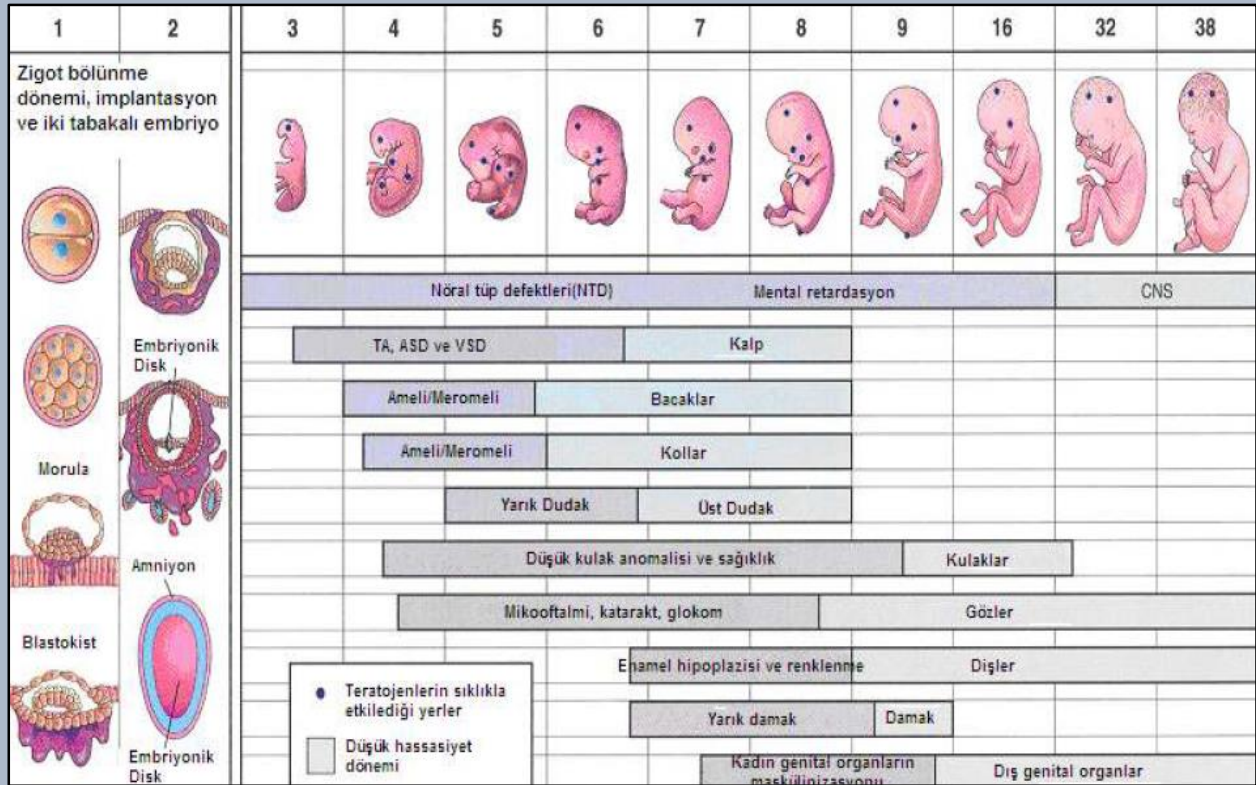


GEBELİKTE FARMAKOVİJİLANS ve TERATOJENİTE



Mayıs 2019

Editör

Prof. Dr. Esmâ SARIKAYA

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Esmâ SARIKAYA

Uzman Zuhal ÇAYIRTEPE

© 2019 TAÇESE. Bu çalışmanın her hakkı saklıdır. Kaynak gösterilmeden hiçbir şekilde kullanılamaz.

Sertifika No:

ISBN: 978-605-68716-2-7

Grafik Tasarım: TAÇESE

Baskıya Hazırlık: TAÇESE

Atıf

SARIKAYA E. , ÇAYIRTEPE Z. (2019). Gebelikte Farmakovijilans ve Teratojenite. 2019/1, TAÇESE Yayınları, Ankara.

TAÇESE Yayınları

TÜSEB Türkiye Anne Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü

Yeni Bayındır Mahallesi, Mavi Göl Cd. 06270 Mamak/Ankara

taceseb@tuseb.gov.tr | www.tuseb.gov.tr/enstitu/taceseb

T: 0 (312) 920 15 60-63 |   /tacesetuseb

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
İLAÇ SINIFLANDIRMALARI.....	5
FDA İLAÇ SINIFLANDIRMASI:	5
AVUSTRALYA İLAÇ DEĞERLENDİRME KOMİTESİ (ADEC) İLAÇ SINIFLANDIRMASI: ...	6
ANATOMİK TERAPOTİK KİMYASAL SINIFLANDIRMA SİSTEMİ (ATC)	7
FARMAKOVİJİLANS VE TERATOJENİTE KONUSUNDA YAPILAN ULUSAL VE	
ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR	10
DSÖ.....	10
EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins)	11
TÜRKİYE’DE FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMALARI	12
KAYNAKÇA	15
EKLER.....	16

GİRİŞ

Gebelik, her anne adayının mümkün olan en sağlıklı şekilde geçirmesi istenen bir süreçtir. Ancak bazı anneler bu sürece, var olan kronik hastalıkları ile girmekte, bazı anneler ise gebelikte yeni bir hastalık teşhisi alabilmektedir. Bu hastalıkların tedavileri ilaç kullanmayı gerekli kılabilir. Birçok çalışma, kadınların yarısından fazlasının gebelikleri boyunca vitamin ve mineral dışı en az bir ilaç kullandığını bildirmektedir (Olukman vd. 2006)

Ülkemizde gebelikte kullanılan ilaçlar konusunda yapılan çalışmalara göre en sık kullanılan ilaç grupları; antiinfektifler, analjezikler, antidepresanlar, antigribal ve antibiyotikler olarak belirlenmiştir (Olukman vd, 2006; Göker vd. 2012).

Gebelik süresince kullanılan ilaçların fetusa ulaşma ve fetusta zararlı etki oluşturma riski artmaktadır. İlacın tipi, dozu, alınma sıklığı, plasenta ve anne sütüne geçişi, ilacın dağılımı, metabolizması, boşaltımı, diğer ilaçlarla birlikte alınıp alınmadığı, her fetusun ilaca olan cevabı, fetusun yaşı, annenin sağlığı ve beslenmesi fetusun ilaçtan zarar görme olasılığını etkilemektedir (Miral 2017).

İlaçların gebelik üzerinde etkilerini iyi anlaşılmasında farmakovijilans, advers etki ve teratojenite kavramları önemlidir.

