

İlaç Yan Etkilerinin Değerlendirilmesinde Epidemiyolojinin Rolü

Doç.Dr.Nazmi Bilir

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Epidemiyoloji, sağlık olaylarını inceleme bilimidir. İnsan sağlığı ile ilgili başlıca olaylar hastalık ve ölümlerdir. Kronolojik olarak ilk kez 1600'lü yılların ortalarında ölümler incelenmiş, sonraları hastalık olguları da epidemiyolojik yöntemlerle değerlendirilmeye başlanmıştır.

1. GİRİŞ

Tedavi, korunma ve tanı amacı ile kullanılan kimyasal maddelere ilaç denilmekte ve bu amaçlarla kullanılan dozlarda meydana gelen beklenmedik zararlı etkiye de ilaç yan etkisi denmektedir (1). Bu tanımda "tedavi, korunma ve tanı amacı ile kullanılan dozlarda" ifadesi ilaç yan etkisinin, yüksek doza bağlı istenmeyen etkilerden ayrımını sağlamaktadır. Replasman amacı ile kullanılan hormonlar dışında her ilaca bağlı yan etki meydana gelebilir. İlaç yan etkileri de alerjik (önceden tahmin edilemeyen, aşırı duyarlılığa bağlı) ve non-alerjik (önceden tahmin edilebilen, ilacın farmakolojik özelliğine bağlı olarak istenen etkiden başka etkiler) olarak iki büyük gruba ayrılmaktadır (1).

Gelişen tedavi ve tanı olanakları her geçen gün yeni ilaçların kullanımına yol açmakta, bu yüzden de ilaç yan etkileri konusu giderek daha çok ilgi çeker duruma gelmektedir. Önceleri daha çok vaka raporları ve kişisel bildirimler şeklinde incelenen ilaç yan etkileri de son yıllarda epidemiyolojik yöntemlerin kullanıldığı daha ayrıntılı bilimsel incelemelerin yapıldığı bir alan olmuştur.

Epidemiyoloji, sağlık olaylarını inceleme bilimidir (2). İnsan sağlığı ile ilgili başlıca olaylar hastalık ve ölümlerdir. Kronolojik olarak ilk kez 1600'lü yılların ortalarında ölümler incelenmiş, sonraları hastalık olguları da epidemiyolojik yöntemlerle değerlendirilmeye başlanmıştır. Deneysel yanı az ve çoğunlukla gösleme dayalı olan epidemiyolojik değerlendirme yöntemleri başlıca iki gruptur (2):

1.1. Tanımlayıcı epidemiyoloji yöntemleri: Bu tür incelemelerde bir sağlık olayının toplum içindeki dağılımı, kişi, yer ve zaman özellikleri yönünden değerlendirilir. Bir başka ifade ile, sağlık olayının kimde, nerede ve ne zaman görüldüğü araştırılır.

2.2. Analitik epidemiyoloji yöntemleri: Bu incelemelerde de değişik gruplarda farklı dağılım özelliği gösteren bir sağlık olayında, farklı dağılımın nedenleri araştırılır. Bu araştırma bir anlamda sağlık olayının nedeninin araştırılmasıdır.

2. İLAÇ YAN ETKİLERİ İNCELENMESİNDE TEMEL EPİDEMİYOLOJİK YÖNTEMLERİN UYGULANMASI .

2.1. Tanımlayıcı Epidemiyolojik Yöntemler:

İlaca bağlı yan etkiler, istenmeyen bazı klinik belirti ve bulgular olabildiği gibi, ilaca bağlı ölüm de olabilir. Tanımlayıcı epidemiyolojide sağlık olayı kişi, yer ve zaman özellikleri yönünden incelenir.

2.1.1. Kişi Özellikleri:

Bir sağlık olayının kişi özelliğini tanımlarken başta yaş ve cinsiyet olmak

İngiltere'de 1979-1983 yılları arasındaki 5 yıllık sürede gözlenen 54565 ilaç yan etkisi olgusunun yaş ve cins dağılımı incelendiğinde, olayın yaşlılarda ve kadınlarda daha sık olduğu dikkatleri çekmiştir.

