

Tablo 1. Mikrodoz çalışmaları için öneriler.

	EMA Durum Raporu	Avrupa ICH M3 Kılavuzu	ABD: Tek Doz Akut Toksikite Kılavuzu (+ ICH M3)
Toksikoloji			
Çalışma Tasarımı ve Süresi	Bir türde (species) uzatılmış gözlemlenir tek doz (sınır doza kadar) insanla karşılaştırılabilir olmalı (1000x)	2 türde (biri kemirici olmayan) 2 haftalık tekrarlanan toksisite	İki türde (biri kemirici olmayan) uzatılmış gözlemlenir tek doz
Klinik Yol	[Genellikle] klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)	Klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)	Klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)
Güvenlilik Farmakolojisi			
	Toksikite çalışması verileri artı "taramadan elde edilen tüm bilgi"	Standart (SSS, KVS, solunum)	Standart (SSS; KVS; solunum)
Genotoksikite			
	Mutasyon ve kromozom hasarı	Mutasyon ve kromozom hasarı	Mutasyon ve kromozom hasarı

fazla bir ya da iki doz kullanılmalı, doz artırımı gerekiyorsa çok yavaş yapılmalıdır.

Bu rapora göre, kılavuz çalışmaları devam etmekte olup, raporun kabul edilmesini izleyen 12 ay içerisinde kılavuz da çıkacaktır.

FDA Düzenlemeleri

FDA, 2000'li yılların başında ilaç gelişme süreçlerindeki sorunları azaltmak ve bu sorunların getirdiği yeni ilaç geliştirilmesinin yavaşlamasını önlemek amacı ile bir yol haritası çizdi. Kritik Yol (*Critical Pathway*) girişimi adı verilen bu çalışma tıbbi ürünlerin keşfi, geliştirilmesi ve sunumu alanındaki araç ve teknolojileri yenilemek amacı taşımakta idi. Bu girişim planlanırken öngörülen yeniliklerden bir tanesi de yeni geliştirilen ajanların çok ufak dozlarda insan üzerinde denenmesi idi. Özellikle onkoloji alanında bu tip ilaçların geliştirilmesi ön planda olduğu için National Cancer Institute (NCI) ve FDA bu konuda ortak çalışmalar yapmaya başladı. FDA, 2006 yılında bu konuları ilgilendiren iki kılavuz yayınladı.

Bu kılavuzların ilki "Erken Faz I Yeni Araştırma İlacı Çalışmaları" adı altında yayınlandı ve daha büyük çalışmalar yapılmadan önce bir ilacın dağılımı, farmakokinetiği ve hedef yerleşimi konusunu daha iyi anlamalarını sağlamak amacı ile yazılmıştı. İkinci kılavuz ise bu tip çalışmalarda kullanılan çok ufak dozda ilaçların İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'na nasıl uyum sağlayacağı konusunda bilgi

vermekte idi. Bununla birlikte NCI bünyesinde bu tip çalışmaları yapacak bir birim kuruldu.

Görüleceği gibi bu çalışmalar insanlar için uygun ilacın seçimini kolaylaştıracak; daha güvenilir ve etkin ilaçlara ulaşmada sorunları erkenden saptayacak özelliklere sahiptir. Özellikle hematoloji-onkoloji alanında hedeflenmiş moleküler tedavilerin de hızla arttığı bir dönemde yeni ilaçlara daha çabuk ve belki de daha ucuz ulaşmamızı sağlaması en başta gelen beklentimizdir. ■

Kaynaklar

1. Nenad Sarapa. Early Human Microdosing to Reduce Attrition in Clinical Drug Development. 2005, American Pharmaceutical Outsourcing. www.americanpharmaceuticaloutsourcing.com
2. Lesko L.J., Rowland M., Peck C.C., Blaschke T.F. Food and Drug Administration Guidance for Industry: Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals. Center for Drug Evaluation and Research, Ağustos 1996.
3. Lappin G., Garner R.C. Big Physics, Small Doses: The Use of AMS and PET in Human Microdosing of Development Drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003;7:233.
4. European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use (EMA) Position Paper on the Nonclinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose. CPMP/SWP2599/02, 28 Ocak 2003.
5. European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). Concept Paper On The Development Of A CHMP Guideline On The Non-Clinical Requirements To Support Early Phase I Clinical Trials With Pharmaceutical Compounds. MEA/CHMP/SWP/91850/2006
6. FDA 2006 Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND Studies. www.fda.gov
7. Tiina Koivisto. Study planning on general level. MİLAD Toplantısı, 2 Haziran 2006, İstanbul

Bir Konferansın Düşündürdükleri

"Aydınlatılmış Onam/Rıza"
"Sözde Onam" Olmasın?

Doç. Dr. Hayriye Erbaş
Ankara Üniversitesi, DTCF Sosyoloji Bölümü
ve Biyoteknoloji Enstitüsü

Bilindiği üzere AB'ye girme çabasında olan ülkemizde, şimdilerde bu çaba doğrultusunda ekonomik, siyasal ve sosyal alanları kapsayacak şekilde düzenlemelere gidilmektedir. Bu süreç, belirli alanlarda mevcut düzenlemelerin yerine AB standartlarına uyumu sağlayacağı varsayılan düzenlemelerin getirilmesi anlamını taşımaktadır. Söz konusu düzenlemeler ülkenin makro-ekonomik politikalarını kapsamakta, yasa ve yönetmelikler aracılığıyla da pek çok alanda uyulacak standartları belirlemektedir. Elbette, pek çok alanda AB standartlarına ulaşma Türkiye'nin demokratikleşmesi ve gelişmesi açısından istenen ve arzulanan bir süreçtir. Ne var ki, düzenlemeler çoğu zaman beklenen sonuçların gerçekleşmesi ile sonuçlanmamaktadır, çünkü beklenen sonuçların

gerçekleşmesi toplumun tarihsel ve yapısal özelliklerinden kaynaklı makro düzenlemeleri ve bu düzenlemelerle birlikte gerçekleşecek tabandan gelen bir katılımcılığı da gerektirmektedir. Oysa düzenlemelerin pek çoğu bir anlamda "tepeden inme" ya da "üstten belirlenimci" bir anlayışla gerçekleştirilmektedir.

30-31 Mart 2006 tarihinde Ankara, Gazi, GATA ve Hacettepe Üniversiteleri Tıp Fakülteleri Deontoloji Tıp Etiği ve Tarihi Anabilim dallarının katılımıyla Ankara Tıp Deontoloji Anabilim Dalı tarafından, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde "Ankara Etik Günleri" adlı konferans gerçekleştirildi. Bildiriler ve tartışmalar (izleyebildiklerim) farklı konuları içerse de daha çok hastaların kendilerine uygulanacak tüm müdahaleler hakkında

ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi anlamına gelen “aydınlatılmış onam/rıza” (*Informed Consent*) ya ilişkindi. Daha doğrusu, 1998 “Hasta Hakları Yönetmeliği” maddelerinin Haziran 2005 Yeni Ceza Yasası’nda yer almasının ardından yaşanan sıkıntıların etik açıdan değerlendirilmesine ilişkindi. Bildiriler, bu yasa ile birlikte kendilerinden bekleneni en iyi biçimde yapabilmenin kaygısını taşıyan, sağlık personeli ve kurumlarının nasıl bir sorumluluk altında olduğunu yansıtıyordu. Bu anlamda da hem sağlık alanından hem de dışarıdan olan dinleyiciler açısından oldukça aydınlatıcıydı. Anlatılanlar ve tartışmalar beni, sağlık hizmetlerinin daha iyi verilmesini sağlayacak pek çok sorun hakkında gerekli düzenlemelere gitmeden, istenen yönde değişim gerçekleşeceği beklentisinin ne denli yanlış ve eksik olduğu gerçeğini düşünmeye yöneltti. Bildiriler de adeta bu beklentinin sağlık alanında hizmet verenler ve sağlık kurumu yöneticileri üzerinde yarattığı sıkıntıların somutlaşmış örneklerini sergilemekteydi. Burada hekim-hasta ilişkisi, “aydınlatılmış onam” aracılığı ile salt yasal çerçevede düzenlemeye gidilmekte ve hekimin bu düzenleme doğrultusunda etik açıdan “aydınlatılmış onam” normuna uyacağı beklenmektedir. Oysa sorun hekim ya da diğer sağlık çalışanlarının niyetleri ve gayretlerini aşmaktadır.