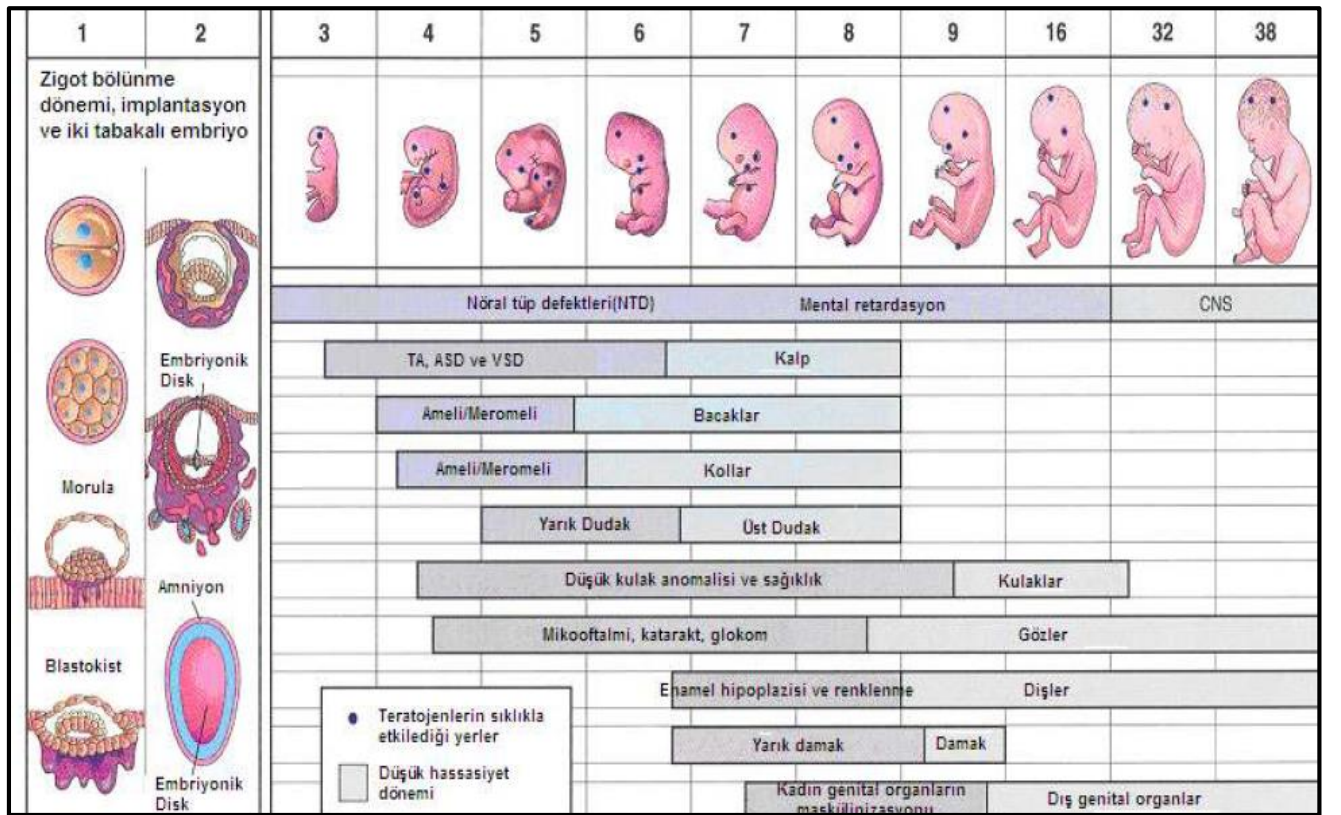
Farmakovijilans (FV) ilaçlarla ilgili beklenmeyen, öngörülmemiş, amaçlanmamış ve bazen zararlı etkilerin tanımlanması, toplanması, sınıflandırılması ve incelenmesi amacı ile ilaç yan etkilerinin veya ilaçla ilgili diğer problemlerin tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili bilim ve eylemler olarak tanımlanmaktadır (Çetin, Arıcıoğlu 2009).

Advers etki (AE), bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki olarak tanımlanmaktadır.

Teratojenite, bir takım kimyasal ve çevresel etkenlerle fetusta meydana gelen anormal durumları ve kusurları tanımlarken, teratojen ise bu kusura yol açan etkenin kendisi olarak tanımlanmaktadır (Öztürk, 2014) Gebelik sırasında annenin kullandığı hemen hemen her ilaç potansiyel olarak fetusa zararlı olabileceği ve anatomik bir kusura (teratojenik) neden olabileceği bildirilmektedir. Hemen hemen tüm lipid bileşikleri, suda çözünen maddeler, heparin ve insülin gibi büyük organik iyonlar dışında plasentayı geçebilmektedir. Genel olarak bir yeni doğan üzerinde advers etki gösteren bir ilaç, fetusüde aynı şekilde etkileyebilmektedir.

Bazı durumlarda anomaliler, anestetik kokoinin vazokonstriksiyon etkisinin distal bir organda sekonder atrofiye neden olması gibi, ikincil etki olarak gelişebilmektedir (Niebly 2008). Teratojenik etkili olduğu bilinen bazı ilaçların gebelikte anomalili doğuma neden olma oranlarına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. (Ek 1)

Gebelikte kullanılan ilaçların kullanılan gebelik dönemine göre etkisinde değişiklikler olmaktadır. İlaçların fetüs üzerindeki toksik etkisi ilacın türüne göre değişiklik göstermektedir. (Ek 2) son adet tarihinden itibaren 31. Gün ile 71. Gün arası organ teşekkülünün meydana geldiği dönemdir ve “teratojen dönem” olarak adlandırılmaktadır (Tükek 2008).



Şekil 1: Gebelik dönemleri ve teratojenik etkiler (Keith vd. 2017)

Farmakovijilansın en önemli kaynağı olan şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesi, toplumu ilaçların zararlı etkilerinden korumaya yardımcı olacağı gibi geliştirilmiş güçlü ilaçların kontrollü kullanımının sağlanması ile optimum fayda sağlanmasının yolunu açacaktır.

İLAÇ SINIFLANDIRMALARI

Gebelikte ilaç kullanımı konusunda bilgiye ulaşma ve bilgiyi yorumlamada yaşanan zorluklar, gebelikte ilaç kullanımı sınıflama sistemlerini ortaya çıkarmıştır. Bunlardan bazıları; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA), Avustralya İlaç Değerlendirme Komitesi (Australian Drug Evaluation Committee-ADEC) dir.

FDA İLAÇ SINIFLANDIRMASI:

A	Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir.
B	Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
C	Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
D	Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılamaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilecek ilaçlardır.
X	Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

1979’da ilaç sınıflandırma sistemlerini kurmuştur. 2008 yılından itibaren FDA, ilaçların gebelik ve emzirme dönemindeki risklerine dair yeni bir anlatım modeline geçerek; risk özeti, klinik olarak göz önüne alınması gereken durumlar ve veriler gibi alanlara ayırmıştır.

