

Türk Farmakoloji Derneği  
Klinik Farmakoloji alışma Grubu  
Elektronik Bülteni  
www.tfd.org.tr\kfcg.html

Sayı: 3 Eylül-Aralık 2005

Türk Farmakoloji Derneği, Klinik  
Farmakoloji alışma Grubu Yayını

Sahibi:  
Prof. Dr. Mehmet Melli

Sorumlu Yayın Müdürü:  
Doç. Dr. Zafer Güney  
zaferguney@yahoo.com

Yayın Kurulu:  
Klinik Farmakoloji alışma Grubu  
Başkanı Prof. Dr. şule Oktay ve tüm  
Türk Farmakoloji Derneği Klinik Far-  
makoloji alışma Grubu üyeleri

Teknik Düzenleme:  
Prof. Dr. Öner Süzer  
osuzer@istanbul.edu.tr

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları [info@tfd.org.tr](mailto:info@tfd.org.tr)  
adresine yazabilirsiniz.  
Basılmasını istediğiniz yazılarınızı [zaferguney@yahoo.com](mailto:zaferguney@yahoo.com) adresine bekliyoruz.

## İçindekiler

Önsöz, Prof. Dr. Mehmet Melli	2
Alkol Metabolizmasının Farmakogenetiğine Genel Bir Bakış ve Bir Örnek O- larak Alkol Dehidrogenaz 3 Genetik Polimorfizminin İncelenmesi	
Yard. Doç. Dr. Selim Kortunay, Doç. Dr. Melih. Önder Babaoğlu, Uzm. Dr. Tülin Işık, Doç. Dr. Ümit Yaşar, Prof. Dr. Atila Bozkurt.	3
Klinik İlaç Araştırmalarında Kalite Güvencesi Dr. Bora Sever	7
Klinik İlaç Araştırmalarında Kalite Güvencesi-II Dr. Bora Sever	13
Ulusal Farmakovijilans Sistemi Doç. Dr. Ahmet Akıcı, Dr. Seyfullah Dağıstanlı, Uzm. Ecz. Demet Aydıncarahaliloğlu, Prof. Dr. Semra şardaş	19

## Önsöz

Değerli farmakologlar,

Türk Farmakoloji Derneği-Klinik Farmakoloji çalışma Grubu tarafından yaşama geçirilen ve sorumluluğunu Sn. Doç. Dr. Zafer Güney'in üstlendiği elektronik bülten yaşama geçmiş bulunmaktadır. Bültenin yaşama geçmesine olanak sağlayan Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyelerine, sorumluluğunu üstlenen Doç. Dr. Zafer Güney'e, yazılarıyla katkıda bulunan değerli grup üyelerine çok teşekkür ederim. Bu satırlar beni 14 yıl öncesini götürdü. 1989 yılı sonlarında göreve başlayan ve üyesi olduğum Türk Farmakoloji Derneği yönetim Kurulu, iletişim sağlamak üzere bir bülten çıkarılmasına karar verdi. Bu bültenin çıkması için başta Sn. Prof. Dr. Eyüp Sabri Akarsu, Sn. Prof. Dr. Nurettin Abacıoğlu olmak üzere bülten yayın kurulu büyük bir özveriyle çalıştı. Bülten için yazı bulmak, bilgisayarda oturup bizzat yazıları yazmak, bültenin bastırılması için yoğun çaba harcamak ve Ankara dahilindeki üyelere bizzat dağıtmak gibi işlevleri üstlendi. Bülten yayın kurulu yaptıkları diğer işlerden gocunmasalar da, "Süleyman efendinin nasırından çektiği kadar", bültene yazı bulmaktan sıkıntı çektiler ve yazı bulamadıkça bizzat oturup, kendileri yazı yazmaya başladılar. Dolayısıyla sevgili Zafer'in de, bülten elektronik ortamda olduğu için, basımı, dağıtımı gibi sıkıntıları olmayacak ama, en azından başlangıçta, yazı bulmakta sıkıntılar çekebileceğini düşünüyorum.

Bülten, doğal olarak, klinik farmakolojiyle ilgili bir tartışma platformu oluşturacak ve grup üyelerine güncel bilgileri aktaracaktır. Ben burada bültenin, daha önce dernek bülteni tecrübemden yola çıkarak bir başka faydasından bahsetmek istiyorum. Belirli periyotlarla bilgisayarında bülteni gören kişide, klinik farmakoloji çalışma grubuna ait olduğu duygusu canlanacak ve kendisini grubun içinde hissederek daha verimli olacaktır. Bu, uzun vadede bültenin sağlayacağı en büyük faydalardan birisi olacaktır.

Bu duygularla bültenin çıkmasında katkısı olan herkese tekrar çok teşekkür eder ve herkesin katkılarıyla bültenin uzun soluklu olmasını dilerim.

**Prof. Dr. Mehmet Melli**

Türk Farmakoloji Derneği

Yönetim Kurulu Başkanı

[Mehmet.Melli@medicine.ankara.edu.tr](mailto:Mehmet.Melli@medicine.ankara.edu.tr)

## Alkol Metabolizmasının Farmakogenetiğine Genel Bir Bakış ve Bir Örnek Olarak Alkol Dehidrogenaz 3 Genetik Polimorfizminin İncelenmesi

Yard. Doç. Dr. Selim Kortunay<sup>1</sup>, Doç. Dr. Melih. Önder Babaoglu<sup>2</sup>, Uzm. Dr. Tülin Işık<sup>2</sup>, Doç. Dr. Ümit Yaşar<sup>2</sup>, Prof. Dr. Atila Bozkurt<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Denizli.  
[skortunay@pamukkale.edu.tr](mailto:skortunay@pamukkale.edu.tr)

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Etanol vücutta alkol dehidrojenaz (ADH) aracılığı ile asetaldehide dönüşür. Asetaldehid ise aldehid dehidrojenazın (ALDH) etkisiyle asetik aside metabolize olur. Alkole duyarlık bireyler arasında farklılık gösterir. Duyarlık farkı, alkölü metabolize eden alkol dehidrojenazın alkölü hızlı veya yavaş yıkan farklı alelik şekillerinin bulunmasından ileri gelir. ADH enzimini kodlayan 3 gen mevcuttur. Bu genler enzimin  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_1$  ve  $\gamma_2$  altbirimlerini kodlar. Bu enzim dimerik bir yapıya sahip olduğu için insanlarda 21 farklı dimer formu oluşabilir. Bu alt birimlerden  $\beta_2$  atipiktir, Doğu Asyalılarda en fazla miktarda bulunur ve fenotipte belirgin bir değişikliğe (birkaç kat daha hızlı metabolizmaya) neden olur. ABD'de yapılan incelemeler beyazların yaklaşık %90'ının karaciğerinde bulunan ADH'nin *in vitro* deneylerde etanolü yavaş yıkan şekilde olduğunu, halbuki Doğu Asyalılarda (Çin ve Japonlar gibi) etanolü hızlı metabolize eden şeklin bulunduğunu göstermiştir (1). Günümüze değin, 10 farklı ALDH enzimi ve 13 mutant alel tanımlanmıştır. ALDH enzimi 4 alt-birimden oluşur ve bu alt-birimlerden herhangi biri defektif ise enzim inaktiftir. ALDH eksikliği olan bireyler, alkol aldıklarında başlangıçta, kanda asetaldehid birikir ve yüzde kızarmaya neden olur. ALDH2 eksikliği otozomal dominant kalıtım gösterir. Doğulular asetaldehidi daha yavaş yıkarlar. Çinliler'de görülme frekansı %45'lere ulaşırken Siyahlarda ve Beyazlarda (Kafkasyalılarda) gözlenmez (Tablo 1) (2). Bu nedenle ALDH2 eksikliğinin geleneksel olarak alkölü keyif ve gıda koruması amacıyla kullanmayan toplumlarda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.

Almanya'da yaşayan Türklere yapılan bir çalışma, *ADH2* ve *ALDH2* alel ve genotip frekanslarının diğer Beyaz ırktan olan toplumlar ile benzer sıklıkta bulunduğunu göstermektedir (Tablo 1) (3).

Tablo. 1. Farklı toplumlardaki *ADH2* ve *ALDH2* alel frekanslarının dağılımı\*.