Dolayısıyla sorunun, “Hasta Hakları Yönetmeliği” ve bu yönetmeliğin uygulamaya konulması ile aşılacağı beklentisi, yukarıda değinilen “tepeden inme” anlayış doğrultusunda gerçekleştirilen, ancak gerçek anlamda sorunları çözmekten uzak düzenlemelerin ötesine geçemeyecektir.

Sağlık personelinin beklenenlere bakıldığında, örneğin Hasta Hakları Yönetmeliğinin 5. Maddesinin d Fıkrasına göre “tıbbi zorunluluklar ve kanunlarda yazılı haller dışında, rızası olmaksızın kişinin vücut bütünlüğüne ve diğer kişilik haklarına dokunulamaz” denilmektedir. Bu çok yerinde ve doğru bir saptama. Ancak önemli olan bunun uygulamasının nasıl başarılabileceğidir. Yönetmeliğin 18. Maddesine bakıldığında, bilginin hastaya sunulması biçiminin nasıl olacağına yer verilmiş ve “Bilgi, gerektiğinde tercüman kullanılarak, hastanın anlayabileceği şekilde, tıbbi terimler mümkün olduğunca kullanılmadan, tereddüt ve şüpheye yer verilmeden ve hastanın ruhi durumuna uygun ve nazik bir ifade ile verilir” denilmektedir. Burada yerine getirilmesi gereken koşulun Türkiye’deki herhangi bir hastanede gerçekleşme olasılığı düşünülürken asıl sorun ortaya çıkmaktadır. Hastanın sağlık durumu ile ilgili bilgi hakkı ile ilgili yönetmelik maddesinde (Madde 15) “hastanın sağlık durumunu, kendisine uygulanacak tıbbi iş-

lemleri, bunların faydaları ve muhtemel sakıncaları, alternatif tıbbi müdahale usulleri, tedavinin kabul edilmemesi halinde ortaya çıkabilecek muhtemel sonuçları ve hastalığın seyri ve neticeleri konusunda sözlü veya yazılı olarak bilgi istemek hakkına sahip olmasını içerir” denmektedir.

Bu maddelerin uygulanmasının zorlukları açıktır. Özellikle de hastanelerin o bildik yoğunluğunda uygulama koşullarının sağlık çalışanları açısından gerçekleştirilme olasılığı, üzerinde düşünmeye değerdir.

Hekimin günde kaç hastaya baktığı ayrıca da hizmet verilen hastaların sosyo-ekonomik ve kültürel özellikleri verilen hizmetin niteliğini etkileyen temel faktörlerdendir. Sağlık personeli hastaya bilgi verse de hastanın bilgilendirme düzeyi bu faktörler dolayımında gerçekleşmektedir. Dolayısıyla da farklılıklar gösterse de sonuçta Türkiye gibi bir ülkede bilgilendirme hasta profiline bağlı olarak gelişmiş ülkelerdekine oranla daha fazla zaman ve emek isteyen bir süreçtir. Bu nedenle hem hasta yoğunluğu hem de hasta profili hekimin ve sağlık personelinin hizmet kalitesini etkileyen temel engeller olarak karşımıza çıkmaktadır. Hal böyle olunca da hekim ve sağlık personeli istese de başaramayacağı bir beklenti ile karşı karşıya bırakılmıştır. Bu beklentinin gerçekleşmesi için deyim yerinde ise, “çok beklersiniz” demek bu durumda yerinde olacaktır. Ancak, tüm bu zorluklara rağmen gelinen noktada, yasal olarak hekim “aydınlatılmış onam” konusunda sorumludur ve bunu yerine getirmediğinde hukuksal yaptırımlarla karşı karşıya kalır. Bu durumda sorun doğal olarak etik açıdan ele alınmak durumundadır.

Ayrıca, hekim ya da sağlık personeli hakkında yasal yollara başvurma ile ilgili olarak sıkıntıların yaşanacağı da işin diğer bir yönüdür. Hekim ya da sağlık personeli hakkında gerçek anlamda yasal işlemlere başvurusu gereken kişilerden/hastalardan çok bu işi, deyim yerinde ise, art niyet biçiminde “meslek edinmek” isteyenler de olacaktır. Bu da ayrıca sağlık personeli üzerinde bir baskı oluşturacak ve mesleklerinin gereğini yerine getirmekten soğutacak ya da alıkoyacaktır.

Bu durumda deyim yerinde ise, yasal açıdan hekimin ve sağlık kurumlarında çalışan sağlık personelinin suçluluk potansiyeli taşıdıkları kesinleştirilmiş ve soruna çözüm bulunmuştur. Hekim ve sağlık çalışanları pek çok sorunun giderilmesi

Hekim ya da sağlık personeli hakkında gerçek anlamda yasal işlemlere başvurusu gereken kişilerden/hastalardan çok bu işi, deyim yerinde ise, art niyet biçiminde “meslek edinmek” isteyenler de olacaktır.

için sorumlu kişi olarak görülmeye aday “suçlu” haline getirilmiştir. Bu durumun hekimler ve sağlık personelinin değerlendirilmesi, doğal olarak onların kendilerini savunmaya almaları ve yapabileceklerinin neler olabileceği konusunda arayışa yöneltmiştir. Bunu gerçekleştirebilmenin yolları olarak da farklı durumlar ve hastalıklar için her bir kurum kendi başına belirli “aydınlatılmış onam formları” geliştirme yoluna gitmiş ve bu formlar aracılığıyla “aydınlatılmış onam”ı gerçekleştirmeye çalışmaktadırlar. Bunun dışında bazı sağlık kurumlarında “Hasta Hakları” konusunda toplantılar düzenlenmektedir. Bu kongre de aslında toplumsal olan ancak hekimlere, sağlık personeli ve kurumlarına yüklenen bir sorunun hekimler ve sağlık personeli açısından nasıl aşılanacağını tartışılması biçiminde yürütülmüştür.

Oysa sorunun çözümü sorunun doğru biçimde ortaya konulmasını gerektirmektedir ki, bu da konunun toplumbilimsel/sosyolojik açıdan ele alınması anlamına gelir. Böylesine bir ele alışı ise, makro düzlemde birtakım düzenlemelerin gerekli olduğunu açığa çıkarmaktadır. Hal böyle olunca da “aydınlatılmış onam” hekimlerin ve diğer sağlık personelinin iradesi ve isteği ile sınırlı olarak görülmeyecektir. Dolayısıyla da sürecin işletilememesinin nedeninin suçlanan hekimler ve sağlık personeli olmadığı, ve diğer bazı mekanizmaların sorgulanarak düzenlemelere gidilmesinin gerekli olduğu anlaşılacaktır. Gereken biçimde düzenlemelere gidilmediğinde ise, “aydınlatılmış onam” yerine getirilmiş, kitabına uydurulmuş olsa bile, özünde “sözde onam”ın ötesine geçilmemiş olacaktır.