FDA; gebelik risk kategorilerinin, basitleştirilmiş anlatımı ile gebelikteki ilaç kullanımına dair riskleri iletmede yetersiz olduğunu, A’dan X’e gittikçe riskin arttığı algısını oluşturduğunu, aynı kategorideki ilaçların teratojenik potansiyellerinin de aynı olduğu yanılgısını ortaya çıkardığını belirtmiştir. Gebelikte ilaç sınıflamasında; ilacın dozu, kullanma yolu, sıklığı, süresi, maruziyetin olduğu gebelik haftası, istenmeyen etkileri, etkinin şiddeti, insidansı açısından ayırd ettirici olmadığını, planlı gebeliklerde kullanılabilen ilaç seçimlerine odaklanmış olup, gebeliğini bilmeden kullanılan ilaçların risklerini tanımlamakta yetersiz kaldığını, insan ve hayvan verileri arasında ayırd edici vurgu yapmakta yetersiz kaldığını ifade etmiştir (Miral ve Beji 2017).

Tablo 1. Gebelikte İlaç Maruziyetine Dair FDA Tarafından Kabul Edilen Yeni Anlatım Modeli

Başlıklar	Kapsam
Gebelik kayıt sistemi ifadesi	İlacın gebelikteki maruz kalımına dair mevcut bir kayıt sistemi ya da çalışma var ise kaydolmak isteyen gebeler için iletişim bilgileri
Gebeliğe dair bazal risk ifadesi	"Tüm gebeliklerde ilaç kullanımından bağımsız olarak belirli bir oranda doğum defekti, kayıp ya da diğer istenmeyen sonuç riskleri bulunmaktadır. Aşağıdaki fetal risk özeti A ilacının gelişimsel anormallikleri bu bazal riskin ne kadar üzerine çıkarma potansiyeli olduğunu tanımlamaktadır." gibi bir ifade yer alacaktır.
Fetal risk özeti	Bu bölümde mevcut veriler üzerinden ilacın insanlarda gelişimsel anormallikleri ne ölçüde arttırılabileceği karakterize edilecektir. İlaçların hangi yol (sistemik, topikal vb.) ile kullanıldıkları da gözönüne alınacaktır.
Klinik değerlendirmeler	Bu bölümde aşağıdaki konularda bilgiler olacaktır. • İstmeden maruz kalım (gebelik henüz öğrenilmeden önceki maruz kalımlar) • Gebelere yönelik reçeteleme kararları - İlacın kullanılacağı hastalığın gebe ve fetus üzerindeki riskleri - Gebelikte doz ayarlanmasına dair bilgiler - Gebelikte sıklığı artan ya da gebeliğe özgü anneye ait istenmeyen etkiler - İlaça maruz kalım dozu, zamanı ve süresinin etkileri - Olası yenidoğan komplikasyonları ve müdahale yöntemleri • İlacın doğum esnasındaki etkileri
Veriler	İnsan Ve Hayvan Verileri, İnsan Verileri Önce Olacak Şekilde Gösterilecektir. • Çalışmanın Tipi, Maruz Kalıma Dair Bilgiler (Doz, Süre, Zaman) Ve Fetuste Tanımlanmış Herhangi Bir Gelişimsel Anormallik Ya Da Diğer İstenmeyen Etkiler • Pozitif Ve Negatif Tecrübeleri Kapsayan İnsan Verileri, Çalışmaya Alınan Olgu Sayısı Ve Çalışmanın Süresi • Çalışılan Türleri Ve Çalışılan Dozu İnsan Dozu Eşdeğerinde Tanımlayan Hayvan Verileri

AVUSTRALYA İLAÇ DEĞERLENDİRME KOMİTESİ (ADEC) İLAÇ SINIFLANDIRMASI:**Tablo 2. ADEC Gebelik Risk Kategorileri**

Kategori	Tanımı
Gr 1	Kapsamlı insan testleri ve hayvan çalışmaları ilacın embriyotoksik/teratojenik olduğunu göstermemektedir.
Gr 2	Kapsamlı insan testleri ilacın embriyotoksik/teratojenik olduğunu göstermemektedir.
Gr 3	Kapsamlı insan testleri ilacın embriyotoksik/teratojenik olduğunu göstermemektedir. Ama ilaç hayvanlarda embriyotoksik/teratojenik olarak görülmektedir.
Gr 4	İlacın insan üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları embriyotoksik/teratojenik etkilerinin olmadığını göstermektedir.
Gr 5	İlacın insan üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur
Gr 6	İlacın gebe kadın üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları embriyotoksik/teratojenik etkiler göstermektedir.
Gr 7	İlacın insan fetusünde en azından ilk trimesterde embriyotoksik/teratojenik riski vardır.
Gr 8	İlacın insan fetusünde ikinci ve üçüncü trimester boyunca embriyotoksik/teratojenik riski vardır.
Gr 9	İlacın prenatal komplikasyonlara veya anormalliklere sebep olma riski vardır.
Gr 10	İlacın insan fetusünde spesifik hormon faaliyetlerine sebep olma riski vardır.
Gr 11	İlacın mutajen/karsinojen riski bilinmemektedir.

Talidomid faciasının ardından, federal hükümete bağımsız ve bilimsel tavsiyelerde bulunmak üzere 1963 yılında kurulmuştur. Komite, ilaçların kalitesi, güvenliği ve etkililiğini değerlendirerek küresel boyutta önde gelen sınıflandırma sistemlerinden birinin oluşmasını sağlamıştır. Sınıflama sistemi en son 2010 yılında yenilenmiştir.