Populasyon	<i>ADH2</i> *1	<i>ADH2</i> *2	<i>ALDH2</i> *1	<i>ALDH2</i> *2
Almanlar	0.959	0.041	1.0	0
İsveçliler	0.994	0.006	1.0	0
Türkler	0.875	0.125	1.0	0
Japonlar	0.406	0.594	0.764	0.236
Çinliler	0.320	0.680	0.841	0.159
Afrikalılar	1.0	0	1.0	0
Eskimolar	1.0	0	1.0	0
Papua Yeni Gineliler	0,931	0.069	0.996	0.004
Avustralyalı Aborjinler	0.659	0.341	1.0	0

\*Goedde ve ark. 1992'den sadeleştirilerek alınmıştır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda *ADH2*, *ADH3* ve *ALDH2*ye ait bazı genotiplerin bazı toplumlarda alkolizme ve alkolik siroza yatkınlıkta önemli rol oynadığına dair önemli bulgular elde edilmiştir (4, 5). Toplumumuzda *ADH2*, *ADH3* ve *ALDH2* alel ve genotip frekanslarının belirlenmesi amacıyla Türkiye'de yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### ***ADH3* polimorfizmi**

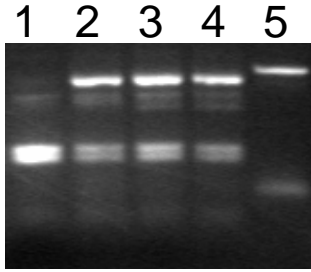
*ADH3*, başlıca karaciğerde (ayrıca beyin ve mide gibi diğer organlarda) bulunan alkol metabolizmasından sorumlu hız kısıtlayıcı bir enzimdir. Erkeklerde midedeki *ADH* enzimi alkol metabolizmasına önemli katkı sağlar. Kadınlarda midede ekspresyonu daha az olduğu için kan alkol konsantrasyonunun sekse bağlı değişimine yol açar. Erkek ve kadın alkoliklerde alkolik olmayanlara göre gastrik *ADH* aktivitesi çok daha düşüktür (1). *ADH* izozimleri, *ADH1*, *ADH2*, *ADH3* genleri tarafından kodlanan alt ünitelerden oluşur. *ADH2* ve *ADH3* için farklı kinetik özelliklere sahip olmalarına yol açan genetik varyantlar saptanmıştır (6). Beyaz ırkta *ADH2* ve *ALDH2* polimorfizmlerinin görülmesi nadirdir (6-8) (Tablo 1). Bir çalışmada *ADH3*\*1 alel (Yabanıl alel) frekansları Avrupalı Beyazlar, Asyalılar ve Afrikalılarda sırasıyla %58, %91 ve %88 olarak bulunmuştur (7). *In vitro* *ADH3*\*1 alelinin kodladığı enzimin hızlı şekline ait  $V_{maks}$  değeri, mutant aleline göre iki kat daha fazladır (6).

### ***ADH3* polimorfizmi çalışmalarında kullanılan materyal ve yöntemler:**

#### **Genotipleme**

*ADH3* geni üzerinde gösterilen nokta mutasyonun saptanması için kullanılan yöntem, önce mutasyonun olduğu bölgeyi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye etmek ve daha sonra *SspI* restriksiyon enzimi kullanarak kesmekten oluşmaktadır (9, 10 ). Enzim mutasyonlu olmayan PCR ürününü kesmekte, mutas-

yonun olduğu ürünü ise kesmemektedir. Bu durum agaroz jel elektroforezi ile görüntülenebilir (Şekil 1).



Şekil 1. *SspI* restriksiyon enzimi ile 37°C'de 6 saat inkübasyon sonrası %3'lük agaroz jel ile *ADH3* genotiplenmesi.

1- Homozigot yabanıl (*ADH3\*1/\*1*); 2-4 Heterozigot (*ADH3\*1/\*2*); 5- *SspI* ile kesilmiş PCR ürünü.

Karaciğer hastalığı olmayan Türk toplumunda (toplam 92 sağlıklı gönüllüde) yaptığımız bir çalışmada *ADH3* alel sıklıklarını ve genotip dağılımlarını belirledik. Genotip sıklıkları *ADH3\*1/\*1*, *ADH3\*1/\*2* ve *ADH3\*2/\*2* için sırasıyla % 35 (%95 güven aralığı (GA) = 25-45) , % 58 (GA = 49-69) ve % 7 (GA = 1-12) idi. *ADH3\*1* ve *ADH3\*2* alel frekansları sırasıyla % 64 (GA = 0,57-0,71) ve % 36 (GA = 0,29-0,43) olarak saptandı (10).

Sonuç olarak bulgularımız, *ADH2* ve *ALDH2* alellerinde olduğu gibi *ADH3* alelinin de Türk toplumunda diğer Beyaz ırktan olan toplumlar ile benzer sıklıkta bulunduğunu göstermektedir (10).

#### Kaynaklar

1. Kayaalp SO (ed). Rasyonel Tedavi Yönünden tıbbi Farmakoloji, 1.Cilt, 8.Baskı, Taş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, 1998, s.148-156.
2. Nebert DW. Pharmacogenetics: 65 candles on the cake. *Pharmacogenetics*, 1997, 7:435-440.
3. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, Bhatia K, Chen LZ, Fang B, Lisker R, Paik YK, Rothhammer S, Saha N, Segal B, Srivastava LM, Czeizel A. Distribution of *ADH2* ve *ALDH2* genotypes in different populations. *Hum Genet.* 1992; 88, 344-346.
4. Shibuya A, Yoshida A. Genotypes of alcohol metabolizing enzymes in Japanese with alcoholic liver disease: A strong association of the usual Caucasian type aldehyde dehydrogenase gene (*ALDH1*) with the disease. *Am J Hum Genet*, 1988b, 43:741-743.
5. Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, Wang SP, Lin YT, Lu RB, Yin SJ. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet*, 1991, 48:677-681.

6. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphisms of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*, 1986, 6:502-510.
7. Iron A, Groppi A, Fleury B, Begueret J, Cassaigne A, Cousigou P. Polymorphism of class I alcohol dehydrogenase in French, Vietnamese and Niger populations: genotyping by PCR amplification and RFLP analysis on dried blood spots. *Ann Genet* 1992, 35:152-156.
8. Day CP, Bashir R, James OFW, et al. Investigations of the role of polymorphisms at the alcohol and aldehyde dehydrogenase loci in genetic predisposition to alcohol-related end-organ damage. *Hepatology*, 1991, 14:798-801.
9. Groppi A, Begueret J, Iron A. Improved methods for genotype determination of human alcohol dehydrogenase (ADH) at ADH2 and ADH3 loci by using polymerase chain reaction-directed mutagenesis. *Clin Chem*, 1990, 36:1765-1768.
10. Kortunay S, Babaoğlu MÖ, Işık T, Yaşar Ü, Bozkurt A. Türk Toplumunda Alkol Dehidrogenaz 3 Genotip ve Alel Sıklıklarının İncelenmesi. 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 28 Eylül-1 Ekim 2005, DESEM, İzmir.

## Klinik İlaç Araştırmalarında Kalite Güvencesi

*Bora Sever, M.D.*

*Senior Auditor Pfizer Inc. ABD*

İnsanlardaki klinik ilaç denemeleri sırasında araştırmacıların ve araştırmayı destekleyenlerin uyması gereken etik, bilimsel ve teknik kurallar 'İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (İKU)' şeklinde standartlaştırılmıştır. Bu kılavuzun amacı , tıbbi farmasötik ürünler veya ilaç olarak geliştirilmekte olan etkin maddeler kullanılarak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, gönüllülerin haklarının, onurlarının ve mahremiyetlerinin korunması ve araştırmacının verimli, güvenilir, doğru ve uluslararası standartlara uygun nitelikte olmasının sağlanması için, yürürlükteki ilgili mevzuatın uygulanmasına ait esasları ve ayrıntıları açıklamaktır. İKU 'nun bu bağlamda destekleyiciye verdiği sorumluluklardan biride klinik araştırmalarda kalite güvence sistemlerinin kurulmasıdır.