Daha önce dile getirildiği gibi hekim-hasta ilişkisi hekimin davranışları ile sınırlı olmayıp toplumsal bir kuruluş süreci olarak gerçekleşir. Gerçekleşme zemini ise, toplumun farklı öğeleri arasındaki tekrarlanan ve dolayısıyla da tarihsel yapılanmalardır. Diğer bir deyişle, genelde hasta-sağlık personeli ilişkisine, özeldir hekim-hasta ilişkisine toplumsal bütünlük açısından bakılmasının gereği ortadadır. Dolayısıyla da hekim-hasta ilişkisinin kuruluşunda

bu ilişkinin içinde yer aldığı toplumsal koşullar ve hastanın kendisinin ve sağlık personelinin içinde yer aldıkları toplumsal ilişkiler (ekonomik, siyasal, sosyo-kültürel) dolayımı bir “ilişkiler yumağı” biçiminde gelişir. Bu da hekim-hasta ilişkisinin çok boyutlu bir ilişki olduğunu ve bu çok boyutluluğun değerlendirilmeye alınmasının sorunların çözümüne esas olduğunu anlamaya götürecektir.

Bu ilişkide, bir taraftan hekimlerin içinde yer aldıkları toplumda mesleklerini icra ederlerken hekim olarak kendi düşünceleri, diğer taraftan ise, toplumun ve dolayısıyla da karşılaştıkları hastaların kendilerinden beklentileri bağlamında şekillenen ve her iki tarafın da içinde yer aldığı toplumda hekime, hastaya ve hekim-hasta ilişkilerine bakış da önemli bir etkidir. Bütün bu boyutların da tarihsel ve yapısal olduğu, bu nedenle de değişim geçirmekte oldukları göz önüne alındığında hekimden ve sağlık personelinin beklenenleri ne denli başarısız büyüklükte olduğunu anlamının çok da zor olmadığı ortadadır. Burada “hasta hakları” korunurken “sağlık personelinin hakları” gözden kaçırılmaktadır.

Sonuç olarak, yapısal ve tarihsel özellikleri farklı olan gelişmiş ülkelerde belirli alanlarda gerçekleşen uygulamaların “tepeden inme” bir anlayışla, çoğu zaman hiçbir uyarlamaya bile tabi tutulmaksızın az gelişmiş ülkelere “ithal” edilmesi gelişmiş ülkedekine benzer süreçlerin yaşanmasını getirmemektedir ve getirmeyecektir. Dahası, bazen de mevcut durum daha da kötü işlemesi ile sonuçlanabilmektedir. Burada ele alınan hekim ve diğer sağlık personelinin doğrudan ilgilendiren uygulamalar belki de bu alanda hizmet veren ve mesleğini olabildiğince iyi yapma çabasında olan sağlık personelinin olumsuz yönde de etkileyebilecektir. AB süreci ile burada değinilen ve benzeri konular ile ilgili olarak birtakım girişimlerde bulunmak güzeldir ancak, bu girişimlerin ne olması gerektiği konusunda ayrıntılı çözümler yapıldıktan sonra atılacak adımların ve buna bağlı olarak da sorumlulukların paylaşımının ne olacağını doğru biçimde belirlenmesi esastır. ■

Medikal Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Yaklaşımlarına Bakış

Doç. Dr. Murat Hayran
Omega CRO

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de araştırma yapmak ve bunları yayınlamak sağlık alanında önemli bir uğraş haline gelmiştir. Her geçen gün bilimsel araştırmalar ve bunların yayımlandığı dergilerin sayısında artış görülmektedir.

İyi planlanmamış ya da analizi hatalı yapılmış çalışmaların sonuçları kişi ve toplum sağlığı açısından zararlı sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle sağlık alanında araştırma yapanların ve bu sonuçlara dayanarak hastaya yaklaşımda bulunanların taşıdıkları sorumluluk büyük önem taşımaktadır. Bu sorumluluk, daha iyi araştırma yapma, daha doğru sunma gayretleri ve bu konuyu inceleyen bir bilim dalı olan epidemiyoloji ve istatistik ile ilgilenmeyi gerektirir. Epidemiyoloji ve istatistik, araştırma teknikleri ve araştırmaların değerlendirilmesi için gerekli yöntemleri öğreten bilim dallarıdır. Bu yöntemleri kullanarak bilimsel araştırmaları ince-

lemek mümkündür.

Tıbbi araştırmalar epidemiyolojik olarak üç ana grupta incelenir:

1. Gözlemsel araştırmalar
 - a. Tanımlayıcı (deskriptif) araştırmalar
 - i. Hastane infeksiyon surveyanı
 - ii. Vaka serileri
 - b. Analitik araştırmalar
 - i. Vaka-kontrol (retrospektif) araştırmaları
 - ii. Kohort (prospektif) araştırmaları
 - iii. Kesitsel araştırmalar
2. Deneysel araştırmalar
 - a. Müdahale araştırmaları
 - i. Klinik çalışmalar
 - ii. Topluma müdahale çalışmaları
 - b. Gözlemsel çalışmalar
3. Metodolojik araştırmalar

Gözlemsel Araştırmalar

İncelenen yaş, cins, meslek gibi faktörler ve etken, tedavi yöntemi, hizmet gibi olaylar kontrol altında değildir. İncelenen olay dışındaki değişkenler sabit tutulamaz ve randomizasyon ancak kısıtlı olarak uygulanabilir. Neden-sonuç (risk faktörü - hastane infeksiyonu) ilişkisi her zaman tam ve belirgin olarak saptanamayabilir. Risk faktörü için deliller daha az kesindir. Gözlem sonuçları doğal ortamda incelenerek elde edildiği için gerçek hayata büyük ölçüde uyar. Gözlenen olayların yeniden incelenmesi mümkün değildir. Bu nedenle araştırma yeniden aynı koşullarda planlanamaz.

Tanımlayıcı Araştırmalar

Surveyanlar: Hastane infeksiyonlarının neler olduğu, bunların kişi, yer ve zaman özellikleri bakımından incelenmesini sağlar. Herhangi bir hipotez kurulmaz ve sınanmaz. Belli bir hastalık için yaş, cins, etnik yapı ve ırk, din, sosyoekonomik durum, meslek, alışkanlıklar, aile yapısı gibi özelliklerin tanımlanması ile ilgilenir.

Vaka serileri: Benzer özellikteki bir grup hastaya ait verilerin toplanarak yukarıda söz edilen özelliklerin belirlenmesini sağlar.

Analitik Araştırmalar

Hastalıkların nedenlerinin ortaya konulmasına yönelik çalışmalardır. Bir risk faktörü ile hastane infeksiyonları arasındaki neden sonuç ilişkisinin ortaya konulmasını amaçlar.

Vaka kontrol araştırmaları: Retrospektif olarak hastane infeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında belirli bir risk faktörü ile karşılaşma durumlarını kıyaslayarak, belirli bir hastane infeksiyonu ile risk faktörü arasında bir ilişki olduğunu göstermeye yönelik çalışmalardır. Analitik çalışmaların en kolay, ucuz ve kısa sürede yapılabildiği için sıklıkla başvurulan bir araştırma tipidir. Neden ve sonuç ilişkisinin güvenilir bir biçimde ortaya konulabilmesi için vaka ve kontrol gruplarının yaş, cins ve altta yatan hastalık gibi özellikler yönünden benzer seçilmesi gereklidir.