üzere, bir kişiyi tanıtmada yararlanılabilecek pek çok özellik kullanılabilir. Örneğin, İngiltere'de 1979-1983 yılları arasındaki 5 yıllık sürede gözlenen 54565 ilaç yan etkisi olgusunun yaş ve cins dağılımı incelendiğinde, olayın yaşlılarda ve kadınlarda daha sık olduğu dikkatleri çekmiştir (3) (Tablo 1).

Tablo 1: İngiltere'de 1979-1983 Yılları Arasında Görülen İlaç Yan Etkilerinin Yaş ve Cins Dağılımı.

Cins	YAŞ				Toplam	
	<65		65+		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
Erkek	12932	23.7	4911	9.0	17843	32.7
Kadın	27173	49.8	9549	17.5	36722	67.3
Toplam	40105	73.5	14450	26.5	54565	100.0

Kaynak No:3

Yan etkilerin dörtte biri, nüfusun ancak % 15'lik bir bölümünü oluşturan "yaşlılar" grubunda meydana gelmiştir. İrlanda'da değişik hastalıklar nedeniyle hastanede yatarak tedavi olan 1160 hastanın 118 tanesinde (% 10.2) ilaç yan etkisi görülmüş ve yan etki sıklığı yaşlılarda daha fazla olmuştur (4). (Tablo 2).

Tablo 2: Hastane Olgularında İlaç Yan Etkileri (Kuzey İrlanda, 1969)

İlaç Yan Etkisi	Yaş	Sayı	Yüzde
	10 - 19	2	3.1
	20 - 29	3	3.0
	30 - 39	7	5.7
	40 - 49	12	7.5
	50 - 59	18	8.1
	60 - 69	27	10.7
	70 - 79	38	21.3
	80 - 89	11	18.6
	Bütün Yaşlar	118	10.2

Kaynak No:4

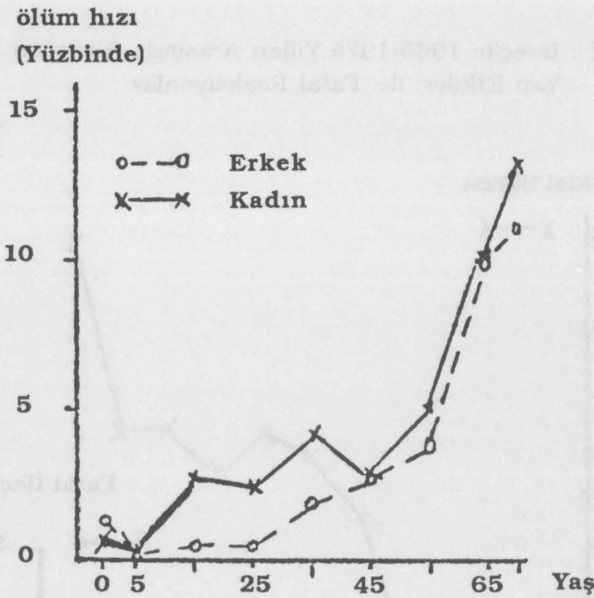
Bazı klinik belirtilerle seyreden ilaç yan etkilerinden başka ölümle sonlanan ilaç yan etkileri de yaşla artmaktadır ve kadınlarda daha sık görülmektedir (5). İsveç'te toplumsal incelemelerde, yaşla ilaç yan etkisi sıklığındaki artış çok belirgin olarak görülmektedir. (Şekil 1).

Kişi özelliği olarak ilaç yan etkileri yaş ve cinsiyet yönünden tanımlanabilirdiği gibi, kişilerin var olan hastalıklarını, kullandıkları ilaç sayısı, sigara ve alkol alışkanlığı, ırk vb. daha pek çok özellik yönünden incelenebilir.