Bugün çok merkezli yürütülen bir araştırmada destekleyici bir çok sorunla mücadele etmek durumundadır. Klinik çalışmanın yürütüldüğü ülkelerdeki yürürlükte olan ve birbirinden farklılık gösteren yasa ve yönetmeliklerin bulunması, çok fazla sayıda yerel etik komite ile temas içinde olunması, ülkelerdeki medikal uygulamaların farklılık göstermesi, farklı Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK) ile çalışılması, araştırmada yer alan personelin bilgi ve tecrübelerinin birbirlerinden farklılık göstermesi gibi çok değişik konuları bu sorunlara örnek verebilirsiniz. Bu durumda akıllarda olan temel soru şudur. Destekleyici yürüttüğü çalışmanın İKU' ya uyumunu (compliance) nasıl sağlayacaktır ve ilgili resmi kuruluşlar İKU' ya uyumu nasıl ortaya koyacaklardır (verify). Destekleyici tarafında kurulacak kalite kontrol sistemlerinin temel amacı bu sorulara doğru yanıt verilmesini sağlamaktır.

Bugün İmalat ve Hizmet endüstrilerinde kalite güvencesi için kurulmuş ve ISO 9000 olarak adlandırılan kapsamlı bir standartlar kümesi bulunmaktadır. ISO 9000 serileri bir firmanın kalite sistemini geliştirmesini, belgelenmesini ve çalıştırılmasını ister. Klinik ilaç araştırmalarında bu alanda ise kullandığımız kalite standardı İKU' dur. Ancak, İKU ile ISO 9000 standartlar kümesini karşılaştırdığımızda benzerlikler olduğunu da görmekteyiz. Bazı örnekler verecek olursak mesela ISO 9001, doküman kontrolü (4.2.3) ile ilgili bölüm kullanılacak dokümanların etkinliklerinin (adequacy) kullanılmadan önce onaylanması, periyodik gözden geçirmelerin, güncelleştirilmelerin,yeniden onayların, kullanılmayanların ise kullanımdan kaldırılması ile ilgili iken, İKU' da buna benzer olarak Standart Çalışma Yöntemleri (SÇY), protokoller, Olgu Rapor Formu, Araştırmacı broşürü gibi dokümanlar hakkında uyulacak standartları görebiliriz. Yine ISO 9001, ölçüm, analiz, sistem iyileştirmeleri ve müşteri memnuniyetinin ölçümü ile ilgiliyken, İKU'

da izleme, yoklama ve uyumsuzluk durumlarında alınması gereken aksiyonlar ile ilgili standartları örnek verebiliriz.

Bugün Klinik ilaç araştırmalarına dahil olan herkes bir şekilde İKU' da tarif edilen ve ilgili gruplar tarafından oluşturulan kalite güvence sistemi içinde faaliyet göstermektedirler. Destekleyicinin SY'leri, İzleyicinin (Monitör) kullandığı kalite kontrol formları, araştırmacılar verilecek İKU eğitimi, çalışmada yer alan personelin eğitim dosyaları gibi çok çeşitli aktiviteler bu sistemin parçalarını oluşturmaktadırlar. Klinik İlaç araştırmalarında faaliyet gösteren uluslararası firmalara ya da SAK'larına bakıldığında genelde hepsinde kalite güvence sistemlerinden sorumlu bir departmanın bulunduğunu görmekteyiz. Bu departmanların faaliyet alanları da genelde 3 temel alanı kapsamaktadır.

- 1- Proses Kontrol (Process Control)
- 2- Eğitim (Training)
- 3- Proses İzleme (Process Monitoring)

Organizasyonların byklğine ya da projelerin şartlarına göre bu alanlardan sorumlu elaman sayıları değişmekle birlikte temelde yapılan tüm faaliyetler benzerlik göstermektedir. Son yıllarda internet kullanımının artması ve teknolojiye paralel olarak bu alanda da artık aktiviteler elektronik ortama doğru taşınmaktadır. Buna rnek olarak araştırmacının kullandığı elektronik Olgu Rapor Formunun kendi kendine kalite kontrol aktivitesi yapması ya da destekleyicinin çalışma ile ilgili SY'lerini web tabanlı bir ortamda bulundurmasını verebiliriz.

## PROSES KONTROL:

Klinik İlaç Araştırmaları'nda destekleyicinin, protokolde nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak gösterilmeyen belirli etkinliklerin ve testlerin yapılması için verdiği standart ve ayrıntılı talimatlara Standart alışma Yöntemleri (SY) denir. Bu talimatlar, bir araştırma ile ilgili bütün işlevlerin ve faaliyetlerin verimli bir şekilde uygulanmasını ve yürütülmesini sağlayan genel bir çerçeveyi teşkil eder. SY'nin hazırlanması ve uygulanması araştırmalarda yalnızca destekleyicinin sorumluluğunda değildir. Araştırmacılar ve Etik Kurullarda çalışmalarını yazılı esaslara ve yöntemlere göre yürütür. SY'nin varlığı Klinik İlaç Araştırmalarında istenilen kalitenin tutturulması, verilerin güvenilirliği ve çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumu açısından son derece önemlidir. Bu nedenle bugün Klinik İlaç Araştırmaları'nın hemen hemen her alanında SY hazırlanmaktadır. SY'nin varlığı arzu edilen hedefleri tutturmada ne kadar faydalı bir araç ise beraberinde de bir çok problemi getirmektedir. Bu problemlerin en önemlisi ise kullanıcının SY'liğine uymamasıdır. Bu çeşitli nedenlerle olabilir. Bu nedenleride şöyle sıralayabiliriz. Kullanı-



cının ilgili SÇY'liğinin eğitimini almamış olması, yürürlükteki SÇY'liğinin farkında olmaması, ilgili kişiye kullanacağı SÇY'liğinin dağıtımının yapılmaması, SÇY'liğindeki değişikliklerin farkında olmaması, hazırlanan SÇY'liğinin çok karmaşık olması ve kullanıcılar tarafından hayata geçirilmemesi gibi nedenlerdir. Eğer bir SÇY hazırlanacak olursa birinci kural ilgili SÇY'nin nasıl hazırlanmasını tarif eden bir SÇY'nin hazırlanmasıdır. Buda çeşitli kısımlardan oluşmaktadır. Bu kısımları şöyle sıralayabiliriz.

- 1- Giriş: Genel bilgileri verilir. Bu bilgi içinde SÇY'liğini hazırlayan kurumun bu alandaki mesela kalite politikası ya da beklentileri, hedefleri anlatılabilir.
- 2- Amaç: SÇY'liğinin hangi amaçla hazırlandığını tarif eder.
- 3- Kapsadığı alan: SÇY'liğinin kapsadığı alanlar tarif edilir.
- 4- Tanımlar: SÇY'liğinde kullanılan tanımlar açıklanır.
- 5- Sorumluluklar: SÇY'liğinde görev verilen pozisyonların sorumlulukları tarif edilir.
- 6- Prosedür: SÇY'liğinin hazırlandığı alandaki prosedürün işleyişi tanımlanır. Mesela bir SÇY'liğinin nasıl hazırlanacağı bu bölümde hazırlık, yazma (Formatı ve ekleri tarif edilir), çeşitli gruplarca gözden geçirme, onay, dağıtım ve bunun izlenmesi, eğitim ve dokümantasyonu, uygulamaya nasıl ve ne zaman geçileceği, yeni kullanıcılara SÇY'lerinin eğitimi, SÇY'lerinin güncelleştirilmesi, değişiklik gerekirse nasıl yapılacağı, kullanımdan kalkacak ise bunun nasıl yapılacağı, arşivleme ve varsa özel durumlar belirtilmelidir.

Bir SÇY'linin uygulamadaki başarısı hazırlanacağı sırada mevcut proses ile ilgili olarak geliştirilen kalite kontrol sistemlerini içermesine de bağlıdır. Böylelikle hem SÇY'liğine kullanıcının uyumu ortaya konmakta, hata payı düşürülmekte, prosesin geliştirilmesine imkan verilmekte hem de kalite konseptine uygun hareket edilmektedir.