Kohort araştırmaları: İnsidans araştırmaları veya prospektif araştırmalar da denilen bu tür çalışmalar, en değerli verilerin elde edildiği çalışmalardır. Başlangıçta hastane infeksiyonu olmayan kişiler arasından seçilen bir gruba dahil olan kişilerin belirli bir risk faktörü ile karşılaşan ve karşılaşmayanlarında hastane infeksiyonu gelişme oranlarını izlemeye yöneliktir. Amaç, neden ve sonuç ilişkisini ortaya koymak ve çözüm üretmek için gerekli verileri elde etmektir. Güvenilir veriler elde edilmesi, insidans ve rölatif risk gibi önemli verilerin hesap-



Verilerin değerlendirmeye hazırlanması bilgi ve deneyimi uygun kişilerce yapılmalı, veri işlemlerinde geçerliliği bilinen hatasız bilgisayar programları kullanılmalıdır.

lanabilmesi avantajına karşın, pahalı olmaları, çok emek gerektirmeleri ve araştırmayı terk gibi önemli dezavantajları uygulanmalarını zorlaştırır.

Kesitsel araştırmalar: Prevalans araştırmaları, epidemiyolojik surveyan veya "screening" gibi adlarla anılan bu tür çalışmalar, risk altındaki toplumda veya buradan seçilen bir grup içinde herhangi bir hastalığın bir zaman kesitinde bulunma sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalardır. Hastanelerdeki sağlık sorununun fotoğrafını çekmek gibi bir işlevi vardır. Genellikle neden ve sonuç birlikte incelendiğinden aralarındaki ilişki tam olarak ortaya konulamaz. Ancak bütün bir hastanede, düşük bir maliyet ile kısa sürede uygulanabilir olmaları nedeniyle sıklıkla uygulanırlar.

Deneysel Araştırmalar

Analitik araştırmalar ile ortaya konulan nedenler ortadan kaldırıldığında hastalıkların görülme sıklığı, sekel veya ölüm oranı azalmalıdır. Bu tür çalışmalar hastalıkların önlenmesi, en iyi tedavi yöntemlerinin bulunması veya sekellerin azaltılması gibi amaçlarla yapılır. Deneysel yöntemle yapılan araştırmalarda incelenen olay dışında kalan değişkenler kontrol edilebilir. Randomizasyon uygulanabileceği için elde edilen sonuçlar neden ve sonuç ilişkisi yönünden daha güvenilirdir. Araştırma aynı koşullarda

Tablo 1. Farklı gruplara ait sonuçların karşılaştırılması için uygun istatistik yöntemler.

Karşılaştırılacak İstatistik Parametre	Grup Sayısı	Gruplar	Yöntem
Oran	2	Bağımsız	Ki-kare ve Fisher testi
Oran	2'den çok	Bağımsız	Ki-kare testi
Oran	2	Bağımlı	Mc Nemar testi
Oran	2'den çok	Bağımlı	Cochran's Q testi
Ortalama*	2	Bağımsız	Student's t test
Ortalama*	2'den çok	Bağımsız	ANOVA test
Ortalama*	2	Bağımlı	Bağımlı gruplar Student's t-testi
Ortalama*	2'den çok	Bağımlı	Tekrarlı ölçümler ANOVA testi
Ortanca	2	Bağımsız	Mann-Whitney U testi
Ortanca	2'den çok	Bağımsız	Kruskal-Wallis testi
Ortanca	2	Bağımlı	Wilcoxon testi
Ortanca	2'den çok	Bağımlı	Friedman testi

* Numerik değişkenler normal dağılmıyorsa ortalamalar değil ortancalar karşılaştırılmalıdır.

yeniden yapılabilir, ancak deney ortamı gerçek hayatı temsil etmeyebilir.

Yukarıda sözü edilen araştırmalarda sonuçların değerlendirilmesi için istatistiksel değerlendirme gereklidir. İstatistiğin amacı kıyaslanan grupların arasındaki farkın rastlantısal bir fark olmadığını kanıtlamaktır. Farkın istatistiksel olarak anlamlı olması demek, farkın yirmide birden daha az olasılıkla şans eseri ortaya çıkabileceğinin gösterilmiş olmasıdır. Bu nedenle p değeri genellikle <0.05 olduğunda fark anlamlı kabul edilir. Bu değer örnek büyüklüğü ile neden sonuç ilişkisinin gücünden kaynaklanan bir değerdir.

Metodolojik Araştırmalar

Tıpta tanı yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak yapılan araştırmalardır. Bu araştırmalarda, çeşitli tekniklerle yeni yöntemlerin bilinen yöntemlerle kıyaslanarak geçerliliği araştırılır. Bu tür araştırmalarda kullanılan istatistik analizlerde de farklı teknikler kullanılır.

Araştırma Sonuçlarının İstatistik Analizi

Analize hazırlık

Verilerin değerlendirmeye hazırlanması bilgi ve deneyimi uygun kişilerce yapılmalı, veri işlemlerin-

de geçerliliği bilinen hatasız bilgisayar programları kullanılmalıdır. Eksik veriler ve mantıksız (çelişkili) verilerle ilgili gerekli önlemler alınmalıdır. Gerekli olduğunda bu çelişkilerin çözülmesi için kaynak dokümanlara geri dönülmelidir. Elektronik veri yönetimi sistemi kullanılıyorsa kuralları iyi belirlenmelidir.

Daha önce de belirtildiği üzere kullanılacak istatistik analiz yöntemleri planlama sırasında belirlenmeli ve protokolde belirtilmiş olmalıdır. Önceden belirlenen yöntemlerden farklı yöntemler uygulanırsa, bunun gerekçeleri belirtilmelidir. İstatistik analizin planlanması ve yürütülmesi biyoistatistik alanında deneyimli uzman kişiler tarafından yapılmalı ya da kesinleştirilmelidir.

Uygulanacak analiz yöntemlerinin seçimine karar vermeden önce aşağıdaki soruların yanıtları verilmelidir:

1. Veriler ne türdedir?
2. Sayısal verilerin dağılımı normal midir?
3. Çalışmada kaç hasta (ya da denek) grubu vardır?
4. Veri grupları bağımlı mı, bağımsız mıdır?
5. Ne amaçlanmaktadır? (farkların karşılaştırılması mı, yoksa veriler arasında ilişki ya da bir grup verilerden diğer grup verilerin kestirilmesi mi).

Veri türleri: Veri türleri kategorik ve sayısal veriler olmak üzere ikiye ayrılır. Sayısal veriler yaş, serum kalsiyum düzeyi gibi aritmetik işlemler uygulanabilen verilerdir. Kategorik veriler ise bu özellikleri taşımayan verilerdir ve kendi içinde nominal (basit kategorik), dikotom (iki düzeyli) ve ordinal değişkenler olarak alt gruplara ayrılırlar. Ordinal değişkenler birbiri arasında bir üstünlük taşıyan ancak aralarındaki işlemlerin matematiksel bir değeri olmadığı değişkenlerdir (örn. tümör evreleri). Nominal değişkenlerde ise gruplar arasında bir üstünlük söz konusu değildir (örn. göz rengi). Dikotom değişkenler ise sadece iki değer alabilen değişkenlerdir, nominal (örn. cinsiyet) veya ordinal (örn. ateş var/yok) olabilirler.

Normal dağılım: Birçok değişken genel popülasyonda önceden belirlenmiş bir paternde değerler alır. Değerlerin dağılımı histogram adı verilen bir grafikte izlenir ve normal dağılımda çan eğrisi patterni görülür. Yani ortalama değere yakın değer alan denekler çok sayıda, ortalamadan iki yöne uzaklaştıkça az sayıdadır. Normal dağılım olup olmadığı histogram incelenerek anlaşılabilir gibi bazı istatistiksel yöntemlerle de anlaşılabilir. Normal dağılımın varlığının anlaşılmasının pratik bir yolu da standart sapma ile ortalamaya arasındaki orandır. Genel bir kural olarak, standart sapma ortalamanın %30'undan küçük ise kabaca dağılımın normal olduğu söylenebilir. Normal dağılımın olup olmaması uygulanacak istatistik yöntemin belirlenmesi için önem taşır.

