



TADMER'in Hikayesi

Uzm. Ecz. Sevgi Öksüz
Farma CRO

Okuyucuya not: TADMER ile ilgili bir yazı yazmam istendiğinde kapsamlı ve ayrıntılı bir yazı yazmayı düşünmemiştim başlangıçta. Ancak, eskiye döndükçe, eski kaynakları karıştırdıkça, yaşananların çokluğu ve çeşitliliğini, verilen mücadelenin boyutlarını hatırlayınca, biraz daha ayrıntıya girmem gerektiğini düşündüm. Çünkü bu bir anlamda bir tarihçe yazısı. Bilgilenme, ilgilenme ve hayal etme ile başlıyor; olanaksızlıklar, zorluklar ve çabalarla sürüyor; değişime uğrayarak bugünlere geliyor. Geçmiş çok çabuk unutuluyor. Bunu TADMER'in tarihçesini yazarken daha iyi anladım. Bu yazı ile en azından yazdığım kısım artık unutulmayacak. Bu yazıdan sonra, TADMER dönemine ait acı-tatlı anekdotları kaleme almaya karar verdim. Böylece Türkiye'de farmakovijilansın başlangıç tarihçesi tamamlanmış olacak. Beni bu işi yapmaya yönlendirenlere teşekkür ederim.

Türkiye'de, o zamanki adı ile ilaç advers etkilerinin pazarlama sonrası izlenmesi (postmarketing surveillance), merhum Prof. Dr. Kazım Türker'in Hıfzıssıhha Okulunda 1982 veya 1983 yıllarında yaptığı akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bir konuşması ile başladı diyebilirim. Sayın Türker, konuşması arasında ilaç güvenliliğine de değindi, bazı konular arasında bazı yaşanmış örneklerden bahsetti. O sırada İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünde 4-5 yıldır çalışan bir eczacı olarak, ilaç advers etkileri ilk kez bu konuşma sırasında dikkatimi çekti. Bu konuşmanın kapsamında sistematik izlemeler, değerlendirmeler gibi bilgiler bulunmuyordu. Diğer anlatılanlar, mesleğimle ilgili gelişmeleri yakından izlediğim için zaten bildiğim konulardı ama dönemin çok kısıtlı koşullarında, ilaçlarla ortaya çıkan bu türden sorunlar hakkında bir yayına veya bilgiye rastlamamış olmalıyım.

Daha sonra “bu konuda ne yapabilirim” kurguları başladı. Birkaç hafta sonra Sayın Türker'i Fakülte'deki odasında ziyarete gittim. İlaç advers etkileri konusunu nereden öğrenebileceğimi ve araştırabileceğimi sordum. Bugün düşününce bunun ne kadar genel bir soru olduğunu görüyorum. Kazım Bey, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Teknik Rapor serilerinden bir sayıyı aldı ve arka sayfadaki isim listesinden birkaç ismi işaretleyerek, bu kişilerle yazışırsam bana bilgi verebileceklerini söyledi.

Tabii ki oturup özenle her birine mektuplar yazıp, “*postmarketing surveillance*” ile ilgili çalışmak istediğimi, ama bu konuda birşey bilmediğimi, öğrenmek istediğimi söyledim. Aldığım cevaplardan biri DSÖ'de çalışan bir kişiye aitti ve bana bu konuda burs vermeye hazır olduklarını bildiriyor, nerelerde ve ne kadar süre ile çalışmak istediğimi soruyordu. Araştırmalarım sonucunda ilaç güvenliliği ile ilgili çalışmalar yapıldığını öğrendiğim İsveç ve İngiltere'yi bildirdim. Bu bursu kullanabilmem için gerekli izni almamı o zaman Genel Müdürümüz olan Sayın Dr. Ecz. Okan Atay sağladı. Programımın detaylarını ise DSÖ yaptı. 2 ay Uppsala-İsveç ve 2 ay Birmingham-İngiltere. İşte ilk kez yurtdışına çıktığım 1984 yılı Ocak-Nisan programıyla, ilaç güvenliliği konusunun tam ortasına böyle düştüm.