## EĞİTİM:

Klinik ilaç araştırmaları ile uğraşanların ve alanda çalışmak isteyenlerin üzerinde önemle durmaları gereken bir konudur. O kadar önemlidir ki bugün bazı uluslararası ilaç firmalarının şirket içi verdikleri eğitimler örneğin ABD'de bazı üniversiteler tarafından hazırlanmakta ve kredilendirilmektedir. İş başvuruları sırasında bu alanda alınmış olan eğitimler işe girme şanslarını büyük ölçüde arttırmaktadır. Bir çok firma içinde eğitim departmanları bulunmaktadır. Eğitimler gelişen teknolojiye paralel internet ortamında da verilebilmekte hatta kişiler çeşitli konulardan sınava da girebilmektedirler. Şirketlerin eğitim için hazırlamış oldukları eğitim malzemeleride bulunmaktadır. Amaç bir projeye dahil olanların lokasyonu nerede olursa olsun işi belli bir standart da yapabilecek seviyede gerekli bilgi seviyesine sahip olması, bunun belgelenmesi ve varsa eksikliklerin tespit edilerek

giderilmesidir. Eğitim alanları çok değişiklik gösterebilmektedir. Araştırmacıların İKU eğitiminden, mevcut yasa ve yönetmelik eğitimlerinden çalışmada kullanılacak SÇY'lerinin eğitimine kadar çok çeşitli eğitimler bu alanda verilebilmektedir. Sektörde eğitim üzerine uzmanlaşmış firmalarda bulunmaktadır. Klinik İlaç araştırmaları alanında çalışan şirketlerin genelde eğitim ile ilgili SÇY'leri bulunmaktadır. Bu prosedürler şirket içinde uygulanacak olan eğitim program ve metodlarını tarif ederler. İçerikleri hakkında örnek verecek olursak bu prosedürlerde şirkete yeni katılanların oryantasyon programlarını, almaları gereken mecburi şirket içi ve dışı eğitimleri, çalışacakları alanlar ile ilgili hangi SÇY eğitimlerinin alınması gerektiği, alınan eğitimlerin nasıl değerlendirileceğini, çalışanların eğitim ve kariyer planlarını, eğitim kayıtlarının nasıl tutulacağını, eğer projeye birde SAK dahil ise SAK elamanlarının eğitim prosedürlerini bulabiliriz. Sektörde bugün yaygın olan uygulamada bu alanda çalışanların bir adet eğitim dosyalarının bulunmasıdır. Bu dosyada genelde çalışanın güncellenmiş özgeçmişi bulunur. Bundaki amaç çalışmada yer alan kişilerin eğitim durumlarının ve tecrübelerinin ortaya konmasıdır. Bazı ülkelerde bu alanda çalışanların sağlık bilimlerinden diploması olmasını şart koşturmuştur. Yine diğer bir yaygın uygulamada çalışanların iş tanımlarının eğitim dosyasında bulunması ve bunun çalışan ve çalışanın amiri tarafından onaylanmasıdır. Böylece çalışmada rol alanların iş tanımları ile aldıkları eğitim arasında ilişki kurulabilmekte, yapacakları işler ve işin sınırları hakkında bilgi sahibi olunmakta ve kişilerin işleriyle ilgili eğitim ihtiyaçları kolaylıkla tespit edilebilmektedirler. Eğitim dosyasında genellikle bulunan diğer bir doküman ise eğitim kayıtlarıdır. Kabul gören uygulama ise genelde şirket dışı eğitimlerde verilen diploma ve sertifikaların bir kopyası eğitim dosyasına konurken şirket içi eğitimlerde ise bu aktivite bir forma dökümanite edilirler. Bu formda genelde eğitimin nerede ve ne zaman verildiği, kimin tarafından, hangi dilde, hangi konularda verildiği ve kimlerin katıldığı (isimleri ve pozisyonları) gibi bilgiler bulunur. Katılımcılar tarafından da imzalanan bu formların bir kopyası katılımcıların eğitim dosyasına konulmak üzere katılımcıya da verilir.

#### PROSES İZLEME:

Klinik İlaç Araştırmalarındaki proseslerin işlediğinden emin olunmak için audit'ler (yoklama) yapılır. Audit, Kalite Güvence Aktivitelerinin bir parçasıdır. Amacı rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmanın yürütülüşünün ve protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir. Araştırmadan bağımsız, eğitimi ve deneyimi bakımından yoklamaları tam anlamıyla gerçekleştirebilecek nitelikte kişiler yoklama için görevlendirir. Auditörler genelde Klinik İlaç Araştırmalarında tecrübe edinmiş kişiler arasından seçilmektedir. En önemli özellikleri destekleyici tarafından da görevlendirilmiş olsalar yürütülen projeye bağlantıları olmamasıdır.

Auditörler gözlemlerini audit raporlarına yazarlar ve ilgili karar merciine raporlarını gönderirler. Destekleyici, araştırmanın veya sistemlerin yoklamasının, neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağını ve yoklama raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SÇY hazırlamak ve yoklamayı buna uygun olarak yapmak zorundadır. Destekleyicinin yoklama planı ve yöntemleri, resmi makamlara yapılacak bildirimlerin araştırma bakımından önemine, araştırmada yer alan gönüllü sayısına, araştırmanın tipi ve karmaşıklığına, gönüllüler için öngörülen riskin düzeyine ve belirlenen sorunlara göre saptanmalıdır. Bu konuda belli bir standart yoktur ancak yoklama planı hazırlanırken proje yöneticisinin karar vermede kullandığı en önemli kaynaklardan biri izleyici raporlarıdır. Destekleyicinin görevlendirdiği kişi ve kuruluşların, araştırmacının veya araştırma yapılan kurumun protokol, İKU, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve ilgili diğer mevzuata uymadıklarının saptanması halinde, destekleyicinin uyuncun sağlanması için derhal harekete geçmesi, gerekli önlemleri alması ve gerektiğinde araştırmayı durdurması gerekir. Yoklama sırasında araştırmacının yukarıda sayılan hususlara ciddi ve/veya sürekli uyumsuzluğu saptanırsa, destekleyici araştırmacıyı araştırma dışına bırakma hakkına sahiptir. Araştırmacı, gerekli kurallara uyumsuzluğu nedeniyle araştırma dışı bırakılırsa, durum derhal ilgili etik kurullara ve resmi makamlara da bildirilmek zorundadır. Yoklamalarda neler ölçülür? Öncelikle mevcut yazılı prosedürlerin varlığına bakılır. Daha sonra bunlara olan uyum ortaya konulur. Çalışmanın hedefine ulaşabilmesi için mevcut proseslerin etkinliğide değerlendirilir. Klinik İlaç Araştırmalarında ayrıca yoklama raporlarında şu konularda ortaya konur. Çalışmada yer alan araştırmacının, izleyicinin ve personelin işlerini ne kadar doğru yaptıkları, elde edilen verilerin resmi kurumlara verilip verilemeyeceği ve kullanılıp, kullanılamayacağıdır. Destekleyici tarafından yapılan yoklamalar ileride çalışmaya resmi kurumlarca da yapılabilecek istek ve yoklamaları kolaylaştırıcı zemin hazırlamaktadır. Şöyle ki yoklama yapanın/yapanların gözlemleri ve bulguları belgelendiği yoklama raporları, rutin olarak istenmemekle birlikte, ilgili resmi kurumlarca istendiği takdirde resmi makamlara verilir. Yine, destekleyici, yoklama sertifikalarını istendiğinde Bakanlığa ibraz eder.

Klinik İlaç Araştırmalarındaki audit'ler 3 gruba ayrılırlar.

- Araştırmacı auditleri
- Destekleyici auditleri
- Sistem auditleri

Zamanlama açısından da 3' ayrılırlar.

- Tamamlanmış işlere yapılan yoklamalar: Buradaki amaç çok sınırlı olsa yapılan işlerde oluşan hatalarda düzeltme yapılabilmesi, ileride yapılacak işlerde oluşabilecek hataların önceden tespitinin mümkün olması ve yapılan işin mevcut kontrata uygunluğunun, mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumunun ve elde edilen verilerin doğru ve güvenilir olduğunun ortaya konmasıdır.

- Mevcut işlere yapılan yoklamalar: Sorunların erken dönemde ortaya konulması ve bunların düzeltilmesine imkan verir. Bunlara ek olarak işin kontrata uygun olarak yürütüldüğü hakkında bilgi vermesi yanında çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uygunluğunu ortaya koyar ki çalışmadan elde edilecek verilere güvenide arttırmaktadır.
- Gelecekte yapılacak işlere yapılan yoklamalar: Özellikle Klinik İlaç Araştırmalarının yürütüleceği ya da çalışmada yer alacak kişi/kuruluşların bu konudaki yeterliliklerinin ortaya konulması açısından önemlidir. Yine varsa mevcut eksikliklerin ortaya konması ve düzeltilmesine de imkan verir.