Verilerin özetlenmesi: Verilerin özetlenmesi farklı türde değişkenler için farklı yöntemlerle yapılır. Nominal ve ordinal değişkenler için oran kullanılır. Bazı ordinal değişkenlerin özetlenmesi için ortanca da kullanılabilir. Ortanca, normal dağılmayan sayısal verilerin merkezi eğilimini belirlemek için de kullanılabilir. Normal dağılan sayısal veriler için ortalama değeri rapor edilmelidir. Verilerin yaygınlığının belirlenmesi için sayısal veriler için kullanılan diğer bir ölçüt de standart sapmadır. Ordinal değişkenler için değer aralığı (minimum ve maksimum değerler) ve "interquartile range" (25 ve 75inci persenteli arasındaki fark) verilerin yaygınlığını değerlendirmek için kullanılabilir.

Veri gruplarının bağımlılığı: Birden çok veri grubundaki veriler farklı deneklerden elde edilmiş verilerse, veri grupları bağımsız; birden çok veri grubundaki veriler aynı deneklerden elde edilmiş verilerse, veri grupları bağımlıdır.

'Ne amaçlanmaktadır?'

(farkların karşılaştırılması mı, yoksa veriler arasında ilişki ya da bir grup verilerden diğer grup verilerin kestirilmesi mi)' Bu soruya cevap vermek için uygun istatistik analiz yönteminin seçilmesi konusunu incelemek gerekir.

Uygun İstatistik Analiz Yönteminin Seçilmesi

Farkların karşılaştırılması: Veriler kategorik olduğunda karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri kullanılır. Veriler ordinal ise veya sayısal olduğu halde normal dağılmıyorsa non-parametrik testler kullanılır. Sadece normal dağılan sayısal değişkenler için parametrik testler uygulanır.

Tablo 1'de farklı gruplara ait sonuçların karşılaştırılmasında farklı durumlar için seçilecek uygun istatistik yöntemler gösterilmiştir.

Veriler arasında ilişki veya bir grup veriden başka bir grup verinin kestirilmesi: Veriler arasındaki ilişkinin gösterilmesi için korelasyon testleri, bir grup veriden başka bir grup verinin kestirilmesi için ise regresyon testleri kullanılır.

Sonuçların Yorumlanması

İstatistik analiz bazı yönleri yukarıda açıklanan iyi tanımlanmış kurallar çerçevesinde yapılan standart, evrensel ve bilimsel temellere dayalı bir değerlendirmedir. Buna karşılık hiçbir zaman unutulmaması gereken nokta "klinik anlamlılık" diye adlandırabileceğimiz elde edilen sonuçların gerçek yaşama, pratik uygulamalara uyarlanabilirliğinin bu istatistik biliminin uygulamaları ile birleştirilmesi ve bağdaştırılmasıdır.

Bu da klinisyen ile istatistikçi arasında kurulacak iletişimin başarısı ile sağlanabilir. İstatistik ve araştırma metodolojisi konusunda bilgi sahibi klinisyenler ve klinik uygulamalar konusunda bilgi sahibi istatistik ve epidemiyoloji uzmanları bu anahtar rolü üstlenmelidir.

İstatistiksel değerlendirmelerin doğru ve güvenilir sonuç vermesi için her aşamada istatistik uzmanlarına danışılması ve analiz sonuçlarının bir uzman kişi tarafından gözden geçirilmesi, yorumlama ve yayınlama aşamalarındaki başarıyı önemli ölçüde arttıracaktır. ■

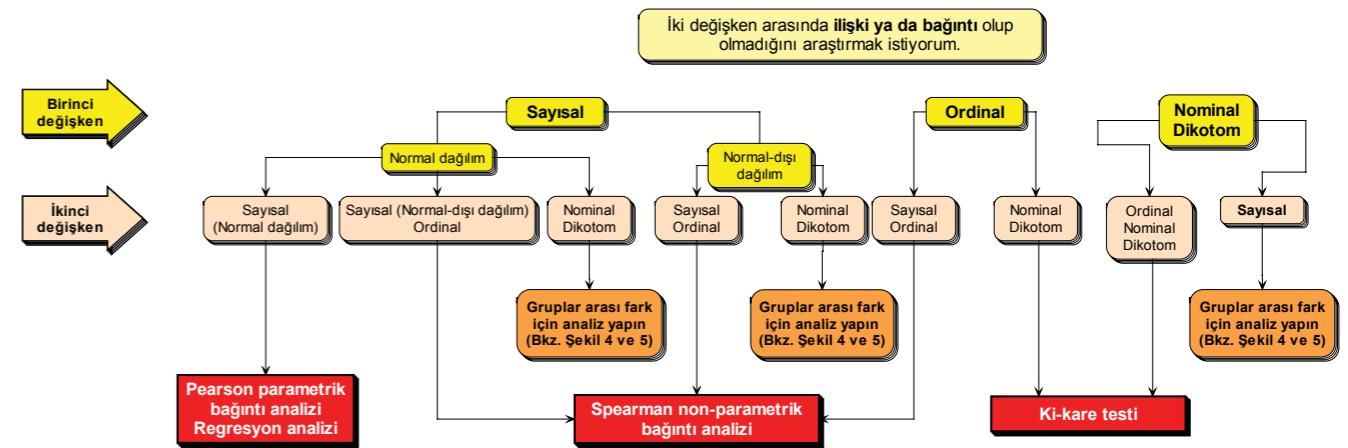


Ziplenmiş Medikal İstatistik

Doç. Dr. Oktay ÖZDEMİR
Omega CRO

Uygun analiz yöntemini seçebilmek için yanıtlandırılması gereken bazı önemli sorular vardır. Bu sorular şöyle özetlenebilir:

- Analizi yapılacak çalışmada kaç grup hasta var?
 - Bir grup
 - İki grup
 - İkiden çok
- İkiden çok grup varsa grupları belirleyen ya da birbirinden ayıran özelliğin (yani grup değişkeninin) ölçüm skalası nasıl?
 - Nominal (Örnek: Antiasit grubu - Proton pompa inhibitörü grubu - Kontrol grubu)
 - Ordinal (Örnek: Plasebo grubu - 5 mg ilaç grubu - 10 mg ilaç grubu - 20 mg ilaç grubu)
- Ölçülen değişkenin (bağımlı değişkenin) ölçüm skalası nasıl?
 - Dikotom (Örnek: Tedaviye yanıt var - Tedaviye yanıt yok)
 - Nominal (Örnek: Spinal lezyon nedeni travma - infeksiyon - konjenital - diğer)
 - Ordinal (Örnek: Tam iyileşme var - Kısmi iyileşme var - İyileşme yok)
 - Sayısal (Örnek: Hb, bilirubin, sedimentasyon, beyaz küre sayısı vb.)
- Bağımlı değişken kaç kez ölçüldü?
- Bağımlı değişken sayıysa, dağılımı normal mi, değil mi?
- İlgilendiğiniz konu gruplar ya da ölçümler arasındaki fark mı, yoksa birden fazla değişken arasında ilişki olup olmadığı ile mi ilgileniyorsunuz?



Şekil 1. İki değişken arasındaki ilişki ya da bağıntıyı incelemek için uygun analiz teknikleri.

Bir Grupta Bir Kez Ölçüm Yapılmışsa

Bu durumda tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, ortanca, oran, standart sapma gibi) verebilirsiniz. Bunun dışında birden çok değişken arasında ilişki olup olmadığı incelenebilir. Örneğin "Albümin düzeyi ile osteokalsin düzeyi arasında ilişki var mıdır?" ya da "Cinsiyetle skolyozun etyolojisi arasında ilişki var mıdır?" sorularının yanıtlarını arayabilirsiniz (Şekil 1).