Tablo 3. FDA ve ADEC Arasında Bazı Ajanların Sınıflandırılmasındaki Farklılıklar

	Avusturalya (ADEC)	ABD (FDA)
Acetaminophen/Paracetamol	A	B
Acetylsalicylic acid/Aspirin	C	D
Amoxicillin	A	B
Amoxicillin with clavulanic acid	B1	B
Cefotaxime	B1	B
Loperamide	B3	B
Paroxetine	C	D
Triamcinolone (skin)	A	C

ANATOMİK TERAPOTİK KİMYASAL SINIFLANDIRMA SİSTEMİ (ATC)



1960'lı yıllarda ilaç kullanımı araştırmasının dikkat çekmeye başlaması üzerine DSÖ Avrupa Bölge Ofisi öncülüğünde ilaç tüketimine yönelik çalışma yapılmaya başlanmıştır. 1969 yılında ilaç kullanım çalışmaları için uluslararası kabul görmüş bir sınıflandırma sistemine duyulan ihtiyaç vurgulanmıştır. İlaç Kullanımı Araştırma Grubu Kurulmuş ve ilaç kullanım araştırmaları için uluslararası uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi ile görevlendirilmiştir. ATC sınıflandırma sistemi Norveç'te, Avrupa İlaç Pazarı Araştırma Derneğinin (EphMRA) bir modifikasyonu ve genişletilmiş versiyonu olarak geliştirilmiştir. İlaç kullanımını ölçmek için sınıflandırma sistemi kadar ölçü birimine de sahip olmanın önemini dikkate almış ve geleneksel ölçüm birimlerine karşı yapılan itirazla başa çıkmak için Tanımlanmış Günlük Doz (DDD: Defined Daily Dose) adı ile bir ölçüm birimi geliştirilmiştir. Sonuç olarak ATC ve DDD, 1981 yılında uluslararası ilaç kullanımı izleme ve araştırması için DSÖ tarafından önerilen ve altın standart haline gelmiş bir sınıflandırma sistemi haline gelmiştir.

ATC/DDD sistemi, ilaç kullanımı hakkındaki verilerin uluslararası, ulusal veya yerel düzeylerde değiştirilmesi ve karşılaştırılması için kullanılan bir araç olarak sorunların tanımlanması, eğitim ve diğer müdahale gerektiren alanların tespit edilmesi ve çıktıların izlenmesi için standart ve doğrulanmış bilgilere erişimi sağlamaktadır.

- Ülkeler arasındaki ilaç çalışmaları için DSÖ ilaç grupları içindeki ilaçları sistematik olarak sınıflandırıldığı sisteme (<http://www.WHOcc.no>) adresinden ulaşılabilir.
- Her ilaç 7 numerik karakterli kodla gösterilmektedir.
- ATC sistemi, grup isminin ilk harfi olarak temsil edilen on dört anatomik grubu ayırt etmektedir.

1.seviye: Birinci seviye kodlama organizmanın organik sistemine göre, anatomik grubuna karşılık gelen harflerden oluşur. Aşağıda belirtilen 14 ana grup vardır.

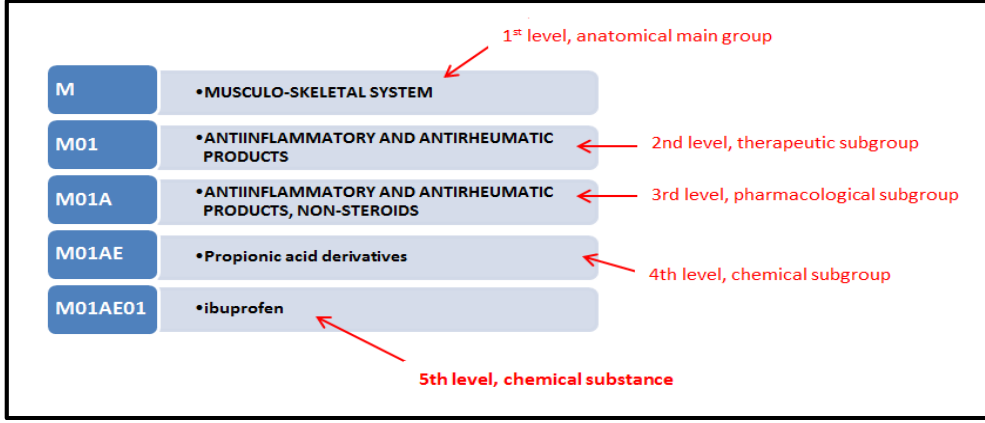
- A - Sindirim sistemi ve Metabolizma
- B - Kan ve Kan yapıcı organlar
- C - Kardiyovasküler sistem
- D - Dermatolojik ilaçlar
- G - Genitoüriner sistem ve seks hormonları
- H - Sex hormonları hariç sistemik hormonal ürünler
- J - Sistemik kullanım için genel antiinfektifler
- L - Antineoplastik ve İmmünomodülatör ajanlar
- M - Kas-İskelet Sistemi
- N - Sinir Sistemi
- P - Antiparazitik ürünler
- R - Solunum Sistemi
- S - Duyu Organları
- V - Diğer

2.seviye: Tedavi edici ana grup. (2 sayısal karakter)

3.seviye: Tedavi edici/farmakolojik altgrup. (Bir alfa karakter)

4.seviye: Kimyasal/tedavi edici/farmakolojik altgrup.(Bir alfa karakter)

5.seviye: Kimyasal maddeler için altgrup.



Şekil 1 ATC Sınıflandırma Sistemi

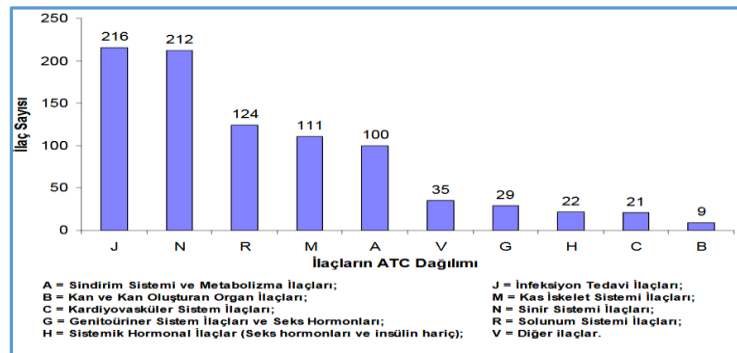
Endikasyon nedenine bağlı olarak, bir ilacın birden fazla ATC kodu olabilmektedir. Örneğin, asetil salisilik asit (düşük dozda) ana grup B'de (Kan ve kan oluşturma organları) bir anti-trombotik ajan (BO1ACO6) olarak sınıflandırılmaktadır, fakat aynı zamanda 500 mglık dozda, ana grup N'de (Sinir sistemi) analjezik olarak (NO2BAO1) yer almaktadır.

- İlacın jenerik adı (veya INN adı) bulunduğunda, web sitesinde bulunan “ATC / DDD Dizini 2010”da ATC kodu için arama yapılabilir. : www.WHOcc.no/atc_ddd_index

CP-009 (İlaç tanımı için EXPAND projesinde kararlaştırılan değişikliklerin resmi onaylanması), kombine ilaçlarda bulunan çoklu aktif bileşenlerin listelenmesine izin veren ve aktif içerikler için yapılandırılmış ve kodlanmış bilgi mevcut olmadığında aktif maddelerin metin olarak iletişimini sağlayan çözümler sunmaktadır.