"Bu yazı daha önce İKU dergisinde yayınlanmıştır."

## Klinik İlaç Araştırmalarında Kalite Güvencesi-II

*Bora Sever, M.D.*

*Senior Auditor Pfizer Inc. ABD*

### **Araştırmacı Yoklamaları:**

Bir önceki makalemizde belirttiğimiz gibi Klinik İlaç Araştırmalarında yoklama (audit), Klinik İlaç Araştırmalarındaki Kalite Güvence Aktivitelerinin bir parçasıdır.

Klinik İlaç Araştırmalarındaki yoklamalar 3 gruba ayrılırlar.

- Araştırmacı yoklamaları
- Destekleyici yoklamaları
- Sistem yoklamaları

Diğer bir yaklaşım ise Klinik İlaç Araştırmalarına zamanlama açısından yapılan yoklamalardır ki bunlarda 3'e ayrılırlar.

- Tamamlanmış işlere yapılan yoklamalar: Buradaki amaç çok sınırlıda olsa yapılan işlerde oluşan hatalarda düzeltme yapılabilmesi, ileride yapılacak işlerde oluşabilecek hataların önceden tespitinin mümkün olması ve yapılan işin mevcut kontrata uygunluğunun, mevcut yasa ve yönetmeliklere uyumunun ve elde edilen verilerin doğru ve güvenilir olduğunun ortaya konmasına yöneliktir.
- Mevcut işlere yapılan yoklamalar: Sorunların erken dönemde ortaya konulması ve bunların düzeltilmesine imkan verir. Bunlara ek olarak işin kontrata uygun olarak yürütüldüğü hakkında bilgi vermesi yanında çalışmanın mevcut yasa ve yönetmeliklere uygunluğunu ortaya koyar ki çalışmadan elde edilecek verilere güvenide arttırmaktadır.
- Gelecekte yapılacak işlere yapılan yoklamalar: Özellikle Klinik İlaç Araştırmalarının yürütüleceği ya da çalışmada yer alacak kişi/kuruluşların bu konudaki yeterliliklerinin ortaya konulması açısından önemlidir. Yine varsa mevcut eksikliklerin ortaya konması ve düzeltilmesine de imkan vermektedir.

Bu makalemizde ise Klinik İlaç Araştırmaları sırasında yapılan Araştırmacı yoklamalarını tartışacağız. Klinik ilaç araştırmaları çok boyutlu olaylardır. Bu tür araştırmalara bir çok ülke dahil olmakta, projelerde farklı dil, kültür ve bilgi seviyesindeki insanlar çalışmaktadırlar. Çalışmalar belli kurallar dahilinde yürütülmekte ve herkese her aşamada çeşitli sorumluluklar yüklenmektedir. Klinik İlaç Araştırmalarında yapılan yoklama'nın amacı rutin izleme ve kalite kontrol fonksiyonlarından bağımsız ve onlardan ayrı olarak, araştırmacının yürütülüşünün, Protokol, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu (İKU), İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve diğer mevzuata uyumun değerlendirilmesidir (12.1).

Klinik ilaç araştırmalarında destekleyici yoklamalarına ek olarak, gelişmiş ülkelerin sağlık yetkilileride kendi ülkelerinde yürütölmekte olan klinik ilaç araştırmalarında yoklama yapmaktadırlar. Hatta bu aktiviteler ölkeler arası işbirliğine dönüşmüş olup, ölkelerin resmi yetkilileri, yapılan yoklama sonuçlarını gerektiğinde birbirleriyle de paylaşmaktadırlar. Destekleyici firmalar tarafından yapılan klinik ilaç araştırmalarda ise yoklama sonuçları ancak talep durumunda ilgili resmi kurumlara bildirilmekte aksi takdirde 'Gizli' sınıflandırması içinde tasnif edilmektedirler. İKU kılavuzunun bu konudaki ilgili maddeleri 'Yoklama raporları, rutin olarak istenmemekle birlikte, Bakanlıkça istendiği takdirde resmi makamlara verilir(12.6)' ve 'Destekleyici, yoklama sertifikalarını istendiğinde Bakanlığa ibraz eder (12.7)' şeklindedir.

Denetçiler yoklama sırasında yoklama için hazırlanmış Standart Çalışma Yöntemleri'ne göre (SÇY) hareket etmektedirler. Bu proses ise İKU kılavuzunda şöyle tarif edilmiştir. Destekleyici, araştırmanın veya sistemlerin yoklamasının, neyin, nasıl, ne sıklıkta yoklanacağını ve yoklama raporunun ne şekilde ve ne içerikte olacağını gösteren SÇY'ye uygun olarak yapılmasını sağlar (12.3). Destekleyici firmalarda yoklamaların sorumluluğu destekleyici firmaların kalite güvence departmanlarında çalışanlarındadır. Destekleyici tarafından yaptırılan yoklama ve denetleme, araştırmadan sorumlu kişilerden bağımsız ve tarafsız kişiler ve kuruluşlar tarafından yapılır (11.1.4).

Kişisel tecrübelerime göre, araştırıcı yoklamalarındaki en büyük zorluk, yoklama prosedürünün araştırıcı tarafından tam olarak algılanamamasının getirdiği sıkıntılardan doğmaktadır. Yoklama konusunda deneyimsiz araştırıcılar genellikle yanlış olarak bilgisinin, tecrübesinin, elamanlarının ya da çalıştığı kurumun denetleneceği duygusuna kapılarak böyle bir prosese dahil olmaktan rahatsızlık duymaktadırlar. Bu rahatsızlık araştırıcıda kendini yoklama sırasında saldırgan bir tutum almaya, ya da prosese hiç karışmama ya da olaya abartılı bir ilgi gösterme şeklinde gösterebilmektedir. Bazende ne yapacağını tam olarak bilemediğinden yanlış anlamalarada yol açabilecek eylemde bulunulabilmekte ve sonrasında da oluşan olumsuzlukların düzeltilmesi için daha çok emek ve zaman harcanmaktadır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan yoklamalar yabancılar tarafından yapıldığı için işin içine dil problemleri ve kültürel farklılıklar kaçınılmaz bir şekilde girmekte, zaten zor ve hassas olan yoklama prosesi iyice sıkıntılı ve bazen içinden çıkılmaz bir hal alabilmektedir.

Araştırıcılara bu konuda verilecek eğitimler oluşabilecek olumsuzlukların önüne geçmek için yapılabilecek en etkili adımdır. Bunun yanında araştırıcının çalışmanın izleyicisi (monitor) ile yapacağı yakın işbirliği yoklama prosesinin başarısı için en

önemli şarttır. Olayın endüstri tarafında ise yoklama yapacak kişiler için bir çok kriter aranmaktadır. Yoklama yapanların birden fazla dil konuşmalarının istenmesi, farklı kültürleri anlama, insan ilişkilerindeki deneyim, sorunları çözme kabiliyetleri ve en önemlisi bu konudaki tecrübeleri destekleyici firmaların aradıkları temel özelliklerdendir. İKU kılavuzuna göre

#### Neden Araştırmacı Yoklamaları yapılır?

- 1- Çalışmaya katılan gönüllülerin sağlık ve esenliğinin güvence altında olması.
- 2- İKU Kılavuzu ve yönetmeliklere, protokolün gereklerine ve uygulanmasına araştırmacının uyumunun ortaya konması.
- 3- Destekleyici firma prosedürlerinin çalışma sırasında nederece izlendiğinin anlaşılması.
- 4- Ciddi ve sistemik olabilecek problemlerin bu prosedürlerin başarı ile uygulanması sonucu gözden kaçmadığının ortaya konması.
- 5- Güvenilir, doğru ve kanıtlanabilir bilgilerin elde edildiğinin kanıtlanması.
- 6- İleride prosedürlerin geliştirilmesine imkan verecek fırsatların tespiti.

Bu çeşit yoklamalar sonucu eğer çalışmanın yürütüldüğü merkez resmi kurumlarca denetlenecek ise size ve destekleyici firmaya ortada çözülmemiş ve farkedilmemiş ciddi ve sistemik bir sorun olmadığı konusunda güvence verir.