2.1.2. Yer Özellikleri :

İlaç yan etkisi konusuna ilgi artınca, bu konuda uluslararası çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1978 yılında İsveç'te kurulan Uluslararası İlaç Değerlendirme Merkezi (International Drug Monitoring Centre) tarafından 23 ülkeden ilaç yan etkileri konusunda bilgi toplanmak-

Şekil 1: İsveç'te İlaç Yan Etkisine Bağlı Ölümlerin Yaş ve Cinsle İlişkisi



Zaman içinde ilaç yan etkilerinde artış olduğu gözlenmektedir. Ancak bu gerçek artıştan çok konuya ilginin artması sonucudur.

tadır (6). İncelemelerde ilaç yan etkisi sıklığı bakımından ülkeler arası farklılıklar bulunmaktadır (7). Bazı ülkelerde ilaç yan etkisi sıklığına ait değerler Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Bazı Ülkelerde İlaç Yan Etkileri Sıklığı

Ülke	Yıllık İYE Sayısı	İYE/1000 Dr.	İYE/milyon Nüfus
İtalya	359	1.8	6.3
Japonya	822	12.6	6.9
ABD	25932	57.6	147.0
İngiltere	14701	163.3	262.5
İsveç	2785	167.3	334.7
Danimarka	2087	187.2	407.6

Kaynak No: 7

Ülkeler arası farklılıkta ülkelerin ilaç yan etkilerini saptamadaki doğrulukları rol oynayabilmektedir. Bununla birlikte, ilaç yan etkileri ırkla ilgili olarak ülkeler ve bölgeler arası farklılık gösterebilmektedir.

2.1.3. Zaman Özelliği:

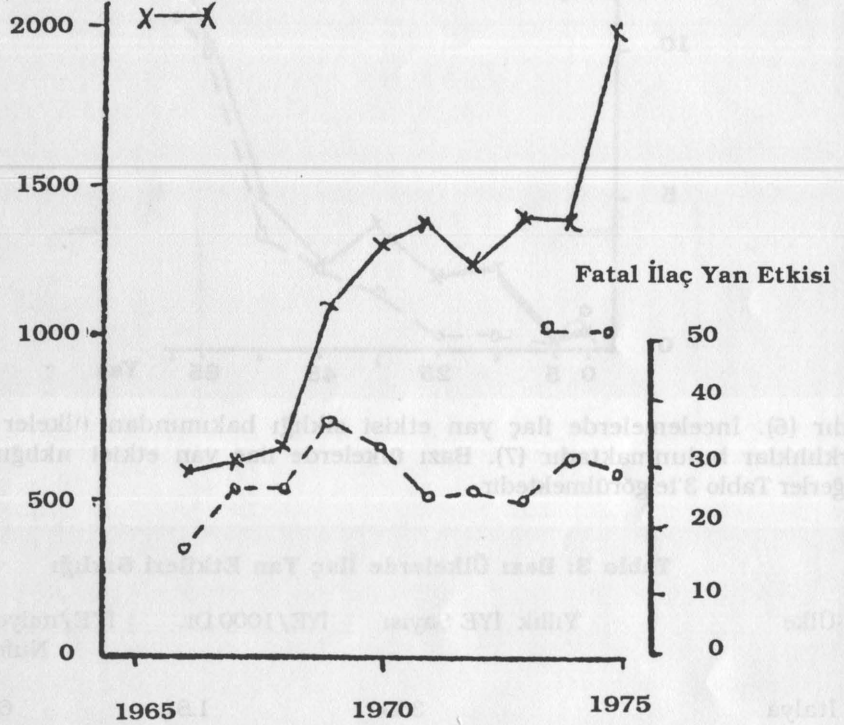
Zaman içinde ilaç yan etkilerinde artış olduğu gözlenmektedir. Ancak bu gerçek artıştan çok konuya ilginin artması sonucudur. Zira İsveç'te 1965-1975 yılları arasında yıllık ilaç yan etkisi sayısının 500 dolayındaki değerlerden 2000 dolayına yükselmiş olmasına karşılık, ölümle sonlanan ilaç yan etkisi sayısında değişme olmamıştır. Bu bulgu, ölümle sonlanan şiddetli ilaç yan etkilerinin eskiden beri dikkat çekmekte ve kayıtlara geçilmekte olduğunu, öte yandan fatal sonlanmayan hafif yan etkilerin eskiden kaydedilmediği, son yıllarda ise

Öte yandan zaman içinde ilaç yan etkisi spektrumu bakımından önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Hem ilaç yan etkisine neden olan ilaçlar yönünden, hem de ilaç yan etkisi olarak hastalarda görülen belirtiler yönünden farklılıklar olmuştur.

konuya beliren ilgi sonucu daha çok bildirilmeye başlandığını düşündürmektedir (5) (Şekil 2).