Bir Grupta İki Kez Ölçüm Yapılmışsa

Bu türdeki çalışmalarda önce-sonra türünde ya da kendi-kendine kontrollü çalışmalar adı verilir. Asıl ilgilenilen konu genellikle önceki ve sonraki ölçümler arasında fark olup olmadığıdır. Ayrıca iki farklı tanısal yöntemin performansları arasındaki uyumun test edildiği çalışmalar da bu gruba girebilir. Bu türdeki çalışmalarda ise asıl ilgilenilen konu, iki yöntem arasında uyum olup olmadığıdır. Bu grup çalışmaların analizinde de ölçülen değişkenin ölçüm skalası ve sayısal değişkenlerin dağılımı önemlidir (Şekil 2).

Bir Grupta İki Kez Çok Kez Ölçüm Yapılmışsa

Bu türdeki çalışmalar da önce-sonra çalışmalarıdır. Bir önceki paragraftan farklı olarak iki kez değil, ikiden çok kez ölçüm yapılmıştır. Asıl ilgilenilen konu genellikle önceki ve sonraki ölçümler arasında fark olup olmadığıdır. Tanısal yöntemlerin performans-

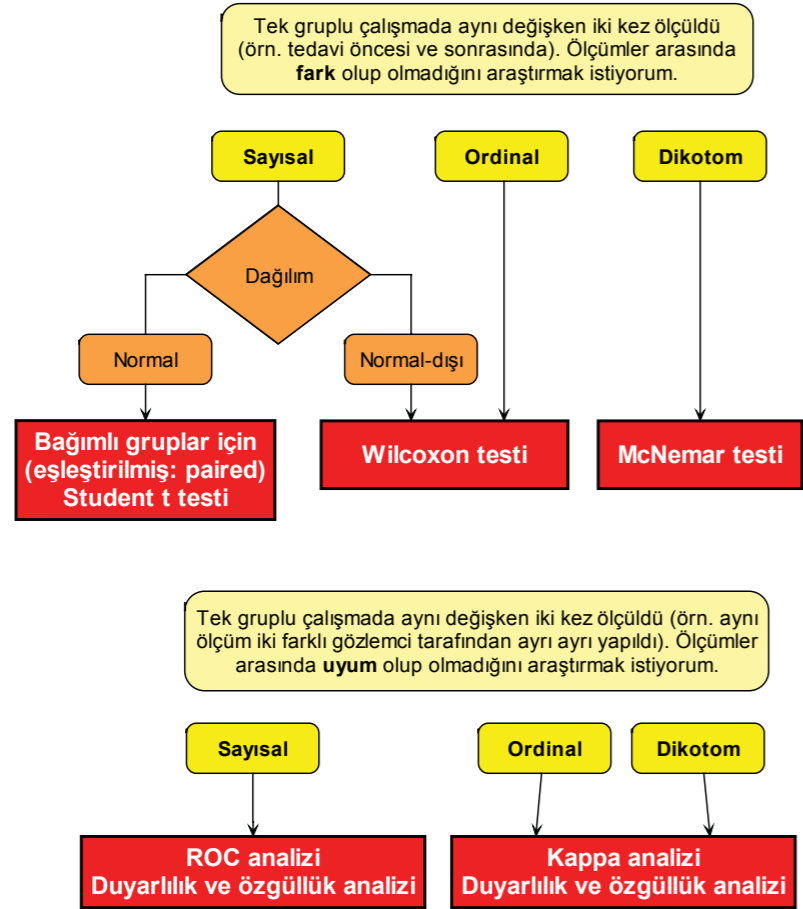
ları arasındaki uyumun test edildiği çalışmalarda genellikle aynı çalışmada ikiden çok yöntem değerlendirilmediği için bu grup çalışmalarda asıl ilgilenilen konu genellikle değişken zamanlarda yapılan ölçümler arasında fark olup olmadığıdır. Bu grup çalışmalara uygun analiz teknikleri Şekil 3'te gösterilmiştir.

İki ya da Daha Çok Grupta Bir Kez Ölçüm Yapılmışsa

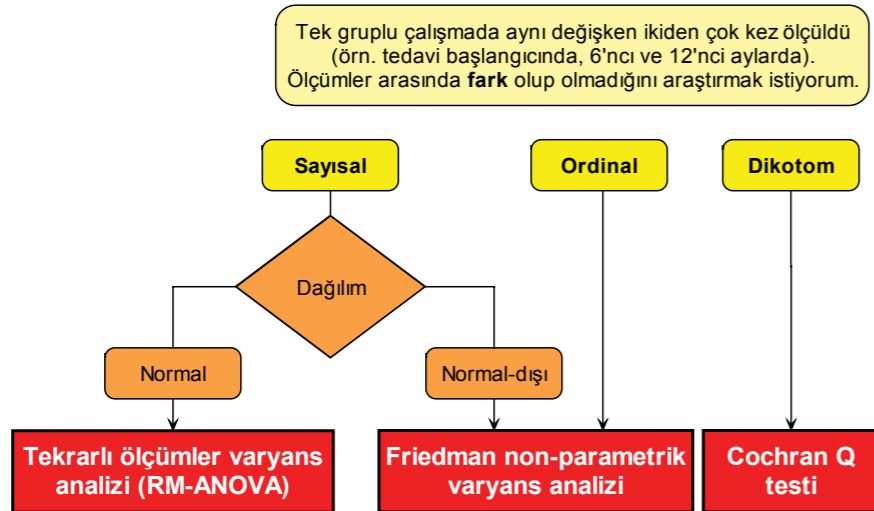
Bu türdeki çalışmalarda asıl ilgilenilen konu gruplar arasında fark olup olmadığıdır. Bu grup çalışmalara uygun analiz teknikleri Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

İki ya da Daha Çok Grupta Birden Çok Kez Ölçüm Yapılmışsa

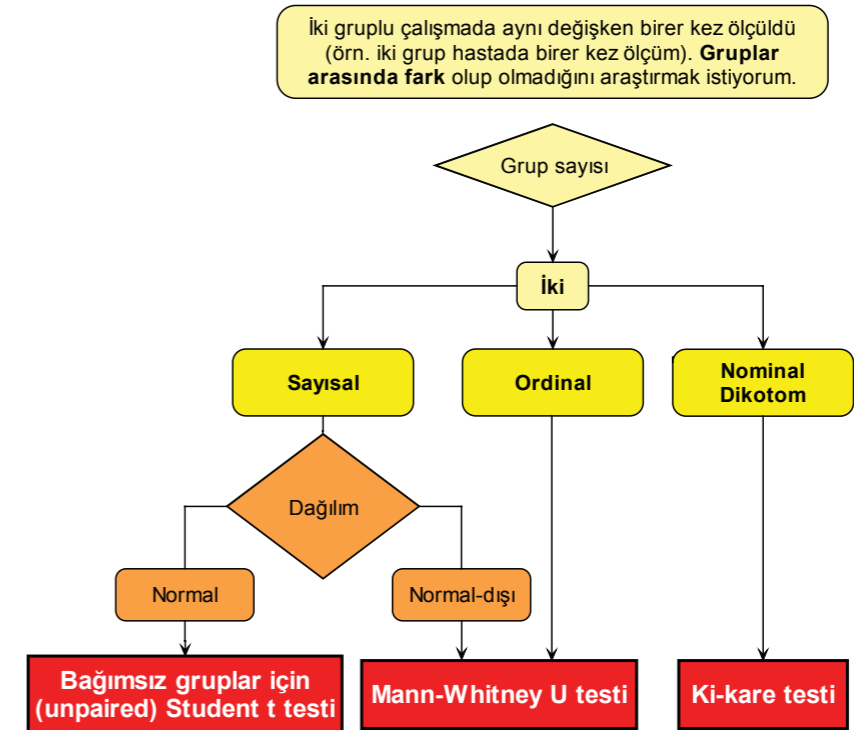
Bu türdeki çalışmalarda hem birbirinden bağımsız gruplarda, hem de birden çok kez ölçüm yapılmıştır. Ölçülen değişken dağılımı normal olan bir sayısal değişkense, tekrarlı ölçümler varyans analizi uygulanabilir. Aksi takdirde hem gruplar arasındaki farkı, hem de farklı zamanlardaki ölçümler arasındaki farkı incelemek çok iyi planlanmış çalışmalar dışında tek bir analizle pek mümkün değildir. Ya zamanlar arasındaki fark her grup için ayrı ayrı uygun testlerle (Şekil 2 ve 3) incelemek, ya da gruplar arasındaki farkı her zaman kesiti için ayrı ayrı uygun testlerle (Şekil 4 ve 5) incelemek gerekebilir.