#### Araştırmacılar yoklama için nasıl seçilirler?

Genellikle bir çok destekleyici firma projenin yürütüldüğü tüm merkezleri audit etmezler. Kabul gören uygulama belirli sayıda araştırmacının seçilmesidir ve bu araştırmacı sayısı ilgili projede sorumluluğu olan herkese sistemlerin, prosedürlerin ve izleme aktivitelerinin etkin çalıştığı konusunda güvence vermelidir. Genelde aşağıdaki kriterlere uyan merkezler ve araştırmacılar yoklama için seçilirler.

- 1- Ruhsatı alınacak ilacı kullanacak hasta grubu üzerinde yapılan etkinlik, emniyet ya da doz ayarlamasına yönelik çalışmaların (Pivotal Study) yürütüldüğü merkezler ve araştırmacılar.
- 2- Çalışmaya oldukça fazla miktarda hasta alan araştırmacılar.
- 3- Bir seferde birden fazla çalışma yürüten araştırmacılar.
- 4- Rutin periyodik yoklama için seçilen ülkeler.
- 5- Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları tarafından yürütülen çalışmalar

Burada akılda tutulması gereken en önemli nokta, Pivotal çalışmaya katılan ülkeler aynı zamanda resmi makamlarca yapılacak yoklamalarda aday ülkelerdir.

## Yoklama çalışmanın hangi aşamasında yapılır?

Araştırmacılar tespit edildikten sonra devam eden çalışmaya gönüllülerin katılımını takiben yoklama için genellikle koşullar oluşmaktadır. Zamanın önemi şu açıdan önemlidir. Yoklama sırasında toplanacak veriler ileride çalışmada oluşabilecek ciddi ve sistemik sorunların tespitine ve çözümüne yardımcı olacak şekilde hem yeterince olmalı hem de olabildiğince erken elde edilmelidir. Gerekirse bir merkezden elde edilen verilere dayanılarak diğer merkezlerinde yoklamasına karar verilebilir.

## Yoklama neleri kapsar?

- 1- Hazırlık: Yoklama gününün tespiti önemlidir. Gün için tüm katılımcılar (araştırmacı, izleyici ve yoklamayı yapacak kişi ya da kişiler) önceden anlaşılır. Yoklama sırasında eğer ziyaret edilecek ise eczane, laboratuvar gibi bölümlerde randevü alınmalıdır. Yoklama günü ile ilgili bu gelişmeler mutlaka dökümanite edilmelidirler. Denetçiler, yoklama hazırlığına denetlenecek merkez ziyareti öncesi başlarlar. Bu hazırlıkta destekleyicide bulunan çalışma ile ilgili dökümanlar ve varsa örnek olgu rapor formu incelenir. Detaylar denetçiler tarafından not edilir ve yoklama sırasında kullanılırlar. Tüm bu hazırlıkların diğer bir faydasıda merkez yoklamasında zaman tasarrufu sağlamaktır. Yoklamalar genellikle bir kaç gün sürmekte ve araştırmacının tüm zamanını denetçi ile birlikte geçirmesine gerek duyulmamaktadır. Araştırmacıların yoklama günü üzerinde anlaşıldıktan sonra yoklamanın gidişini kolaylaştırmak bakımından bazı ön hazırlıklar yapmalarında fayda vardır. Araştırmacı dosyası, Olgu Rapor Formları, hasta kayıtları, Bilgilendirilmiş olur formları ve çalışmayla ilgili hertürlü orijinal döküman yoklama günü için biraraya getirilmelidir. Eğer bazı veriler araştırmacının bilgisayarında tutuluyor ise denetçi bilgisayardaki bu verileride görmek istiyecektir. Yoklama süresince eğer mümkünse denetçinin çalışacağı sessiz bir oda ve bir masada ayarlanmalıdır. İzleyicinin yoklamaya katılmasında büyük bir fayda vardır çünkü izleyici hem araştırmacıyı hem de merkezi yakından tanımaktadır. İzleyici aynı zamanda yoklama sırasında kaynak dökümanların yerini bulmada, gerekli bilgilere nasıl ulaşılacağı konusunda ve gerekiyorsa dökümanların tercümesindedeki katkıda bulunabilir. Bazı soruların cevaplandırılmasında araştırmacıya yardımcıda olabilir.
- 2- Araştırmacı ziyareti: Yoklama, açılış toplantısı ile başlar. Bu toplantıda denetçi, araştırmacı ve ekibi ile tanışır. Tanışmayı takiben denetçi yoklamanın amacı ve yoklama prosedürü hakkında bilgi verir. Daha sonra denetçi çalışmanın nasıl yapıldığı, çalışmaya katılanların sorumlulukları, hangi kaynak



dökümanların mevcut olduğu, gönüllülerin çalışmaya nasıl alındığı, bilgilendirilmiş olur formlarının nasıl doldurulduğu vb. sorular sorarak çalışma hakkında bilgi toplamaya çalışır. Eğer gerekiyorsa denetçi çalışmayı yürüten ekip ile bire birde görüşme yapabilir. Bu aktiviteleri takiben Olgu Rapor Formları incelenmeye başlanır. Olgu Rapor Formlarına kaydedilmiş bilgiler hasta kayıtları ve diğer ilgili dökümanlar (labaratuvar sonuçları, bilgisayar çıktıları vb.) ile karşılaştırılır. Hasta kayıtlarının incelenmesi sırasında incelenen kayıtların hepsi resmi kayıtlar olmalıdır. Gerekiyorsa denetçiden gizlilik sözleşmesi istenebilir. Denetçi çalışmanın nasıl yürütüldüğü ve elde edilen verilerin kalitesinin ortaya konması için gönüllüleri belli bir örnek içinde seçer. İncelenmek üzere seçilecek kayıtlar önceden bildirilmez. Bu nedenle yoklama sırasında çalışmaya alınan tüm gönüllülerin kayıtları ve Olgu Rapor Formları hazır bulundurulmalıdır. Araştırmacı dosyasıda detaylı bir şekilde incelenir. Eğer araştırmacının çalışmada kullanılan araştırma ürünlerinin depolanması ve kayıtlarının tutulması ile ilgili bir sorumluluğu var ise, ürünlerin depolandığı yer ve kayıtlarda incelenir. Bu sorumluluk eczaneye ait ise bu sefer eczane ziyareti yapılarak tutulan kayıtlar incelenir. Araştırma sırasında eğer araştırılan ilacın etkinliği ve emniyeti ile ilgili veri üretmek için araştırma merkezinde başka bölümlerde (Labaratuvar vb.) kullanılıyorsa buralarda ziyaretler yapılır ve çalışmada kullanılan donanım incelenir, kalibrasyon ölçümlerine ve bakım kayıtlarına bakılır. Bugün genellikle çok merkezli çalışmalarda merkezi bir labaratuvar kullanılmakta ve bu labaratuvarın yoklaması ayrı olarak yapılmaktadır. Olgu Rapor Formları'nın ve araştırmacı dosyasının nasıl arşivlendiği de incelenir. Çalışma ve bilgisayar kayıtları da nasıl saklandıkları bağlamında incelenirler.

- 3- Kapanış ve Rapor: Denetçi yoklamanın son aşamasında araştırmacıya ve izleyiciye anlaşılmayan konular hakkında sorular sorar, yoklama sonucunu özetler ve araştırmacının sorularını yanıtlar. Araştırmacıdan çalışma ile ilgili, destekleyici ya da sözleşmeli araştırma kuruluşu ile olan teması hakkındada yorumlarda alınabilir. Araştırmacının bu bakımdan yoklama açılış ve kapanış toplantılarına katılması önemlidir. Hernekadar araştırmacının tüm yoklama prosesine katılması gerekmesede arzu ettiği an istediği safhada yoklamayı gözlemleyebilir. Yoklama sonrası yoklama raporu destekleyici firmanın bu konuda koyduğu prosedüre göre dağıtılır. Rapor içinde gözlem ve bulgulara ek olarak destekleyici firma ya da Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu tarafından sistem ve proseslere yapılması gereken önerilerde bulunmaktadır. Bu nedenle bu döküman şirket açısından 'Gizli'dir ve araştırmacı ile paylaşılmaz. Yoklama raporu çalışma dosyasına konmaz. Yoklama raporları resmi kurumlarca rutin istenmezler ancak Bakanlıkça istendiği takdirde resmi makamlara verilir (12.6). Yoklama sonrası denetçi araştırmacıya yoklama sırasındaki yardımlarından dolayı bir teşekkür mektubu yazar. İzleyici araştırmacı ile

yoklama ile ilgili olarak eğer gerekiyorsa daha fazla bilgi edinmek ya da bazı belirsizlikleri açığa çıkarmak için temas edebilir. Yoklama raporunda belirtilen öneriler yerine getirildiği zaman ise destekleyici araştırıcı dosyasına konmak üzere ve o merkeze yoklama yapıldığını kanıtlamak için yoklama sertifikası hazırlar.