Şekil 2 : İsveç'te 1965-1975 Yılları Arasında Bildirilen İlaç Yan Etkileri ile Fatal Reaksiyonlar

İlaç Yan Etkisi Sayısı



Öte yandan zaman içinde ilaç yan etkisi spektrumu bakımından önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Hem ilaç yan etkisine neden olan ilaçlar yönünden, hem de ilaç yan etkisi olarak hastalarda görülen belirtiler yönünden farklılıklar olmuştur. Örneğin 1960'lı yıllarda antibiyotik ve sulfonamidlere bağlı yan etkiler bütün ilaç yan etkileri içinde % 9'luk pay alırken 1970'lerin sonlarında bu pay % 30-35 dolayına yükselmiştir. Aynı dönemde oral kontraseptiflerin payı da % 40 tan % 5 dolayına inmiştir.

2.2. Analitik Epidemiyolojik Yöntemler :

Toplumdaki dağılımı belli özellikler yönünden tanımlanan bir sağlık olayında, eğer bazı topluluklar ve gruplar arasında farklılıklar bulunuyorsa, bu farklılığa neden olan faktörler araştırılır. Bu konuda da iki temel yöntem vardır:

2.2.1. Vaka-Kontrol Yöntemi :

Bu yöntemde temel ilke, bir tür sağlık sorunu olan kişileri (vaka grubu) sağlık sorunu olmayan kişilerle (Kontrol grubu) karşılaştırmaktır. Karşılaştırma, iki gruptaki kişilerin geçmiş yaşamlarında, incelenen hastalığın nedeni olabilecek faktöre maruziyetleri yönünden yapılır. Eğer hastalığı olanlar ara-

sında faktöre maruz kalmış olanların sayısı daha çoksa, hastalığın oluşunda bu faktörün rolü olabileceği sonucuna varılır. Konunun tipik örneklerinden birisi, oral kontraseptif kullanımı ile tromboemboli arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

Önceleri yayınlanan vaka raporları ile dikkat çeken konuyu incelemek üzere 1964 yılında bir vaka-kontrol araştırması planlanmıştır. Araştırmanın amacı, tromboembolik hastalığı olan kadınlar arasında oral kontraseptif kullanma sıklığının daha yüksek olup olmadığının ortaya çıkarılmasıdır. Bu amaca uygun olarak tromboembolik hastalığı olan doğurgan çağdaki 175 kadın vaka grubu olarak, hastalığı olmayan aynı yaşta 175 kadın da kontrol grubu olarak araştırma kapsamına alınmış, sonuçta, tromboembolik hastalığı olan kadınlar arasında oral kontraseptif kullanımının daha sık olduğu görülmüş ve bu hastalığın oral kontraseptif kullanımı ile ilişkisi bilimsel olarak ortaya konmuştur (8). (Tablo 4).

Epidemiyolojik araştırmalar her zaman önemli bir farklılık bulmak ve bir faktörün hastalık nedeni olduğunu ortaya koymak amacı ile yapılmaz.

Tablo 4 : Tromboembolik Hastalık ve Oral Kontraseptif Kullanımı Arasındaki İlişki

	VAKA G. (Tromboembolik hastalığı olanlar)	KONTROL G. (Tromboembolik hastalığı olmayanlar).	TOPLAM
Oral Kontraseptif kullananlar	67 (% 38)	23 (% 13)	90
Oral Kontraseptif kullanmayanlar	108 (% 62)	152 (% 87)	260
TOPLAM	175	175	350

Kaynak No: 8

Vaka-kontrol modeli araştırmaların bir örneği de yakın zamanda Dipyron kullanımı ile agranulositoz arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılmıştır (9). Bu çalışmada da agranulositozlu hastalar (vaka grubu) arasında dipyron kullanımı, kontrol gruptakilerden daha fazla bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5 : Agranulositoz ve Dipyron Kullanımı Arasındaki İlişki