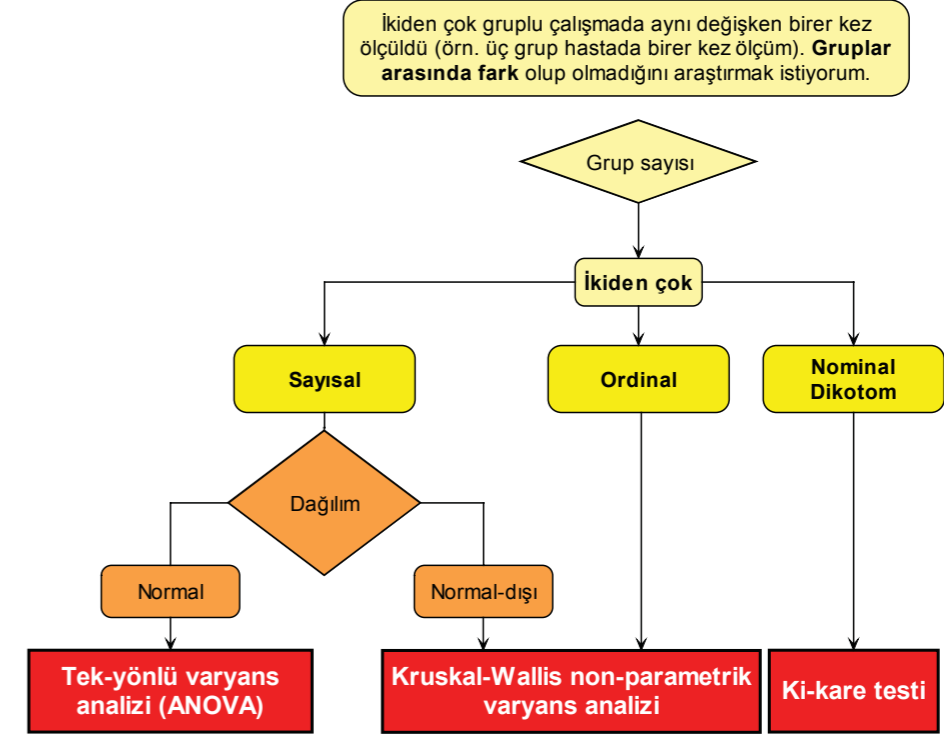
Şekil 2. Tek grupta iki ölçüm yapılan durumlarda ölçümler arasındaki farkı ya da uyumu incelemek için uygun analiz teknikleri.



Şekil 3. Tek grupta ikiden çok ölçüm yapılan durumlarda ölçümler arasındaki farkı incelemek için uygun analiz teknikleri.



Şekil 4. İki grupta birer kez ölçüm yapılan durumlarda ölçümler arasındaki farkı incelemek için uygun analiz teknikleri.



Şekil 5. İkiden çok grupta birer kez ölçüm yapılan durumlarda ölçümler arasındaki farkı incelemek için uygun analiz teknikleri.

Endüstriden Bakış

İlaç Endüstrisinde İlaç Güvenliliği İzlemi ve Uygulama Örnekleri

Ecz. Neslihan Gülenoğlu

Pfizer İlaçları Ltd.Şti

Ürün Güvenliliği Sorumlusu

İlaç geliştirme sürecinin önemli bir bölümünü oluşturan Klinik Araştırmalar, yeni ilaçların hem güvenliliği hem de etkinliğinin ortaya konması açısından büyük değer taşımaktadır. İlaç güvenliliği takibi klinik araştırma sürecinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Yalnızca geliştirilmekte olan değil, aynı zamanda ruhsat otoritelerince onaylı ve klinik kullanımda olan tüm ilaçlarımız için güvenlik bilgilerinin izlenmesi ilaç endüstrisinin en öncelikli sorumluluğudur. İlaçları onaylayan otoritelere, reçeteleyen hekimlere ve kullanan hastalara ilaçların güvenlik profilleri ile ilgili en doğru ve en güncel bilginin sağlanabilmesi için, ilaçların güvenlik profillerinin son derece iyi bilinmesi ve takip edilmesi gerekmektedir.

Bir ilacın güvenlik profili, tıbbın hizmetine sunulduğunda giderek artan sayıda hasta tarafından kullanıldıkça daha kapsamlı olarak bilinir hale gelir. Güvenlik bilgilerini toplamak, analiz etmek, değerlendirmek ve dünyanın dört bir yanındaki ruhsatlandırma makamlarına/sağlık otoritelerine ve ilaçları reçeteleyen doktorlara bildirmek, ilaç firmalarının etik ve yasal sorumluluğudur. Bu sorumluluğu yerine getirmekte en önemli adımlardan biri hem ilgili yönetmeliklere, hem de şirket prosedürlerine en iyi şekilde uyum sağlanmasıdır.

Pek çok ilaç firması bu sorumluluğun yerine getirilmesi için çok sayıda Standart Çalışma Yöntemi (SCY) geliştirmiştir. Çok uluslu şirketlerde, ilaç güvenliliği ofisleri arasında uyum ve standardizasyonun sağlanması açısından tüm ülkelerde aynı prosedürler kullanılmaktadır.

Bir örnek olarak şirketimizin İlaç Güvenliliği Takibi ile ilgili organizasyonel yapısından kısaca bahsedecek olursak; global farmakovijilans aktiviteleri için görev yapan bir "İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi" bölümü (Farmakovijilans Merkezi) bulunmaktadır ve bu bölümün sorumlulukları ilaç geliştirme sürecinden başlayıp onay sonrası dönemde de devam etmektedir. Global sorumluluklar merkezi olarak "İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi" bölümü tarafından yürütülürken, yerel prosedürler ve yönetmeliklere uyum açısından gereken görevler her bir ülkedeki yerel organizasyonun yapısında bulunan İlaç Güvenliliği Ofisleri'nin sorumluluğundadır.

Tüm ülkeler tarafından kullanılan standart bir Advers Olay Bildirim Formu sayesinde, Farmakovi-

jilans Merkezi'nde toplanan advers olaylar önce bir kalite güvence aşamasından geçmekte, daha sonra ilgili medikal sorumlular tarafından değerlendirilip tek bir veritabanında toplanmaktadır.

Dünyanın çeşitli ülkelerinden toplanan ciddi advers olaylarla ilgili olarak ruhsatlandırma makamlarına sunulmak üzere hızlandırılmış bildirim raporları, CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) formatında hazırlanarak tüm ülkelere günlük listeler halinde gönderilmektedir. Böylece, yerel yönetmeliklere uyum sağlanarak ilgili ülke İlaç Güvenliliği Ofisleri'nce sağlık otoritelerine hızlandırılmış bildirimler yapılmaktadır.