Diğer ATC Klasifikasyon Sistemleri:

- ATC vet: Veteriner tıbbi ürünleri için Anatomik Terapötik Kimyasal sınıflandırma
- ATC bitkisel: Uluslararası onaylı Latin binom sınıflaması ve yaygın tedavi amaçlı kullanımı ile bitkisel ilaçların sınıflandırılması



Şekil 2. Maruz kalınan etken maddelerin ATC Sınıflandırması (Özdemir vd. 2012)

FARMAKOVİJİLAN S VE TERATOJENİTE KONUSUNDA YAPILAN ULUSAL VE ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

DSÖ

1968 yılında düzenlenen 16. Dünya Sağlık Asamblesi sırasında alınan kararlar doğrultusunda DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programı'nın (PIDM) oluşturulmuştur (DSÖ Medicines Safety). 2012 Ocak ayı itibarı ile İsveç uluslararası veri tabanına (Uppsala Monitoring Center) 7 milyon advers etki rapor edilmiştir (Kaya vd. 2016).

1961 de Talidomid faciasından sonra ABD'de başlayan uygulama ile ruhsatlı ilaçlara ilaç etkililiği kadar güvenilirliğini de kanıtlama zorunluluğu getirilmiştir. 1968 yılında; İngiltere'de gündeme gelen sarı kart uygulaması sonrası hazırlanan Avrupa Birliğinde yayınlanan genelge ile ilgili olarak DSÖ uluslararası ilaç izlemine başlamıştır. 1978' Uppsala'ya taşınmıştır (Kaya vd. 2016).

DSÖ'ne göre düşük gelirli ülkelerde yeni doğanlarda konjenital anomalilerin sıklığı ve doğası kadar doğum kusurlarının bu bölgelerdeki fetal ve neonatal mortaliteye katkısı bilinmemektedir. Bazı hayvan çalışmalarında, (örneğin, sıtma için reçete edilen *artemisinin*) fetusa yönelik potansiyel tehlikeler olabileceği ile ilgili endişeleri artırmıştır. Gebelikte ilaç güvenliği hakkında bilgi eksikliği, özellikle hastalığa karşı savunmasız olan hastaların güvenli ve etkili tedavilere ulaşımı konusunda halkın güvenini sarsabileceği bildirilmektedir (Uppsala Medicine Center 2011: 12).

DSÖ Gebelik Farmakovijilans Çalışmaları

2014 yılında Çin'de yapılan DSÖ Uluslararası İlaç Takip İzleme Programına üye Farmakovijilans Merkezleri toplantısının 8 başlığından birisi, gebelik farmakovijilans çalışmaları üzerine düzenlenmiştir. Toplantıda bazı merkezlerden gebelerde gelişen advers etki raporlarının geldiği ancak ilaç izleminde kullanılan sarı kartların gebelerden bilgi toplamaya uygun dizayn edilmediği ana tartışma noktası olarak belirtilmiştir. Sarı kartların gebeler için kullanımının uygun olmaması birçok sağlık profesyonelinin gebelerin durumlarını raporlamamasına neden olduğu bildirilmiştir. Bazı farmakovijilans merkezlerinin, konjenital anomali vakaları olduğunda retrospektif olarak kötü ilaç etkilerine ilişkin bilgi topladıkları ancak yalnızca sağlık ve tedavi kayıtlarını tutmak için iyi bir sistem olduğunda bunun yapılabilir olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca bazı merkezlerin akademik araştırmacılarla, olası ilaç

maruziyeti ve gebelik adverse sonuçlarını genellemek için işbirliği yaptığı bildirilmiştir (DSÖ, 2014).

Toplantı sonunda geliştirilen öneriler şunlardır:

- Advers etki raporlama formlarına yeni alanlar eklenmesi (son mensturasyon tarihi, evet/hayır kutuları, gebeliğin kaydedilmesi gibi)
- Toplumdaki maruz kalma verilerinin toplanması için ulaşılabiliyorsa gebelik çıktısı ve ilaca maruz kalma kayıtları da dikkate alınarak, tıbbi kayıtlar kullanılabilir,
- Ulusal merkez gebelik sırasında özel ilaçlara maruz kalma verisini prospektif toplanabilmesi için form geliştirmelidir. Maruziyet ve sonuçlar hakkında veri üretebilmek için hasta yönetim araçları kullanılabilir.
- Farmakovijilans merkezleri fetüs/yenidoğanda konjenital anomalinin hızlıca raporlanmasını savunmalıdır; geç fetus ölümü, spontan düşük, yenidoğanın ölümcül ya da hayatı tehdit eden kalıcı ya da ciddi sakatlık yetersizlikle ya da uzayan hastane yatışı ile sonuçlanan advers etki raporları gibi
- Farmakovijilans merkezleri, ilaca maruziyet ile advers etki olmuş gebelik çıktısı arasındaki ilişkinin değerlendirilebileceği bir form ve protokol dizayn etmelidir.
- Farmakovijilans merkezleri toplumu ve sağlık profesyonellerinin, uygun ilaç kullanımı, bazı ilaçların düşük ve fetal anormallik riskini artırdığı konusunda farkındalık eğitimi yapmalıdır.

Ayrıca DSÖ ulusal merkezlerin farmakovijilans çalışmalarını değerlendirme, koordinasyonu için özel kılavuzlar, metodlar ve algoritmalar geliştirme çalışmalarının, uluslararası platformlar ve uzman komiteler kurmalarının desteklenmesini önermektedir.

EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins)

EUROCAT gelişimi 1970'lerde gerçekleşmiştir. Avrupa Komisyonu konjenital anomalilerin ve bunların nedenlerinin epidemiyolojisinin belirlenmesini amaçlamıştır. Talidomid tradejisinin ardından, konjenital malformasyonların takibinin; doktorları, halkı bu büyük halk sağlığı sorunu için bir araya getireceği düşünülmüştür. Kurulacak bir konjenital malformasyon sürveyans sisteminin Avrupa konjenital anomali epidemiyolojisinin izlenmesi ve fizibilite çalışmaları için iyi bir model sağlayacağı ve gelecek için bilimsel fırsatları göstereceği; öngörülmüştür (Dolk 2005). EUROCAT; Avrupa konjenital anomalileri hakkında emidemiyolojik bilgi sağlamak, teratojenik maruziyetlerin erken uyarılmasını kolaylaştırmak ve primer korunmanın etkinliğinin değerlendirilmesi, risk faktörlerinin tanımlanması,

sebeplerin belirlenmesi için işbirliği ağı ve altyapı kurulması, konjenital anomalilerin önlenmesi ve etkilenen çocukların tedavilerinin yapılması ve Avrupa çapında karşılaştırılabilir, standartlaştırılmış veri toplanarak kayıtların oluşturulması amacıyla faaliyetlerini sürdürmektedir.