İsveç'te, o zamanki adıyla, DSÖ Uluslararası İşbirliği Merkezi (şimdiki adı Uppsala İzleme Merkezi) başta olmak üzere, İsveç İlaç Otoritesi, Karolinska Enstitüsü, Pharmacia ilaç firması gibi kuruluşlarda birbirini tamamlayıcı çok şey öğrendim. İlaç advers etkisi bildirimlerinin toplanması yanında, değerlendirilmesi, ilaç ruhsatlama çalışmalarına her aşamadaki etkisi, farmakoepidemioloji, İsveç ve Dünyadaki veri bankası olanakları, ilaç kullanımı özellikleri ile ilgili çalışmalar (*drug utilization*), iletişim gibi unsurları içine alan ilaç güvenliliği çalışmalarının çerçevesi önümde büyük ufuklar açtı. İngiltere'de de, gerek o zamanki İlaç Ajansında, gerekse bölgesel anlamda yerel kurumlarda yapılan çalışmaları ve ayrıca hastanelerin eczane departmanlarının bu çalışmalarda aldığı rolü gördüm. Ulusal Sağlık Sisteminin (NHS) fiyatlandırma otoritesinden elde edilen reçete verileriyle yapılan değerlendirme çalışmalarını izledim. Bugün bu sistem halen PEM (*Prescription Event Monitoring*) adı altında işlemektedir. Ayrıca

ilaç güvenliliği konusunda bu dört ay boyunca yapılan ve bu konu ile ilgili dünyanın en birikimli insanların katıldığı toplantılarda bulunma şansına sahip oldum; klinik araştırmaları yerinde izledim.

Geri döndüğümde yazdığım, neredeyse bir kitapçık boyutundaki raporu bugün okuduğumda aynı sorunlarımızın ve eksikliklerimizin güncelliğini koruduğunu görüyorum. Dönmemi izleyen yıl içinde, dönemin İlaç Eczacılık Genel Müdürü Sayın Ecz. Rifat Öktem ve diğer yöneticiler, ilaç advers etkilerinin izlenmesi için bir merkez kurulması fikrime büyük destek verdi. 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) ismi ile bir merkez İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde, organizasyon içinde resmi bir niteliği olmaksızın kuruldu. Çünkü resmi yapılanma içinde değişiklik yapılabilmesi ancak Kanun değişikliği ile mümkündü ve bunun sağlanması da o gün için çok zordu.

Merkezin kurulmasını takiben, TADMER'in sistemini oluşturduk. Başlangıç için amacımız, basit, kolay anlaşılabilir ve çalıştırılabilir bir sistem kurmaktı. İlk hedefimiz ise, ilaç güvenliliği konusunda, sağlık personeli başta olmak üzere, ülke çapında bilinç oluşturmaktı. Sistemimiz o dönemin olanakları nedeniyle manuel olarak tasarlanan bir kartoteks yapılanmasını içeriyordu. Bu kartoteks TADMER'e ulaşan bildirimlerin, ilaç ve sistem organ sınıfı olarak çapraz kaydını sağlıyordu. Ayrıca elimizden geldiğince, ilaçların güvenliliği hakkında, elimize ulaşan çeşitli yayın ve haberleri dosyalıyor ve bir kart sistemine kaydederek arşivliyorduk. Bugün olduğu gibi, o zaman da Sağlık Bakanlığında bir kütüphanenin bulunmaması bizim için ciddi bir sorundu. TADMER, diğer faaliyetlerinin yanı sıra bir ilaç danışma merkezi olarak ta çalışmaktaydı. Çünkü elimize ulaşan ilk bildirimler gösteriyordu ki, ortaya çıkan ilaç kaynaklı sorunların bir bölümü, doğru olmayan ilaç kullanımından kaynaklanıyordu, yani önlenilebilir sorunlardı. TADMER, ayrıca eline ulaşan sinyal niteliğindeki bilgileri ruhsatlandırma çalışmalarını yapan birimlere de aktarmaktaydı. Nitekim bu sinyallerin ışığında değerlendirilmesi devam eden bazı ürünlerin bu sırada diğer ülkelerde piyasadan güvenlilik sorunları nedeniyle çekildiği örnekler oldu.

1986-1987'de 1 yıl süre ile kazandığım bir bursla ABD'de Johns Hopkins Üniversitesinde



aldığım epidemiyoloji/farmakoepidemiyoloji başta olmak üzere, çeşitli dersler, bu üniversitenin hastanesinde tıbbi kayıtlarla yaptığım bir çalışma, FDA ve çeşitli ABD kurumlarındaki deneyimlerimle TADMER'e geri döndüğümde, ilaç güvenliği çalışmalarına artık daha farklı bir boyuttan bakıyordum. Klinik çalışmalar da dahil, ilaç güvenliliği kavramı daha genişlemiş ve bütünleşmişti.

