



# Bir Tutam TERMİNOLOJİ

**Dr. Seyfullah Dağıstanlı**  
Farmakovijilans Derneği Başkanı

**K**linik İlaç Araştırmalarında gerek ulusal, gerek ise uluslararası düzeylerde terminoloji standardizasyonu, “aynı ifade” ile “aynı şeyi kasetmek” ve “aynı şeyi anlamak” için olmazsa olmaz koşuldur.

Bir yandan global düzeyde terminoloji standardizasyonu çalışmaları devam ederken, alandaki gelişmeler, yeni terimlerin ortaya çıkmasına ya da eski terimlerin farklı anlam kazanmalarına yol açtığından, sorun süregelmektedir. Kaynak farklılığı (FDA / ICH / WHO / EMEA) ya da sektördeki konum farklılığı (firma/ilâç otoritesi/akademisyen/basın/toplum), terminolojide farklılığa ya da aynı terimde farklı algılamaya yol açmaktadır.

Bu yazı, terminolojideki bazı sorunlara katkı sağlayabilmek amacı ile kaleme alınmıştır.

**Advers etki/yan etki/advers olay:** Advers ilâç etkisi, İngilizce metinlerde ADR (Advers Drug Reaction) olarak geçmektedir. Birebir çevrildiğinde kullanılması gereken terim “Ters İlaç Tepkisi” olarak görünmektedir.

Burada kastedilen, vücudun ilaca gösterdiği arzu edilmedik tepkidir. İster birebir ADR çevirisiyle vücudu özne olarak alıp “vücudun ilaca *tepkisini*, ister Türkçede kullandığımız üzere ilacı özne olarak alıp ilacın vücuda *etkisini* kastedelim aynı şeyi anlayacağımız için sorun oluşturmaz. Bu noktada vurgulanması gereken yan etki (*side effect*) ile advers etki arasındaki farktır.

Dünya Sağlık Örgütü kaynakları yan etkiyi, zararlılığına bakılmaksızın “*tüm amaçlanmamış farmakolojik etkiler*” olarak tarif etmekte, advers etkiyi “*bu amaçlanmamış etkilerin zararlı olanları*” olarak ayırmaktadır. Kabaca “*yan etki*” teriminin “*advers etki dahil tüm amaçlanmamış etkileri kapsadığı*” söylenebilir. Elbette bu fark uygulayıcı hekim ya da kullanıcı hasta açısından akademik kalmaktadır. İlacın anlamsız ya da yararlı (ki ek endikasyon gerekçesidir) etkileri, pratik düzeyde

## KARAKTERİSTİK

<b>Yan etki</b>	<b>: Farmakolojik/normale doz/amaç dışı</b>
<b>Advers etki</b>	<b>: Zararlı/her doz/amaç dışı</b>
<b>Advers olay</b>	<b>: Herhangi/tıbbi/olumsuz</b>

kullanım ya da faz araştırmaları esnasında raporlanacak risk bilgisi niteliğinde olmadığından, yan etki/advers etki arasındaki bu fark gözden kaçmaktadır. Pek çok klasik kitapta halen *yan etki* terimi, *advers etki* yerine kullanılmaktadır.

Advers etki tanımına bakıldığında, ifadede temel alınan iki ölçü ortaya çıkan etkinin “amaçlanmamış” ve “zararlı” olmasıdır. Yani *advers* denilebilmesi için hem zararlı, hem de amaçlanmamış olması kriterleri bulunmalıdır. Bununla birlikte istisnai durumlar vardır.

Örneğin; en sık raporlama nedeni olan kemoterapiye bağlı enfeksiyonda altta yatan etken olan immünespresyon, aslında “amaçlanmamış” etki olmakla birlikte burada, sırasında hastanın kaybedilmesine kadar varan zararlı sonuca yol açmaktadır. Sonuçta risk / yarar profili hasta aleyhine sonuçlanan bir etki, “amaçlanmamış” da olsa *advers* olarak kategorize edilmelidir.