Avrupa genelinde yılda 1.2 milyon doğuma ilişkin veriler (Avrupa'daki tüm doğumların yaklaşık dörtte biri) EUROCAT'te toplanmaktadır. Konjenital anomali sürveyans siteminin başka bir talidomid faciasını önlemedeki rolü hakkında tartışmaların halen devam ettiği günümüzde; nüfus tabanlı çalışmaların istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta meydana gelen değişiklikleri gösterebileceği, veya gebelikte teratojenik olduğu bilinen ilaçların kullanımının takibinin ne kadar iyi yapıldığının değerlendirilmesini sağlayacağı vurgulanmaktadır (Dolk, 2005).

TÜRKİYE'DE FARMAKOVİJİLANS ÇALIŞMALARI

- Türkiye'de farmakovijilans konusunda ilk çalışmalar **1985 yılında** İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde **Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulması** olmuştur.
- **1987 yılında** TADMER DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi üyeliğine 27.üye olarak kabul edilmiştir.
- **2 Mart 2005** tarihli Resmi Gazete 'de yayımlana "Beşer Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini izlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik (Ek 5)" ile TADMER'in yerini **Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)** almıştır.

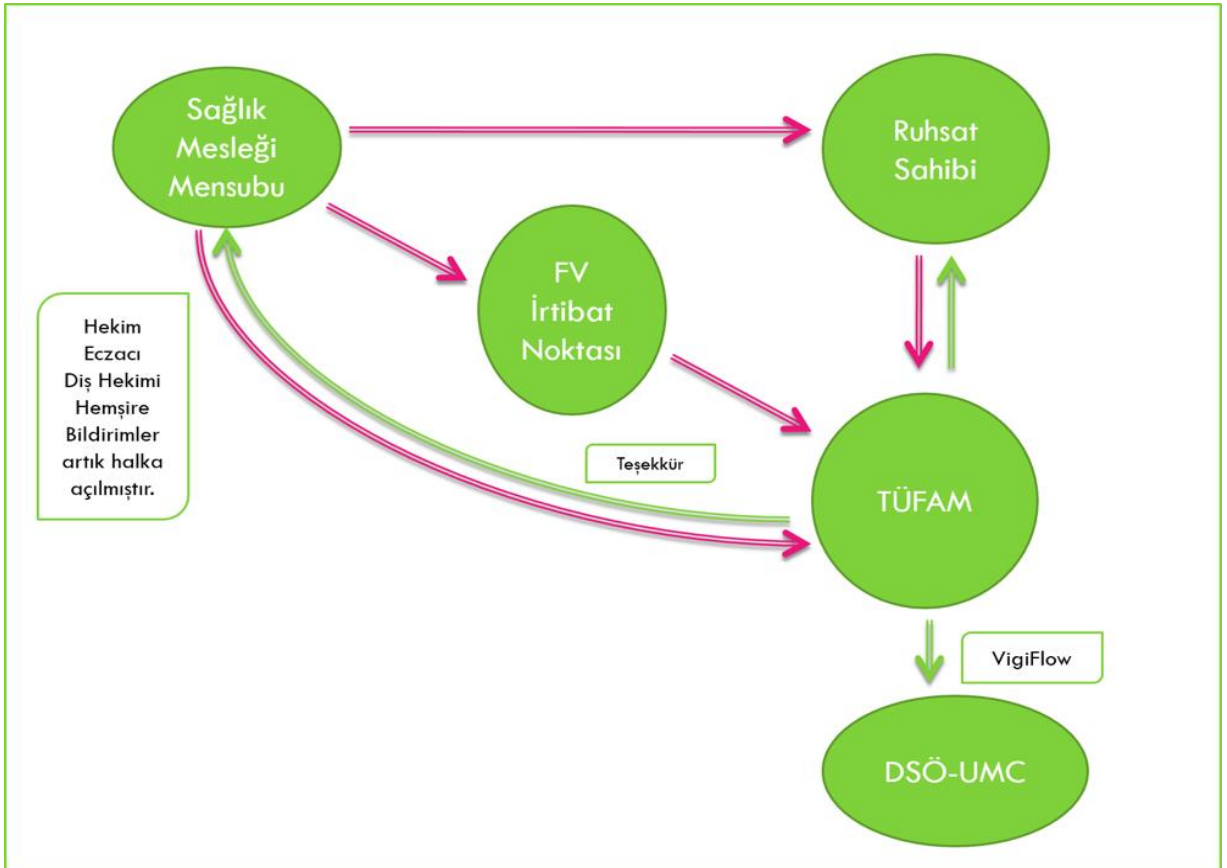
TÜFAM tarafından yürütülen faaliyetler: (TİTCK, 2018)

- Advers reaksiyonların izlenmesi, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, DSÖ Uppsala İlaç İzleme Merkezine bildirilmesi
- Dünya sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerinin incelenerek ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıların takip edilmesi, ruhsat sahipleri tarafından yapılan güvenlik ile ilgili başvuruların incelenmesi, bu veriler doğrultusunda yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve ülkemizde ruhsatlı/ruhsat başvurusu olan ilaçlar için gerekli tedbirlerin alınarak riski en aza indirmeye yönelik işlemlerin yapılması
- Risk yönetim planlarının (RYP) ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporlarının (PYRDR) incelenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması
- Ek izlemeye tabi ilaçlar listesinin oluşturulması
- Sağlık Mesleği Mensubu Mektuplarının yayımlanması

- Farmakovijilans sisteminin en iyi şekilde yürütülebilmesi için sağlık mesleği mensuplarının spontan bildirimini teşvik edici gerekli tedbirlerin alınması,
- Farmakovijilans konusunda eğitim programlarını düzenlenmesi.
- Ruhsat sahiplerinin ve ilgili uluslararası kuruluşların alınan tedbirlerden haberdar edilmesi
- Gerektiğinde Bilimsel Danışma Kurulları ile irtibat hâlinde çalışılması ve diğer dairelerle işbirliği ve koordinasyonun sağlanması yürütülen faaliyetlerdir.

Advers Etki Veri Akışı

TÜFAM'a kadar ulaşan advers etki mekanizması, sağlık mesleği mensubunun olayı farmakovijilans irtibat noktasına ya da ruhsat sahibine bildirmesi ile başlamaktadır. TÜFAM'a gelen tüm bildirimlerin geri dönüşü ruhsat sahibine mutlaka bildirilmekte, aynı zamanda veriler DSÖ-UMC'ye ile de paylaşılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 3. Advers Etki Veri Akışı

Teratojenite Bilgi Servisleri (TBS)

1979 yılında gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili bilgi eksikliğini gidermek, konjenital anomalilerin engellenmesi için uygulanan kürtaj sayısını azaltmak için TBS lerin kuruluş çalışmaları başlamıştır. İlk kurulan TBS 1979’da ABD’nin California Eyaleti San Diego kentinde olmuştur. Avrupa’da kurulan European Network of Teratology Information Services (ENTIS=Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı) ile bu hizmet yürütülürken, ABD’de kurulan Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) teratojenisite bilgilendirme hizmetini vermiştir.