TADMER, çalışmalarının bir yıl süre ile izlenmesinin ardından, 1987 yılında DSÖ adına Merkezin çalışmalarını incelemeye gelen Dr. Graham Duker tarafından denetlendi ve Dr. Duker tarafından büyük övgülerle DSÖ Uluslararası İşbirliği Merkezi üyeliğe kabul edilmesi önerildi. TADMER 27. üye olarak DSÖ Uluslararası İşbirliği Merkezi üyeliğine, Dışişleri Bakanlığı kanalı ile yapılan yazışmalarla kabul edildi. DSÖ bu yazışmalarda Dışişleri Bakanlığına, TADMER'e bildirimde bulunanların ve hastaların özel bilgilerinin kesinlikle gizli tutulması gerektiğini de ön koşul olarak bildiriyordu.

TADMER'in, günlük işleri dışındaki başlıca ulusal ve uluslararası çalışmalarını başlıklar halinde şöyle özetleyebiliriz:

- ♦ 1990'lı yılların başında *online* bağlantısıyla 18 üye ülke ve uluslararası merkez ile doğrudan iletişim sağlandı. Böylece hem sorunlardan hemen haberdar olabiliyor, hem de süratli bir bilgi alışverişinde bulunabiliyorduk. Bu, o dönemlerin olanaksızlıkları içinde müthiş bir şeydi ve teknik danışmanlık tamamen coşkumuza katılan kişilerin bireysel emek desteği ile sağlanmıştı.
- ♦ Daha sonra internetin yaygınlaşması ile, iletişimimiz daha kolay hale geldi. Sağlık Bakanlığında ilk internet bağlantısını, bildiğim kadarı ile, TADMER sağlamıştır. Böylece, 1994 yılında internet ile, eski *online* sistemden daha yaygın bir iletişim ağıımız oldu.
- ♦ Yurt içinde çeşitli bilgilendirme, eğitim toplantıları ve sempozyumlar düzenlendi. Akla ilk gelen örnekler:
 - Ankara Tıp Fakültesinde farmakoloji dersi

- Bilgilendirme toplantıları:
 - Ankara Hastanesi
 - Ankara Atatürk Sanatoryumu
 - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 - Hacettepe Tıp Fakültesi
 - Balıkesir genelinde tüm eczacı ve doktorlara yönelik toplantı
 - TRT'de bir radyo programı
- 1987'de Türk Eczacıları Birliği (TEB) başta olmak üzere, meslek örgütlerinin de katıldığı geniş katılımlı olarak düzenlenen bir sempozyum,
- 1999'da Ankara'da düzenlenen DSÖ Uluslararası İşbirliği Merkezine üye ulusal advers etki izleme merkezleri temsilcilerinin yıllık toplantısı,
- 1999'da Ankara'da düzenlenen ESOP (Avrupa Farmakovijilans Derneği) yıllık kongresi,
- ESOP kongresi öncesinde düzenlenen, "Klinik Araştırmalarda Advers Olayların İzlenmesi" konulu eğitim programı.
- ◆ TADMER'in, ilaç güvenliliğinin ve sistemin tanıtılması faaliyetleri açısından meslek örgütlerinin işbirliği ve desteği de önemli katkılar sağlamıştır. Bu kapsamda, 1987 sempozyumunun ardından TEB'in TADMER bildirim formlarını sürşarj etiketlerinin dağıtımını sırasında tüm eczacı odaları aracılığıyla eczanelere iletmesi, dahası bu konuda bütçesi olmayan Türk Tabipler Birliği için tüm tabip odalarına dağıtımını sağlaması önemli bir katkı olmuştur. Aynı sempozyuma ait notlar TEB tarafından bir kitapçık halinde bastırılmıştır.
- ◆ Bağımlılık potansiyeli olan ilaçlarla ilgili olarak, DSÖ teklifi ile ilaç suistimaline yönelik advers etkilerle ilgili bir proje yapılmış ve çalışmanın sonuçları DSÖ toplantısında Kanada'da sunulmuştur.
- ◆ İlaç bültenleri yayımlanmış ve "Hamilelikte İlaç Kullanımı" gibi çeşitli yayımlar yapılarak tüm sağlık kuruluşlarına dağıtılmıştır.
- ◆ Uluslararası alanda TADMER önemli bir isim olmuştur. Hatta DSÖ Uluslararası İzleme Merkezinde bir dönem danışmanlık görevini yürütmüş olmamda da TADMER'in önemli yeri vardır.
- ◆ TADMER, bugünkü farmakovijilans kurallarını düzenleyen yönetmeliğin iskeletini teşkil eden, ilaç endüstrisi ve hastanelerin ve aynı zamanda Bakanlığın görev ve sorumluluklarını belirleyen taslağı hazırlayarak görüşleri almış ve yayıma hazır hale getirmiştir. Bu taslak, TÜFAM tarafından, aradan geçen 5 yıl içinde dünyadaki değişiklikler de dikkate alınarak revize edilmiş ve yayımlanmıştır.