**Advers olay** terimine ise, (terimin asıl amacı ilaçtan kaynaklanabilecek fizyolojik / farmakolojik olmayan zararlı tıbbi durumları da ilacın risk / yarar hesabına dahil etmek iken) nedensellik ilişkisinin kanıtlanamadığı durumlar ile, fizyolojik / farmakolojik olmayan durumlar olmak üzere çift işlev yüklenmiştir. Böylece, nedensellik ilişkisinin yetersizliğini vurgulayan “*şüpheli advers etki*” teriminin içi boşalmıştır. Hal böyle iken, firma terminolojisinde *advers olay* terimi, “zararlı bir etkiyi vurgulayan en genel ifade” olarak kullanılmaktadır.

*Advers Olay: İlaç alımı sürecinde ortaya çıkan ve tedavi ile nedensellik ilişkisi mutlaka gerekmeyen herhangi bir istenmedik tıbbi olayı ifade eder. Advers etki ile olan sınırını nedensellik ilişkisinin gücü belirler. Farmakolojik mekanizması kesin şekilde izah edilsin ya da edilemesin, ilaçla ilişkisi kesin ya da olası kategorizasyonunda olan bulgular, yani ilaç alımı ile zamansal ilişki gösteren, kombine ilaç alımı gibi başka etkenlerle açıklanamayan ve ilacın kesilmesi ile ortadan kalkan ya da hafifleyen bulgular, advers etki kabul edilirken, daha zayıf korelasyon gösteren istenmedik tıbbi olaylar advers olay olarak nitelendirilir. Advers olay kategorizasyonundan amaç, kesin ilişkisi kanıtlanamamakla beraber, ilaç alımı ile korelasyon gösteren risk unsurlarını ilacın risk / yarar profili hesabına dahil etmektir.*

Ana karakteristikleri **olayın**:

1. istenmedik (olumsuz) olması
2. tıbbi olmasıdır.

*DSÖ ve ICH / AB* tekstlerinde olumsuz olayın “tıbbi” oluşuna vurgu yapılırken, FDA olumsuz durumları “tıbbi” olarak sınırlamaz. Bununla o hasta için tıbbi bir deneyimle sonuçlanmamış, ama ilacın oluşturabileceği muhtemel riskler bakımından sinyal niteliğinde olabilecek bulguların da risk hesabına katılmasının mı amaçlandığı konusu muğlaktır. Örneğin ilaç alımı ile trafik kazası arasındaki ilişki, ilacı alan hastanın kaza sonucu yaralanması ile sonuçlanmasa bile iş gücü kaybı, hasar gibi “tıbbi olmayan istenmedik” durumlara yol açar.

Bütün çabalara rağmen, mevcut sınıflama terminolojisi karşımıza çıkan ilaca bağlı tüm olumsuz durumları karşılayamaz. Örneğin yukarıda değindiğimiz üzere immünespresyon “amaçlanmamış” bir etki, ona bağlı ortaya çıkan enfeksiyon ise “non - farmakolojik” bir istenmedik olaydır ve bu nedenlerle “advers etki” tanımına uymaz. Rofekoksibin piyasadan geri çekilme nedenleri olan kardiyovasküler ve nörolojik bulgular, vazokonstriksiyon gibi bir farmakolojik nedene bağlı değil, (primer farmakodinamik etkiyle) oluşan trombozun arterlerde (sekonder) mekanik obstrüksiyon oluşturmasından kaynaklanır. Bu örnekten iki temel sonuç çıkarmak mümkündür:

1. Özellikle akademik gereksinimi karşılamak üzere primer olay/etkiye bağlı sekonder ve tersiyer olay/etkiden bahsetmek daha ayrıntılı bir sınıflama için kolaylık sağlayacaktır.
2. Advers etki olarak sınıflama güçlüğü yaşanan bu tip durumlar için “advers olay” terimi raporlama kolaylığı sağlamaktadır. Ancak, sırf raporlama yükümlülüğünü yerine getirmek adına, doğru sınıflama için gerekli efor sarfedilmeden, saptanan tüm olumsuz durumları “advers olay” olarak raporlama kolaylığından kaçınmak gerekir. Bu eğilim “informational pollution” diyebileceğimiz bir bilgi kirlenmesine yol açmakta ve veri analizini güçleştirmektedir.