### **Resmi Makamlarca Yapılan Yoklamalar:**

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından araştırıcıların yoklamasına yönelik çok kapsamlı programlar hazırlanmıştır. Bu program ABD dışındada yürütölen pivotal çalışmaları kapsamaktadır. Avrupa'daki resmi kurumlarda benzer programları son yıllarda uygulamaya koymusturlar. Bu nedenledirki son yıllarda araştırıcı yoklamalarındaki sayılar artmıştır ve bu tür çalışmalara katılan araştırıcılar herhangi bir zaman yoklama prosesine tabi tutulabilirler. FDA yoklamalarından elde edilen tecröbelere göre araştırıcı yoklamalarında denetçiler çalışmanın nasıl yürütöldüğüne ve çalışma süresince yapılan izleme faaliyetlerinin belli bir standart içinde yapıldığını gösteren belgelere baktıkları görölmüştür. alışmalar başladıktan bir kaç yıl sonrada bu yoklamalar yapılabilmekte ve bu nedenle araştırıcılar ve destekleyici firmalar çalışma dökümanlarının tam ve her zaman ulaşılabilir olmasını sağlamakla yükümlüdürler. Bu yoklamaların temel amacı araştırıcıların İKU'ya ve ilgili yönetmeliklere uyumunu ortaya koymak, izleme (monitoring) faaliyetlerinin proseslere uygunluğunu anlamak ve resmi kurumlara iletilen verilerin kayıtlarını incelemek ve bu kayıtlar ile iletilen bilgilerin doğruluğunu karşılaştırmaktır. Bu yoklamaların 3 temel bölümü vardır.

1. Çalışma dökümanlarının incelenmesi
2. Olgu Rapor Formlarındaki verilerin doğruluğunun kanıtlanması
3. Araştırıcılar ile mülakat yapılması.

Eğer bir araştırıcı resmi makamlar tarafından yoklama için seçilirse, yoklamaya hazırlık için gerekli yardım destekleyici firma tarafından yapılacaktır. Bu nedenle araştırıcı resmi makamlarca yoklama için seçildiğini öğrendikten sonra en kısa sürede destekleyici firma ile temas kurmalıdır.

"Bu yazı daha önce İKU dergisinde yayınlanmıştır."

## Ulusal Farmakovijilans Sistemi

Doç. Dr. Ahmet Akıcı<sup>1</sup>, Dr. Seyfullah Dağıstanlı<sup>2</sup>, Uzm. Ecz. Demet Aydıncarahaliloğlu<sup>3</sup>, Prof. Dr. Semra Şardaş<sup>4</sup>

1-Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ab.D. ve T.C. Sağlık Bakanlığı Farmakovijilans Danışma Komisyonu Üyesi

2-T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Daire Başkanı

3-T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, İlaç Güvenliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürü, Türkiye Farmakovijilans Merkezi(TÜFAM) Müdürü

4-Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Ab.D. ve T.C. Sağlık Bakanlığı Farmakovijilans Danışma Komisyonu Başkanı

Son yıllarda ilaçlara bağlı mortalite ve morbiditenin hızla artması ve bunların ekonomik sonuçları, en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. İlaç sayısı, kullanım endikasyonları, advers etki çeşitliliği, ilaçların doz ve yan etkilerini bireysel değerlendirme yaklaşımının giderek daha fazla kabul görmesi ve bütün bunların psikolojik, sosyal, eğitsel, farmakoeconomik sonuçlarının her geçen gün daha iyi anlaşılmasına başlanması, ilaçların pazarlama sonrası farklı açılardan daha detaylı olarak incelenmesini zorunlu kılmaktadır.

İlaç kullanımı ile ilgili yaşanan sorunlardan en önemlisi kabul edilen ilaçların güvenliliğini kurumsal bir zeminde izlemek, değerlendirmek, ulusal ve uluslararası yeterli iletişimi sağlamak için farmakovijilans sistemlerinin kurulmasına gereksinim duyulmuştur. Farmakovijilans ilaçlara bağlı sorunların saptanması, izlenmesi, önlenmesi ya da en aza indirilmesi ile uğraşan, farmakoloji, toksikoloji ve epidemiyoloji başta olmak üzere, ilgi alanında ilacın bulunduğu bütün bilim dallarıyla, endüstriyle, resmi otoriteyle ve ilgili diğer kuruluşlarla yakın ilişki içerisinde olan multidisipliner bir çalışma alanıdır.

Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine ve ilaç sanayilerinin kapasitelerine paralel olarak, farmakovijilans sistemleri 1950'li yıllardan itibaren hızla geliştirilmeye başlanmıştır. 1961 yılında "talidomid"e bağlı fokomeli felaketinin yaşanmasının ardından farmakovijilans sistemlerinin önemi daha iyi anlaşılmıştır. Gelişmiş ülkelerde ulusal düzeyde başarılı olarak yürütülmeye başlanan bu sistemler, günümüzde başta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) olmak üzere bir dizi uluslararası kuruluşun farmakovijilans birimlerinin işbirliği sayesinde önemli işlevler üstlenmektedir.

İlk bakışta, gelişmiş ülkelerin kurduğu farmakovijilans sistemlerinden elde edilen verilerin, ekstrapolasyonla diğer ülkelerde de kullanılabileceği düşünülse de, ilaç kullanımında sosyo-kültürel, ekonomik ve genetik faktörler başta olmak üzere bir çok yerel faktörün rolü dikkate alındığında, ulusal farmakovijilans sis-

temlerine olan gereksinim daha iyi anlaşılmaktadır. 2000'li yıllardan itibaren ilaçlara bağlı morbidite ve mortalitenin bütün dünyada en önemli sağlık sorunlarından biri haline geldiği görülmektedir. Ülkeler ve bölgeler arasında çok büyük farklılıklar olmakla birlikte, gelişmiş farmakovijilans sistemine sahip bazı ülkelerin verileri doğrultusunda, advers ilaç reaksiyonlarının mortalite nedenleri arasında 4. ve 6. sıralara ulaştığı tahmin edilmektedir. Üstelik, kaza sonucu veya intihar amaçlı yüksek dozda ilaç kullanımı ile oluşan zehirlenmeler bu sıralamanın dışında tutulmuştur. Bu tür reaksiyonların hastaneye başvuru oranı, hastanede kalış süresinde uzama gibi bir çok parametreyi de önemli ölçüde etkilediği ve sağlık bakım sistemleri üzerine büyük çaplı ekonomik yük getirdiği bildirilmektedir. Bazı ülkelerde ilaçlara bağlı problemler nedeniyle harcanan paranın, sağlık harcamalarının %15 ile 20'sine kadar ulaştığı görülmektedir.

İlaçlara bağlı mortalite ve morbidite sorunlarının azaltılması ve ilaç güvenliliğinin izlenmesine yönelik, DSÖ başta olmak üzere bir grup uluslararası kuruluş, aşağıdaki girişimlerin yararlı olacağına dair tavsiyelerde bulunmuştur.

- Ulusal düzeyde bir farmakovijilans politikasının ve planının bulunması
- Ulusal bir farmakovijilans sisteminin kurulması
- Sorumlu ve yetkin ulusal bir farmakovijilans merkezinin bulunması
- Farmakovijilans faaliyetlerinin etkin yürütülebilmesi için yeterli kaynakların sağlanması
- İlaç güvenliliği konusunda resmi otoritenin taahhütte bulunması, ulusal farmakovijilans programını desteklemesi ve gerekli yasal düzenlemeleri yapması
- İlaç ruhsatı ve kalite kontrolü konusunda ulusal bir sistemin varlığı
- İlaç firmaları için Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları ve ilaçların yarar/risk değerlendirmesine yönelik gereksinimleri karşılayacak ulusal bir pazarlama sonrası gözetim (*surveillance*) sisteminin kurulması
- Rasyonel ilaç kullanımına ve ilaçların yarar/risk değerlendirmesinin yapılmasına yönelik sağlık çalışanlarına sürekli eğitim verilmesi
- Hastaların ve sağlık çalışanlarının gereksiz ilaç kullanımı başta olmak üzere, akılcı olmayan ilaç kullanımının azaltılmasına yönelik tutum ve davranış değişikliklerinin sağlanması
- Farmakoterapinin güvenliliğine yönelik izlem, değerlendirme ve gerekli önlemlerin alınmasıyla ilgili faaliyetlerin yapılması önerilmektedir.