Ülkemizde gebe ve sağlık personellerine teratojenite danışmanlığı hizmeti Teratojenite Bilgi Servisleri (TBS) tarafından verilmektedir. Teratojenisite Kayıt Formu (Ek3) ve gebeliğin son sağlık muayenesine ilişkin kayıtlar ışığında yapılan literatür taraması ile rapor hazırlanmaktadır. Gebeye mevcut durum ve riskler konusunda danışmanlık hizmeti verilmektedir (Miral, Beji 2017).

Türkiye’de belirlenmiř TBS merkezleri;

1. Dokuz Eylül Üniversitesi,
2. Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi,
3. Marmara Üniversitesi,
4. Hacettepe Üniversitesi
5. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
6. Kahramanmarař Sütçü İmam Üniversitesi

KAYNAKÇA

1. Australian Government (2018) History of the Australian Drug Evaluation Committee, <https://www.tga.gov.au/history-australian-drug-evaluation-committee> Son erişim tarihi: 02.05.2018
2. Çetin M, Arıcıoğlu F, (2009) Farmakovijilans ve Psikofarmakolojideki Önemi, Klinik Farmakoloji Bülteni, 19: 335-339
3. Demir Ö (2007) Dokuz Eylül Üniversitesi Teratojenite Bilgi Servisi'ne Başvuran Gebelerde İlaç ve Radyasyon İle Karşılaşmanın Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yayınlanmış Uzmanlık Tezi
4. Dolk H (2005) EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F355–F358, doi: 10.1136
5. DSÖ (2018) Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Oslo, Norway <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf> Son erişim tarihi:02.05.2018
6. WHO Uppsala Medicine Center (2011) DSÖ Global Pregnancy Register, Uppsala Reports 55 s:12-14 <https://www.DSÖ-umc.org/media/1669/25749.pdf> Son erişim tarihi: 15.02.2018
7. WHO (2014) 37th Annual Meeting of Representatives of National Pharmacovigilance Centres participating in the DSÖ Programme for International Drug Monitoring Tianjin, China 14 – 17 October 2014
8. http://www.DSÖ.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/37pvnc.pdf?ua=1 Son erişim tarihi: 15.02.2018
9. WHO (2002) The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products, Geneva
10. WHO, (2018) Medicines Safety, <http://www.DSÖ.int/medicines/regulation/medicines-safety/en/> Son Erişim Tarihi 15.02.2018
11. Göker A, Kadioğlu Duman M, Gürpınar T, Muci E. Yıldırım Y, Erköseoğlu İ, Dikayak Ş, Koyuncu FM, (2012) Gebelikte İlaç Kullanımı Nedeni ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi, Journal of: Clinical Obstetrics&Gynecology, 22(2)
12. <http://www.jcog.com.tr/article/en-retrospective-evaluation-of-the-pregnant-women-consulted-due-to-drug-exposure-during-pregnancy-62436.html> Son erişim tarihi: 27.04.2018
13. Keith L. Moore KL (ED), Persaud TVN (ED).(2007) Anomalies caused by environmental factors, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (7th edition). W.B. Saunders Company, 471–483.
14. Kaya D, Sürmelioglu N, Karataş Y. (2016) Farmakovijilansın dünü, bugünü ve yarını, Arşiv Tarama Dergisi, 25(1) s: 129 – 139 <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/177684> Son erişim tarihi: 15.02.2018
15. Niebly J.R. (2008) Teratology and Drugs in Pregnancy, The Global Library Of Women's Medicine http://editorial.glowm.com/ch075/framesets/ch068/004t.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=96#t1 Son Erişim Tarihi: 30.04.2018
16. Öztürk Z (2014) İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti, Sürekli Tıp Eğitim Dergisi 23(5), 201-205
17. Tükek T, Aydın Ş (2008) Gebelikte İlaç Kullanımı, Onuncu Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, 111-113

EKLER

EK 1: Bazı İlaçların Gebelikte Anomalili Doğuma Neden Olma Oranları (Kaynak: Demir 2008)

İlaç	Anomalili doğum oranı (%)
Androjenler ve androjenik progestatifler	0.3-18
Antiepileptikler	
Tümünün ortalaması	6
Fenitoin	10
Valproik asit	1
Trimetadion	60
Antineoplastikler	
Folik asit antagonistleri	30
Diğer antineoplastikler	17
Sentetik Retinoidler	20
Talidomid	20
Varfarin ve diğer antikoagülanlar	7

EK 2: İlaçların fetüs üzerine toksik etkileri (Kaynak: Demir 2008, Niebly 2008)

İlaç	Etki
A Vitamini	Retinoidlerdeki benzer teratojenik etkiler(25.000-50.000 Ü/gün üzerinde)
Aminopterin, Metotreksat	Büyüme geriliği, mikrosefali, meningomyeloel, mental retardasyon, hidrosefali
Androjenler	Dişi fetüse maskülinizasyon ve erkek fetüste hipospadias
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE)	2. ve 3. üç aylık dönemlerde fetal böbrek hipoperfüzyonu ile sonlanan fetal hipotansiyon sendromu, anüri, oligohidramniyoz, pulmoner hipoplazi, kranial kemik hipoplazisi
Antitüberküloz Tedavi	INH ve PAS'ın bazı MSS anomalileri artırıcı etkisi var
D Vitamini	Supravalvüler aortik stenoz, elfin yüz, mental retardasyon
Dietilstilbestrol	Genital anomaliler, adenozis, adolesan dönemde vajinanın berrak hücreli karsinomu (risk oranı 1/1000, 1/10000), adenozis
Difenilhidantoin	Fetal hidantoin sendromu, yüzde şekil bozukluğu, yarı damak, VSD, gelişim geriliği, mental retardasyon
Etil Alkol	Mikrosefali, mental retardasyon, büyüme geriliği, tipik fasyal dismorfogenezis, anormal kulak, kısa palpebral fistül ile karakterize fetal alkol sendromu
İnsülin Şok Tedavisi	Mikrosefali, mental retardasyon
İntraamniyotik Metilen Mavisi	Fetal intestinal atrezi, hemolitik anemi, yenidoğan sarılığı