Bir başka karışıklık da ciddi ve şiddetli advers etki arasındadır. Ciddi advers etki ölüm, kalıcı sakatlık ya da konjenital anomali gibi sonuçları

kastederken, şiddetli advers etki, (adı üzerinde) ortaya çıkan etkinin şiddetini vurgulamaktadır. *Hepatit* her durumda ciddi bir advers etki iken, *transient* ve *fulminant* hepatit arasındaki fark *fulminant hepatitin* “ciddi” ve “şiddetli” olmasıdır. *Karın ağrısı* “şiddetli” ya da “hafif” olabilir, “ciddi” olup olmadığını, karın ağrısını oluşturan tıbbi durum belirler. Aşağıdaki cümlelerde, bazı terimlerdeki farklılıklar örneklerle anlatılmaya çalışılmaktadır:

**İlaç içti, başı ağrıdı (advers etki)**

**İlaç içti, başı çok ağrıdı (şiddetli advers etki)**

**İlaç içti, beyin kanaması oldu, başı ağrıdı (ciddi advers etki)**

**İlaç içti, başı ağrıdı, acaba ilaçtan mı? (advers olay)**

Beklenmedik advers etki, bazı kaynaklarda kısa ürün bilgisinde (KÜB) yer almayan advers etkiler, bazı kaynaklarda ise faz çalışmalarında fark edilmemiş olan advers etkiler olarak tanımlanmaktadır. Henüz pazara sunulmamış ilaçlar için “beklenmedik”lik ölçüsü o ana kadar yapılan faz çalışmalarında “rastlanmadık”lık iken, pazara sunulmuş ilaçlarda ölçü kısa ürün bilgisi olmalıdır. Bu durumda Faz I, II ve III çalışmaları esnasında saptanan bir advers etkinin “beklenmedik” olarak kategorize edilmesinin ölçüsü araştırmacı broşüründe henüz yer almamış olmasıdır. Faz IV çalışmalarda ise KÜB, prospektüs bilgileri ya da henüz bu belgelerde yer almamış olmakla birlikte araştırmacı broşüründe bulunan bilgilerin dışındaki advers etkiler “beklenmedik” olarak kategorize edilmelidir.

Pazarlama sonrası farmakovijilans verilerinin değerlendirilmesinde kullanılan deyimlerin çoğu henüz klinik ilaç araştırmalarına aktarılmamıştır. Aynı şekilde advers olay terimi de klinik ilaç araştırmalarına özgü olup spontan raporlama terimi olarak kullanılmaktadır. Bu durum, esasen yetersiz olan terminolojinin karşılayabildiği değerlendirmelerin de yapılamamasına yol açmaktadır.

Bir başka sorun da Türkçe karşılıkların bulunmasında yaşanan güçlülük. Nedensellik değerlendirmesinde *probable* / *possible* farkı, yine araştırma terminolojisi / pazar sonrası terminoloji farkının aktarılamadığı *efficacy* / *effectiveness* ve *tolerability* / *safety* ve en temel kavram *advers effect* / *reaction* konusunda tartışmalar sona ermemiştir ve ters etki (aksi tesir) ifadesinin kullanımı konusundaki kararsızlık ta çözülmesi gereken terminoloji sorunları arasındadır.

Uluslararası ölçekte ise nedensellik değerlendirmesindeki advers olay / şüpheli advers etki arasında yaşanan karmaşa sona ermeli, “sekonder, şüpheli, ciddi advers olay” örneğindeki gibi ayrıntılı bir sınıflamanın (tanımlamanın) yapılabilmesine olanak veren terminoloji üretilerek standardize edilmelidir.

Son Farmakovijilans etkinliğinde vurgulandığı üzere; İlacın **etkililiğinde** en önemli **etken, etkin** maddedir.

**Etkililik / etkinlik:** Sıkça yapılan bir hata, “ilacın etkinliği” ifadesidir. Etkinlik, bilindiği üzere

“faaliyet” (*activity*) anlamına gelmektedir. İlaçla ilgili bir toplantı için “ilaç etkinliği” terimi kullanılabilir. Ancak “*efficacy / effectiveness*”ın karşılığı “etkililik” (müessiriyet) olmalıdır. Maliyet - etkinlik (ki maliyet-faaliyet anlamına gelmektedir) terimi yanlış olarak mevzuata da geçmiştir. Doğru terim maliyet-etkililik (*cost-effectiveness*) olmalıdır. *Etkinlik* teriminin Faz III'e kadar olan girişimsel çalışmalarda *efficacy* yerine kullanılması anlaşılır olmakla beraber, karmaşanın sona ermesi için ya Türkçeye “*efikasi*” olarak geçirilmeli, ya da *etkinlik* yerine karmaşa yaratmayan başka bir Türkçe terim bulunmalıdır.