Ayrıca, Farmakovijilans Merkezi veritabanında toplanan bilgiler, Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporları'nın hazırlanmasında da kullanılmaktadır. Periyodik Güvenlilik Güncelleme Raporu, belirli bir moleküle ilgili belirli bir dönemi kapsayan, söz konusu ilaçla ilgili güvenlik bilgilerini derleyen, değerlendiren ve analizleri içeren ve ayrıca bu ilaçla ilgili yarar/risk değerlendirmesine de yer veren çok geniş kapsamlı bir dokümandır. Ülkemizde olduğu gibi Avrupa Birliği, Amerika ve dünyanın birçok ülkesinde sağlık otoritelerine belirli dönemlerde sunulması gereken bir rapordur.

Tüm dünyadaki İlaç Güvenliliği Ofisleri'nde advers olay bildirimlerinin hem yerel yönetmeliklere hem de şirket SCY'lerinde belirtilen zamanlamalara uygun olarak yapıldığını denetlemek için bazı sistemler geliştirmiştir; bu amaçla aylık karneler kullanılmaktadır. Örneğin, bir ülkedeki İlaç Güvenliliği Ofisi tarafından bir ay süresince sunulan advers etki raporlarının sayısı, her bir vaka için bildirim sürelerine uyulup uyulmadığı, ülkeye özel bir karnede belirtilmekte ve bu karnede bir not bulunmaktadır. Eğer tüm bildirimler zamanında yapıldıysa not %100 olmaktadır; eğer gecikmiş bir bildirim varsa gecikme nedeni ilgili ülke tarafından mutlaka belirtilip kaydedilir. Bu konuda ülkelerden beklenen karne notunun, yani uyumun %100 olmasıdır. Aylık karnelerde ülke advers olay bildirim notunun %90'ın altına düşmesi halinde bu durumu düzeltmek için mutlaka bir aksiyon planının oluşturulması beklenir.

Advers Olay bildirimlerinin toplanması, Sağlık Otoriteleri ve şirket Farmakovijilans Merkezi'ne zamanında sunulması kadar, toplanan advers olay-

ların takibi ve takip raporları da çok önemlidir. Bildirimler ne kadar çok bilgi içerirse, yapılacak olan değerlendirmenin kalitesi o kadar iyi olacaktır. Eklenen yeni uygulamalarla birlikte, bildirilen advers olayların takip bilgileri için çeşitli zamanlamalar tanımlanmış olup, ülkelerde İlaç Güvenliği Ofisleri'nin kendilerine bildirilen advers olayları bu sürelerle uyararak takip etmeleri gerekmektedir. Eğer herhangi bir nedenle bildirilen bir advers olayla ilgili daha fazla bilgi alınmıyorsa bu durum mutlaka belgelendirilmeli ve arşivlenmelidir.

İlgili tüm firma çalışanlarının İlaç Güvenliği konusunda eğitimi de önemle takip edilen konulardan biridir. Hem ilgili yönetmelik, hem de şirket prosedürleri gereği, tıbbi tanıtım mümessilleri dahil ilgili tüm çalışanların işe başladıkları tarihten itibaren 2 ay içerisinde "Advers Olay Bildirim Sorumlulukları - İlaç Güvenliği" ile ilgili eğitimi almaları zorunludur. Ayrıca, çalışma saatleri dışında telefonlara cevap veren santral ve güvenlik personelimiz de bu konuda eğitilmektedir. Bu eğitime göre ilgili tüm çalışanların ilaç güvenliği takibinde bir rolü vardır ve ilgili tüm çalışanların ilaçla ilgili bir advers olaydan haberdar olduktan sonra, bildirilen olayın tedavi ya da kullanımla nedensel bir ilişkisi olup olmadığına bakılmaksızın, bu bilgiyi 24 saat içerisinde İlaç Güvenliği Bölümü'ne bildirmesi gerekmektedir. Çalışanlar tarafından imzalanan "Advers Olay Bildirim Sorumluluğu" eğitiminin tamamlandığını belgeleyen imzalanmış dokümanlar düzenli olarak arşivlenmektedir. Farmakovijilans konusunda ülke ofislerinde yapılan iç denetimlerde başlıca incelenen konulardan biri de eğitim belgelerinin tam olmasıdır. Tüm ülkelerde, İlaç Güvenliği Ofisleri'nin farmakovijilans konusunda hem yönetmelikler, hem de şirket prosedürlerine uyumunu gözlemek için belirli dönemlerde iç denetimler gerçekleştirilmektedir.

Farmakovijilans konusundaki rutin uygulamalara ilave olarak, son dönemde özellikle önem kazanmış yeni konulardan biri de Risk Yönetimi'dir (*Risk Management*).

Risk Yönetimi anlam olarak; "Bir ilacın klinik kullanımda olduğu tüm süre boyunca hastalar açısından kabul edilebilir bir yarar/risk dengesine sahip olması ve bunu idame ettirmesi için bu ilaca ait riskleri kapsamlı ve proaktif olarak tanımlamak, değerlendirmek, karakterize etmek ve riski azaltmak için yapılan bilimsel çalışmalardır. Bu risk gerçek ya da hipotetik olabilir".

Görüldüğü üzere bir ilaca ait farmakovijilans çalışmaları, aslında o ilacın çok erken geliştirme döneminde başlamakta ve onay sonrasında klinik kullanımda olduğu dönem de dahil olmak üzere

ilacın tüm yaşam döngüsü boyunca devam etmektedir.

Risk Yönetim Planı'nın başlıca bileşenleri şöyle sıralanmaktadır:

Farmakovijilans spesifikasyonları (risklerin, potansiyel risklerin tanımlanması):

Örneğin bir ilacın potansiyel ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimleri, klinik araştırmalara dahil edilmeyen veya kullanımı hakkında sınırlı bilgi bulunan hasta popülasyonları).

Farmakovijilans planı (aksiyon planı):

Farmakovijilans spesifikasyonlarında tanımlanan güvenlik konuları ile ilgili alınması planlanan aksiyonlar, bilimsel çalışmalar.

Risk minimizasyonu:

Riski azaltmak için planlanan/önerilen aktiviteler, çalışmalar.

Avrupa Birliği'nin yeni yönetmeliklerine göre Risk Yönetim Planı artık ruhsat başvuru dosyasının bir parçası olmuştur ve ülkemizde de yeni Avrupa Birliği formatında (CTD; *Common Technical Document* – Ortak Teknik Doküman) yapılan ruhsat başvurularında Risk Yönetim Planları yer almaktadır.

Farmakovijilans konusunda yapılan çalışmalar günden güne gelişmekte, ilaç güvenliğinin daha etkin bir şekilde izlenmesi için prosedürler revize edilerek yeni uygulamalar gündeme getirilmektedir. Tüm bu uygulamaların güncellenmesi, geliştirilmesi ve hayata geçirilmesinde sağlık otoriteleri, akademi ve ilaç endüstrisi, ortak bir platformda iş birliği içerisinde çalışmaktadır; çünkü farmakovijilans konusundaki etik ve yasal sorumlulukları yerine getirme görevini sağlık otoriteleri, akademisyenler, sağlık mesleği mensupları ve ilaç endüstrisi olarak hepimiz paylaşmaktayız. ■

Nostalji köşesi

Her gün, günde iki defa...



Ferid Diş Macunu



Ağız Hifzısıhhası.

Ferid Diş Macunu kullananlar ağızlarında duydukları ferahlıkla incileşen dişlerinde daima sıhhat tebessümleri hisseder.

İçi doldurulmamış bu Ferid Diş Macunu tüpleri, günümüze kadar ulaşabilen üzeri Eski Türkçe yazılı nadir diş macunu ambalajı örneklerindedir.

Mert Sandalcı'nın hazırladığı "Belgelerle Türk Eczacılığı" adlı seriden alıntı yapmamıza imkan tanıdığı için Dr. Nejat F. Eczacıbaşı Vakfı'na teşekkürlerimizi sunuyoruz.