	VAKA G. (agranulositos)	KONTROL	TOPLAM
Dipyron Kullanan	51 (% 23)	78 (%6)	129
Dipyron Kullanmayan	170 (% 77)	1347 (% 74)	1517
TOPLAM	221	1425	1646

Kaynak No: 9

Epidemiyolojik araştırmalar her zaman önemli bir farklılık bulmak ve bir faktörün hastalık nedeni olduğunu ortaya koymak amacı ile yapılmaz. Bazan da iki grup arasındaki farkın önemli olmadığını bulmak arzu edilir. Örneğin, suni tatlandırıcı kullanan bazı kimselerde mesane kanseri görülmesi, bu maddenin kanserojen etkisi konusunda kuşku doğurmuştur. Ama yakın zamanda bu konuda yapılmış olan bir vaka-kontrol araştırmasında mesane kanserli hastalarla (vaka grubu), kontrol gruptaki kişilerin suni tatlandırıcı kullanmak

Yapılması zor olmakla birlikte kohort türü araştırmalar, incelenen faktörün hastalık riskini ne kadar arttırdığı konusunda bilgi vermesi bakımından önemlidir.

sıklıkları arasında önemli farklılık bulunmamış olması, bu maddeyi kullanmak durumundaki kimseler için önemli bir sonuç olmuştur (10) (Tablo 6).

Tablo 6: Mesane Kanseri ve Suni Tatlandırıcı Kullanımı Arasındaki İlişki:

	VAKA G. (Mesane Ca)	KONTROL G.	TOPLAM
Suni tatlandırıcı kullanan	91 (% 14)	77 (% 12)	168
Suni tatlandırıcı kullanmayan	541 (% 86)	555 (% 88)	1096
TOPLAM	632	632	1264

Kaynak No: 10

2.2.2. Kohort Yöntemi:

Bu yöntemde bir faktörün bulunduğu gruptaki hastalık sıklığı faktörün bulunmadığı gruptaki hastalık sıklığı ile karşılaştırılmaktadır. Bunun için önce, faktörün bulunduğu ve bulunmadığı gruplar (kohort grupları) belirlenmelidir. Kanada'da yapılan bir incelemede (11) bir hastaneden reçete alan hastalara önceden ilaç allerjisi öyküsü olup olmadığı sorulmuş, sonra bu kişiler ilaç kullanmaya başladıktan itibaren izlenerek meydana gelen ilaç yan etkileri saptanmıştır. Burada önceden ilaç allerjisi olması, incelenen faktör olmaktadır. Bir yıllık izleme sonunda ilaç allerjisi öyküsü olanlarda daha çok ilaç yan etkisi olduğu saptanmıştır. (Tablo 7).

Tablo 7: Önceden İlaç Allerjisi olan ve olmayan Gruplarda İlaç Yan Etkisi Sıklığı

	Önceden İlaç Allerjisi		Toplam
	Var	Yok	
İlaç yan etkisi gözlenen	12 (% 13)	17 (% 14)	29
İlaç yan etkisi gözlenmeyen	82 (% 87)	404 (% 96)	486
TOPLAM	94	421	515

Kaynak No: 11

Bir hastalığın meydana gelişi izlendiği için kohort türü araştırmalarda zamana ve izlemeyi yapacak insan gücüne gereksinim vardır. Bu yüzden kohort türü araştırmaların yapılması daha güçtür. Bazı ülkelerde ilaç yan etkisi konusunda "Satış Sonrası İzleme" (Postmarketing Surveillance) olarak, piyasadaki bütün ilaçların yan etkilerinin değerlendirilmesi şeklinde araştırmalar yapılmaktadır (12).