İyonizasyon Radyasyon	20 rad(0.2 Gy) üzerindeki değerler, mikrosefali ya da büyüme geriliği gibi bazı fetal riskleri artırmaktadır. Ancak mental retardasyon riski daha yüksek değerlerde gözlenmektedir.
K Vitamini	Hemoliz
Kafein	Orta derecede maruz kalımın doğum defektleri ile ilişkisi yoktur. Yüksek miktarda maruz kalımda, düşük riski olduğu belirtilir. Ancak bu konudaki bilgiler birbiriyle çelişmektedir.
Karbamazepin	Yüzde şekil bozukluğu
Kloramfenikol	Çeşitli doğumsal anomaliler, doza bağımlı kemik iliği baskılanması
Kokain	Gebeliğin kaybı, çok düşük oranda damarsal anomaliler ile ilgili anomaliler
Kortikosteroid	Yüksek oranda sistemik maruz kalımda düşük oranda yarık damak dudak riskinde artış
Kumarin Türevleri	Erken maruz kalımda nazal hipoplazi, ikinci epizde noktalı kalsifikasyon, intrauterin büyüme geriliği, geç dönem maruz kalımda kanamaya sekonde MSS anomalileri
Lityum Tedavisi	Sürekli kullanıldığında ebstein anomalisi ve diğer anomaliler
Metimazol	aplazi kutis
Minoksidil	Yeni doğanda hirsutizm
Misoprostol	Damar tıkanıklığı, ekstremit gelişim bozuklukları, mobius sandromu
Multivitaminlerin İçindeki Kobalt	Fetal guatr
Penisilamin	Latrus cinsinin tahumları ve zehirlenme benzeri bulgular, kollajen bozukluğu, kutis laksa, eklemlerde hiperfleksibilite
Progestin Tedavisi	Yüksek dozlarda maskülenizasyon
Propiltiourasil	Yenidoğanın guatr ile doğması
Radyoaktif İzotoplar	Gebeliğin 8.haftasından sonra yüksek oranda I131 maruziyeti tiroid hipoplazisi
Retinoid	MSS, kardiyoartik, kulak, dudak anomalileri riskinde artış, mikroti, anoti, timik aplazi, bronşiyal, aortik ark anomalileri, belirgin doğumsal kalp anomalileri
Siklofosfamid, Siklosporin, Leflunomid Gibi Diğer Kemoteropötik Ve İmmunsupresif İlaçlar	Klinik araştırmaların çoğunda bu ilaçların teratojenik olduklarının gösterilmemiş olmasına karşın çalışmaların sayısı sınırlıdır. Dikkatli kullanılmalıdır.
Sterptomisin	Sekizinci sinir hasarı ve işitme kaybı
Talidomid	Sağırılık, anoti, preaksiyel ekstremit gelişim defektleri, fokomeli, ventriküler septal defekt(VSD), gastrointestinal atrezi
Tetrasiklin	Kemik ve dişlerde çizgilenme
Topikal Retinoid	teratojenik etki riski düşük
Trimetorfin	nöral tüp defekti
Valproik Asit	spina bifida, yüzde şekil bozukluğu, otizm

EK 3

A. Form 1:

TERATOJENİTE KAYIT FORMU

Kayıt no :/...../200....
Adı soyadı :
Adres :
Telefon :
Yaş :
Boy ve kilo :
Son adet tarihi :/...../200..
Gebelik Haftası : hafta
Beklenen doğum tarihi :
Gebelik Sayısı :
Canlı doğum sayısı :
Ölü doğum varlığı :
Önceki gebeliğinin kaç yıl önce olduğu:
Önceki gebeliklerinde düşük varlığı:
Gebelik ile ilgili sorunlar:
Önceki gebeliğinde doğum anomalisi var mı: ☐ Evet ☐ Hayır
Varsa açıklayınız :
İlk gebelik yaşı:
Madde kullanımı :

☐ Yok

☐ Alkol

☐ Sigara

☐ İlaç (içeriği)

☐ Kafein

☐ Yasal olmayan maddeler

☐ Amfetamin

☐ Kokain

☐ Morfin

☐ Esrar

☐ Benzodiazepin

☐ Diğer

☐ Diğer

Yapılan radyolojik inceleme : ☐ Yok

☐ Lumbosakral

☐ Torakal

☐ Kraniyal ve Ekstremiteler

Toplam radyolojik inceleme sayısı:

Özgeçmiş : G P / Obstetrik özgeçmiş :

Soygeçmiş :

Eğitim düzeyi : ☐ Yok ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Yüksek Lisans

Mesleği :

Sosyal güvence: ☐ Yok ☐ Emekli Sandığı
☐ SSK ☐ Bağkur
☐ Yeşilkart ☐ Özel sigorta

İşi ve mesleki maruz kalım :

Çevresel maruz kalım :

Kullanılan ilaçlar, dozları, süreleri ve FDA gebelik risk kategorileri :

A-Kronik olarak kullanılan ilaçlar:

Sıra no	İlacın adı	İlacın başlangıç tarihi	İlacın bitiş tarihi	İlacın dozu	FDA risk kategorisi

B-Akut olarak kullanılan ilaçlar(aşırı dozda alım/edavi amaçlı kısa süreli kullanım):

Sıra no	İlacın adı	İlacın başlangıç tarihi	İlacın bitiş tarihi	İlacın dozu	FDA risk kategorisi

C-Yapılan Diğer tedaviler :

Geri arama tarihleri :

1. Arama tarihi :

Gebelik haftası :

Görüşme sonucu :

2. Arama tarihi :

Gebeliğin sonucu :

Sonuç : ☐ Abortus ☐ Spontan abortus ☐ Elektif abortus ☐ Doğum :

☐ Ölü doğum

☐ Sağlıklı zamanında doğum

☐ Sağlıklı erken doğum

☐ Malformasyonlu Doğum

☐ Malformasyonlar :

☐ Kardiyovasküler sistem

☐ Genitoüriner sistem

☐ Kas-iskelet sistemi

☐ Hematopoetik sistem

☐ Solunum sistemi

☐ Gastrointestinal sistem

☐ Santral sinir sistemi

Kayıd Alan : Dr.

EK 4

UMC Üye ülkeler

EK 5

Beşer Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğini izlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik



TÜSEB

Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü (TAÇESE)

Ülkemizde; anne, çocuk ve ergen sağlığı alanındaki sorunları tanımlama, çözme ve önlemeye yönelik; ulusal ve uluslararası çok paydaşlı, kanıta dayalı ileri araştırma, projeler geliştiren lider bir kurum vizyonunda, ülkemizdeki her anne, çocuk ve ergen için uygulanabilir en yüksek fiziksel ve ruhsal sağlık standartlarının oluşması için Ar-Ge, izleme ve değerlendirme, eğitim, yayın, toplantı ve danışmanlık faaliyetlerini yürütür.

www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese

[f /tacesetuseb](https://www.facebook.com/tacesetuseb)

ISBN: 978-605-68716-2-7

