu ile ilgili olarak rasyonel ilaç kullanımı ve farmakovijilans alanlarında iki seminer hazırladı. Halen veteriner ilaçları üreten bir özel şirkette ürün müdürü olarak çalışmaktadır.