Türkiye'de konu ile ilgili bilimsel kamuoyunda ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili birimlerinde uzun zamandır üzerinde çalışılan farmakovijilans sistemi 2005 yılı ilk aylarında bir dizi yeni düzenleme ile Bakanlık, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) bünyesinde **TÜFAM** (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) adı altında daha işlevsel hale getirilmiştir. Daha önce TADMER adı altında faaliyet gösteren TÜFAM, "22 Mart 2005; 25763" tarih ve sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan

**"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"** ile kurumsal bir yapıya kavuşmuştur. Avrupa Birliği'nin beşeri tıbbi ürünler ile ilgili mevzuatına da uyum sağlayan söz konusu bu yönetmelik ile "beşeri tıbbi ürünlerin güvenli şekilde kullanımlarının sağlanması için advers etkilerin sistematik bir şekilde izlenmesi, bu hususta bilgi toplanması, kayıt altına alınması, değerlendirilmesi, arşivlenmesi, taraflar arasında irtibat kurulması ve beşeri tıbbi ürünlerin yol açabileceği zararın en az düzeye indirilmesi için gerekli tedbirlerin alınması ile ilgili usul ve esasları belirlenmeye" çalışılmıştır. Toplam dört ana bölümden oluşan yönetmeliğin ilk bölümünde yapılan çeşitli tanımlamalarla, farmakovijilans ile ilgili yaşanan kavram karmaşaları giderilmeye çalışılmıştır. Bu bölümde farmakovijilans birimlerinin işleyiş ve esaslarına da açıklık getirilmiştir. İkinci bölümde ise farmakovijilans faaliyetleri ve konu ile ilgili tarafların sorumlulukları üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur. Beşeri tıbbi ürün advers etkilerinin izlenmesi, yapılacak bildirimler ve bildirimlerin değerlendirilmesi ve danışma komisyonu ile ilgili konular üçüncü bölümde belirtilmiştir. Son bölümde ise yönetmeliğin işleyişi ile ilgili yasal hükümler üzerinde durulmuştur.

Bu yönetmelik doğrultusunda kurulan **"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu"**: ürün güvenliği ile ilgili konuları, bu çerçevede Periyodik Güvenlik Güncelleme Raporlarını (PGGR) ve gerektiğinde her türlü advers etki ile ilgili bildirimleri değerlendirip, görüş oluşturmak üzere Bakanlık İEGM bünyesinde teşkil olunan danışma komisyonudur. Toplam 12 üyeden oluşan bu komisyon, İEGM'nde ayda en az 2 defa olmak üzere düzenli aralıklarla toplanmakta ve gündemdeki konuları görüşmektedir.

Bu yönetmelikte bahsedilen ve kurulması istenen **"Farmakovijilans İrtibat Noktası"** ise, üniversite hastaneleri, diğer eğitim ve araştırma hastaneleri ile 27/03/2002 tarihli ve 24708 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Özel Hastaneler Yönetmeliği"nde belirtilen A-1 grubu özel hastanelerde (50 yatak ve üstü hastaneler) advers etkilerin bildirilmesini teşvik etmekten, farmakovijilans verilerini toplamaktan ve TÜFAM'a iletmekten, gerektiğinde eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmaktan sorumlu kişi veya konu ile ilgili birimdir. Yönetmeliğin yürürlüğe girmesinin ardından Sağlık Bakanlığı gerekli girişimlerde bulunmuş ve hastanelerde bu birimin oluşturulması tamamlanma aşamasına gelmiştir. Söz konusu birimlerin işlevsel hale gelmesiyle birlikte farmakovijilans ile ilgili veri kaynakları arasında önemli bir yer tutan "pazarlama sonrası advers etki" bildirimlerinin merkeze akışı kolaylaşacak, geribildirimler hızlanacak ve merkez ile uç noktalar arasındaki karşılıklı iletişim kolaylıkla sağlanabilecektir.

TÜFAM söz konusu yönetmeliğin 22. maddesini esas alarak, yönetmelikle birlikte uygulanmak üzere, 30 Haziran 2005 tarihinde **"Beşeri Tıbbi Ürün Ruh-satı Sahipleri İçin Farmakovijilans Kılavuzu"** hazırlamıştır. Toplam altı ana bölümden ve eklerinden oluşan kılavuzun ilk bölümünde amaç, kapsam, hukuki dayanak ve farmakovijilansla ilgili çeşitli tanımlamalar yer almaktadır. İkinci bölümde

ruhsat sahiplerinin farmakovijilans ile ilgili rolleri, sorumlulukları ve sorumluluk devri konularına odaklanılmıştır. Üçüncü bölümde, advers etki raporlaması ve özel durumlardaki raporlamalar, dördüncü bölümde ise periyodik güvenlik güncelleme raporları açıklanmıştır. Beşinci bölümde firma sponsorlu ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmaları, altıncı bölümde ise, ruhsatlandırma sonrası dönemde sürdürülen farmakovijilans değerlendirmelerinin ayrıntıları üzerinde durulmuştur.

Ulusal bir farmakovijilans sisteminin başarıyla yürütülebilmesinin ön koşullarından birisi de konuyla ilgili sağlık çalışanlarının, ilaç endüstrisinde çalışanların ve gerektiği ölçüde risk altındaki toplumun diğer kesimlerinin yeterli ve sürekli eğitimidir. TÜFAM henüz kısa sayılabilecek bir süre önce kurulmuş olmasına rağmen, ilgili kişi ve kuruluşlara konuyla ilgili eğitim verme faaliyetini öncelikleri arasına almıştır. Bu kapsamda planladığı bir dizi eğitim faaliyetinden ilkinin, "Farmakovijilans Eğitim Programı - Ruhsat Sahibinin Sorumlulukları" adıyla 8 Temmuz 2005 tarihinde İstanbul'da geniş bir katılımı gerçekleştirilmiştir. TÜFAM'ın benzer eğitim faaliyetleri, yakın bir gelecekte "Farmakovijilans İrtibat Noktası Sorumluları"nın eğitimi başta olmak üzere, çeşitli platformlarda ve değişik alt konu başlıklarında devam edecektir.

Sonuç olarak ilaçlara bağlı sorunları tespit etmek, izlemek, oluşmasına engel olmak ya da olası sorunun boyutlarını en aza indirmek, hastalara daha güvenli farmakoterapi imkanı sunmaya çalışmak için gelişmiş ülkelerde kurulmuş olan farmakovijilans sistemlerine benzer bir sistem ülkemizde de oluşturulmaya başlanmıştır. Bu yazıda bültenin okuyucuları, ulusal farmakovijilans sisteminin kuruluşu ve işleyişi ile ilgili olarak bilgilendirilmeye çalışılmıştır. Farmakovijilans konusunda ulusal ve uluslararası düzeyde iletişim ve hızlı bilgi akışı son derece önemlidir. Bu amaçla aşağıdaki elektronik ortam site ve e-posta adreslerinden yararlanılabilir.

- **TÜFAM:** [TUFAM@saqlik.gov.tr](mailto:TUFAM@saqlik.gov.tr)
- **TADMER:** [tadmer@saqlik.gov.tr](mailto:tadmer@saqlik.gov.tr)
- **T.C. Sağlık Bakanlığı:** [http:// www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)
- **WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (The Uppsala Monitoring Centre):** [http:// www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)
- **Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA):** <http://www.meddrasso.com>
- **International Society of Pharmacovigilance:** [http:// www.isoponline.org](http://www.isoponline.org)
- **European Medicines Agency:** [http:// www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
- **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency:** [http://www. mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)
- **U.S. Food and Drug Administration (FDA):** [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)