TADMER'in kurulduğu ve çalıştığı dönemlerin bazı özelliklerinin bilinmesinin, anı özelliği taşıyan bu tarihenin daha doğru anlaşılması ve değerlendirilmesine yardımcı olacaktır diye düşünüyorum. Ülkemizde 1985-1995 yılları, yeni yaklaşımın yerleştiği isimle farmakovijilans çalışmalarının bilinmediği ve hatta korkulduğu bir dönemdi. Tıp çevreleri bilgisizlik, korku, inançsızlık, duyarsızlık gibi nedenlerle gerekli ilgiyi göstermezken, ilaç endüstrisi için de ticari bir rekabet olasılığı nedeniyle direnç söz konusu idi. Nitekim TADMER, ilk yıllarda bildirimlerin bir cezalandırma için kullanılmayacağı, bildirimde bulunanların ve hastaların kimliklerinin gizli kalacağı konularında kendisine ve sisteme güveni sağlamak üzere büyük çaba harcadı. Ancak zamanla ilaç endüstrisi yurtdışından ana firmalar veya lisansörlerden gelen baskılarla bu çalışmalara katkı vermesi gerektiğinin bilincine varmaya ve hatta bildirimde bulunmaya başladı.

Halen büyük bir üzüntü duyduğum bir konu, Sağlık Bakanlığının başka bir Genel Müdürlüğünce, ülke çapında yürütülen bağışıklama kampanyalarında advers etkilerin de izlenmesi için yaptığım bütün girişimlerin büyük bir dirençle karşılanması ve konunun öneminin bir türlü anlaşılabilmesi idi. Halbuki sağlık çalışanlarının kapı kapı dolaşarak yürüttüğü bu kampanyalar, sağlıklı kişilere uygulanan aşuların güvenliği hakkında ülke çapında veri toplanmasını da sağlayacaktı. Ülkemizde ilaç güvenliliği konularının değerlendirmesinde kullanılacak neredeyse hiçbir veri olmadığı dikkate alındığında, elde edilecek verilerin değeri daha iyi anlaşılabilir. Yıllar sonra başka bir ortamda bu



konuyu yeniden tartıştığım yetkili de çok pişmandı ve yanlış bir değerlendirme yaptığımı kabul ediyordu.

TADMER, çok kısıtlı olanaklarla ve tam gün olmayan 1-2 eczacı arkadaşla çalışmalarını sürdürdü. Yapabildiklerini bu yazıda bahsedilen ve bahsedilemeyen zorlukları aşarak başardı. Bu çabaların, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün tüm üst düzey yöneticilerince sürekli olarak desteklendiğini de söylemeliyim. Kurulardan sonraki aşamalarda da, Genel Müdür olarak, TADMER çalışmalarına inanan ve zorlukları aşmak için pratik çözümler üreten Sayın Ecz. Kemalettin Akalın'ın adını da burada anmak gerekir. En üst düzey idarecilerin isteği ve kararlılığı olmadan fazla bir şey yapmak zaten söz konusu olamazdı. Bugün alınan yol fazla görünmese bile, Türkiye'de farmakovijilans etkinliklerinin geri dönülemez şekilde yerleşmesi ve gelişmesi TADMER'in attığı tohumlarla mümkün olmuştur.

Pazardaki ilaçlar için ilaç advers etkilerinin izlenmesi ve *postmarketing surveillance* (ilacın pazara verildikten sonra izlenmesi) olarak adlandırılan ilaç güvenliliği çalışmaları son yıllarda, ilaç güvenliliği anlamında yürütülen her aşamadaki her türlü faaliyeti kapsamı nedeniyle, Fransızca bir sözcük olan "*farmakovijilans*" terimi içinde ifade edilir oldu. Artık tüm dünyada aynı terim kullanılıyor. Bugün TADMER'in bıraktığı yerden devam eden TÜFAM (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) bu terimi adına katmış durumda. TÜFAM bugün geniş ve pırıl pırıl kadrosu ve Türkiye'de farmakovijilans çalışmalarının uluslararası gerekliliklere uygun şekilde yapılması için gösterdiği çaba ile övgüyü hak ediyor. Günümüzün yöneticilerinin de TÜFAM'a büyük destek verdiğini görmek çok güzel.

Ancak bu çabaların istenen sonuçları verebilmesi için, farmakovijilans etkinliklerinin artık multidisipliner ve ilgili tüm tarafların katılımıyla yürütülecek ve gerekli teknik donanıma sahip sistematik bir niteliğe kavuşması ve çeşitli veri kaynakları ile desteklenmesi gerekiyor. Bu sistematik içinde, öncelikle ilgili tüm kesimlerin eğitilmesi ve bilgilendirilmesi geliyor.