Yapılması zor olmakla birlikte kohort türü araştırmalar, incelenen faktörün

hastalık riskini ne kadar arttırdığı konusunda bilgi vermesi bakımından önemlidir. Tablo 7'deki örnekte faktörün bulunduğu grupta hastalık riski

$$\frac{12/94}{17/421} = 3.16 \text{ katı fazladır.}$$

Faktörün bulunduğu gruptaki hastalık sıklığının faktörün bulunmadığı gruptaki hastalık sıklığına oranı olarak ifade edilen bu kavram relatif risk (relative risk) ya da risk oranı (risk ratio), hız oranı (rate ratio) olarak adlandırılır. Relatif risk bazan bir gruptaki alt gruplar arasında da hesaplanabilir. Tablo 2'de görüldüğü gibi ilaç yan etkisi 10-19 yaş arasındaki kişilerin % 3.1'inde 70-79 yaşındakilerin ise % 21.3'ünde görülmüştür. Bu durumda 70-79 yaş grubunda olmak, ilaç yan etkisi meydana gelme olasılığı bakımından 10-19 yaş grubuna göre 7 katı fazla risk getirmektedir.

2.3. Kontrol Grubunun Önemi:

Nedensel ilişkinin incelendiği analitik araştırmalarda kontrol grubu kullanılması esastır. Örneğin, agranulositoz ile Dipyron kullanımı incelendiği araştırmada (Tablo 5), agranulositozlu hastaların % 23'ünde Dipyron kullanma öyküsünün olması tanımlayıcı bir ifadeden öteye geçemez ve ilaçla hastalık arasında bir ilişkiye işaret edemez. Ancak kontrol grubundaki kişilerde ilaç kullanım öyküsünün daha düşük sıklıkta olması halinde nedensel ilişkiden söz edilebilir. Aradaki farkın önemli olup olmadığını değerlendirmek üzere bir takım istatistik testlerin uygulanması gereklidir. Özellikle vaka-kontrol türü araştırmalarda araştırmanın planlama aşamasında kontrol grubunun seçimine özen gösterilmesi gereklidir. Bu seçimde gereken dikkat gösterilmediği takdirde, araştırma sonucunun doğruluğunu etkileyecek taraf tutma (bias) söz konusudur. Yukarıdaki örnekte kontrol grubunda agranulositoz ile ilişkili olabilecek bir başka hastalığı olan kişiler olsa, bu durum araştırma sonucunun güvenilirliğini etkiler. Bu yüzden, kontrol grubuna seçilecek kişilerin araştırılan özellik dışında kalan bütün özellikler yönünden vaka grubundakilerle benzer olması, ayrıca incelenen hastalıkla ilgili başka bir sağlık sorununun da olmaması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. *Geriatric Pharmacology and Therapeutics* Ed.J.C.Brocklehurst. Blackwell Sci.Pub. 1984.
2. *Epidemiology Principles and Methods*,B.Mc.Mahon,T.F.Pugh Little,Brown and Comp.Boston,1970
3. Weber, J.C.P.,Griffin, J.P.,Prescriptions, Adverse Reactions and the Elderly, *Lancet* (1986) 1:1220-1230.
4. Hurwitz,N.,Predisposing Factors in Adverse Reactions to Drugs,*Brit.Med.J.* (1969) 1:536-539
5. Böttiger,L.E.,Furhoff,A.K.,Holmberg,L.,Fatal Reactions to Drugs,*Acta Med.Scand.*(1979) 205:451-456.
6. Böttiger,L.E., Adverse Drug Reactions, *Acta Med.Scand.* (1979) 205:449-450.
7. Griffin,J.P.,Survey of the Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting Schemes in Fifteen Countries,*Br.J.Clin.Pharm.*(1986) 22:83-100 (s)
8. *Epidemiology, An Introductory Text*, J.S.Mausner, A.K.Bahn, W.B.Saunders Comp.,1974.
9.Risk of Agranulocytosis and Aplastic Anemia, *J.A.M.A.* (1986) 256:1749-1757.
10. *Foundations of Epidemiology*, A.M. Lilienfeld, Oxford Univ.Press,Newyork,1976.
11. Hutchinson, T.A.,Flegel, K.M.,Kramer M,S,et al., Frequency, Severity and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Adult Out-Patients: A PHrospective Study.,*J.Chron.Dis.*(1986) 39:533-542.
12. Lortie,F.M.Post Marketing Surveillance of Adverse Drug Reactions.*Canad.Med.Assoc.Jour.*(1986)135:27-32