**Etkin madde / etken madde:** İlacın farmakolojik etkisinden sorumlu ana madde “etkin” (müessir madde = *active substance*) maddedir. Yanlış ve yaygın olarak “etken” (amîl = *factor*) terimi kullanılmaktadır. “Zehirlenme etkeni (faktörü), midriyazis etkeni” diyebiliriz. Ancak “etken madde” (*factor substance*) terimi yanlıştır.

Hastanın **güvenliğinden** emin olmak için, ilacın **güvenliliği** ile ilgili verilerin **güvenilir** olması gerekir.

**Güvenlilik/güvenlik/güvenirlilik/güvenilirlik:** Birbirinden nüansla ayrılan bu terimlerden özellikle güvenlilik ve güvenirlilik “*safety*” sözcüğünü karşılayabilmektedir. Bu yazının yazarı da, aynı makalede “*safety*”nin karşılığı olarak güvenlik/güvenirlilik ve güvenirlilik terimlerini kullanmıştır. Ancak, bir terim üzerinde uzlaşılması gerekmektedir. En doğru yaklaşım terimleri *hastanın güvenliği* (güvende oluş hali), *ilacın güvenliliği* (ilacın güvenli oluş hali) ve *verilerin güvenirliliği* (verilerin güvenilebilir oluş hali) olarak kullanmak olacaktır.

**Advers etki / toksik etki:** Üzerinde durulmasında yarar olan bir başka nokta da advers ve toksik terimleri arasındaki ilişkidir. Toksikoloji perspektifinden bakıldığında tüm kimyasallar için vücutta zarara yol açan madde toksiktir ve toksik etkiyi de doz belirler

İlaç söz konusu olduğunda ise kullanımına yasal olarak izin verilen (ruhsatlı), ya da tedavi için denenen dozlardaki zararlı etkiler “advers” olarak tanımlanırken, doz aşımındaki zararlı etkiler “toksik” olarak kategorize edilir.



Bir anlamda ilaca ilişkin bu özel düzenleme bilimsel olmaktan çok idari / hukuksaldır: İlacın onaylı dozda o zararlı etkiyi göstermesi, idari otorite aksi doğrultuda bir aksiyon gösterene kadar “makul” varsayılmıştır. Dozdan bağımsız olduğu varsayılan B tipi reaksiyonlar (ki teorik olarak bu varsayım da sorguya açıktır) ile doz aşımında metabolik yolağın ve major metabolitin değiştiği istisnai durumlar dışında, ilaçların yüksek dozlardaki toksik etkileri genellikle, “izinli” advers etkilerinin egzajere olmuş bir magnifikasyonu olarak görünür. Düşük dozlarda mikroskobik hematüriye yol açan bir statin yüksek dozlarda *gross* hematüri olarak karşımıza çıkar.

Toksik doz bilgilerinin ulaştığı zehir danışma merkezleri ile farmakovijilans merkezleri arasında yeterli koordinasyon kurulamaması, zehir merkezlerine toksik sanısı ile bildirilen advers bulgular açısından veri kaybına yol açarken, normalde denemeyecek özellikle intihar amaçlı alınmış yüksek dozlardaki egzejerasyonlardan yola çıkarak bir ilacın normal dozlarını merceğe altına alma imkanı da şu an kullanılmayan potansiyel bir farmakovijilans veri elde yöntemi olarak rafta beklemektedir.

#### **NORMAL DOZ, ama TOKSİK:**

##### **a. Enzim Yetmezliği**

1. Yavaş metabolize ediciler
2. Yaş
3. Cinsiyet?

##### **b. Etkileşme**

**İlaç-ilaç / ilaç-gıda etkileşmesi**

##### **c. Hastalık**

**Böbrek/karaciğer hastalıkları**