

## Ecz.Ethem ATAK



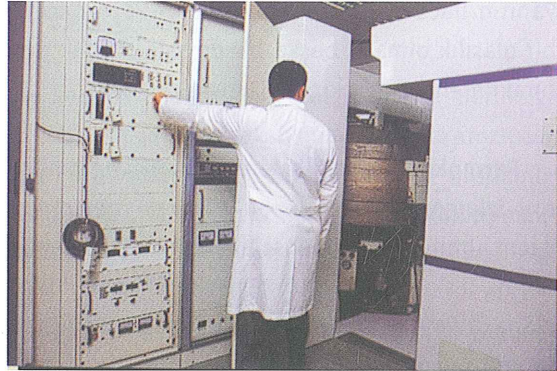
1954 Konya doğumlu. 1973 yılında başladığı A.İ.T.İ.A Eczacılık Yüksek Okulu'nu 1979 yılında tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Radyofarmasi Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans yaptı. Ankara Sağlık Müdürlüğü'nde başladığı iş hayatına kısa bir süre özel sektörde çalıştıktan sonra Refik Saydam Hıfzıssıba Merkez Başkanlığı İlaç ve Kozmetikler Araştırma Müdürlüğü'nde devam devam etti. Halen Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nda çalışmaktadır.

A. Yekta Özer: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı

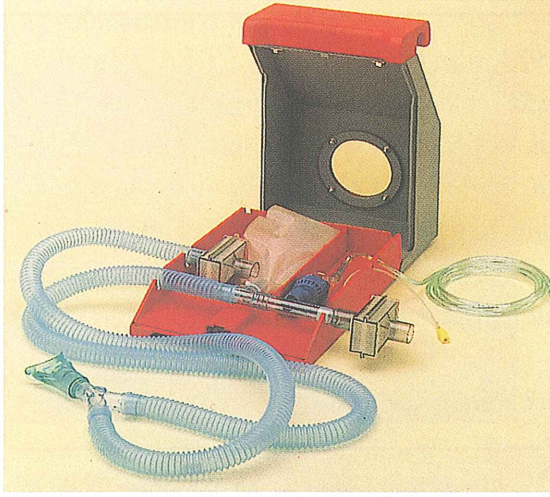
## RADYOFARMASÖTİKLERDE GÖRÜLEN TERS İLAÇ REAKSİYONLARI ve BİLDİRİMLERİ

**Radyofarmasötikler**, Özel bir grup ilaç olup hastaya uygulanmadan önce elde edilmeleri ve radyonüklidin kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak çoğu radyofarmasötiğin kullanımdan hemen önce hazırlanması gerekir. Kullanıma hazır, yarı-hazır ürünlerden elde edilenler, kullanım öncesi direkt olarak hazırlananlar ve hastadan alınan örneklerle dayananlar olmak üzere; dört grup radyofarmasötik, hasta tanı ve tedavisinde kullanılır. Radyofarmasötik Yönetmeliği'nde ise, kullanıma hazır olduğunda, yapısında radyonüklid içeren ve insanlarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ürünlerdir, şeklinde tarif edilmiştir.

İlaçların istenmeyen etkileri için kullanılan alışılmış deyim **Yan Etkidir**. Yan etki, genellikle ilacın olağan dozlarında ortaya çıkan, kaçınılması mümkün olmayan, çeşitli farmakolojik etkilerden kullanım amacı ile ilişkisi olmayan bütün diğer etkiler olarak tanımlanır. İlaçların bu tanım kapsamına girmeyen ve normal dozlarda meydana gelen, fakat bilinen farmakolojik etki profiline beklenmeyen ve istenmeyen başka etki-



leri de vardır. Ayrıca, toksik aşırı dozda ortaya çıkan toksik etkileri de bulunmaktadır. Bu nedenle yan tesir veya yan etki deyimi; ilaca bağlı bütün istenmeyen etkileri kapsamadığından ve bilimsel kesinliği yetersiz kaldığından bu deyim yerine **Ters İlaç Reaksiyonları (Adverse Drug Reactions, Altered Drug Reactions)** ve **Ters Olay** deyimlerinin kullanılması özellikle ilaçlarla ilgili düzenlemelerde (İKU= İyi Klinik Uygulamaları ve benzerleri gibi) tercih edilir. Ters ilaç reaksiyonları, ilacın kullanılma amaçları olan tedavi, profilaksi, tanı veya fizyolojik fonksiyonları değiştirme için normal dozlarda verilmesi durumunda



insanda ortaya çıkan istenmeyen, beklenmeyen, çoğu zaman zararlı olan ilaç yanıtlarıdır. Aşırı dozda, ister kaza, isterse kasıtlı olsun ortaya çıkan istenmeyen zararlı yanıtlar, ters ilaç reaksiyonu sayılmazlar. Ters ilaç reaksiyonu tanımı için yanıtın ilaca bağlı olmasının kesin veya geçerli bir olasılık olması, başka bir deyişle olasılık dışı bırakılmaması gerekir.

**Farmokovijilans**, ilaçların istenmeyen etkilerini izleme, önleme ve bu etkilerin gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığını, ilişki varsa bunun derecesini (kesin, olası, olanaklı veya olasılıksız gibi) araştırma ile uğraşan bir çalışma alanı veya disiplindir.

### Ters İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Ters ilaç reaksiyonları; A ve B tipi reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılır. A tipi ters ilaç reaksiyonları, ilacın normal dozlarda verilmesi ile ortaya çıkan, fakat istenmeyen farmakolojik etkilerine ya da istenen farmakolojik etkisinin aşırı derecede olmasına (vazokonstriktör bir burun preparatının hipertansiyon ya da bir antikoagülan ilacın kanama yapması gibi) bağlı nitel bakımdan olağan sayılan yanıtlardır. İlacın bağımlılık yapması, suiistimale yol açması veya bağımlıdan ilacın kesilmesi sonucu yoksunluk sendromu oluşması

da A tipi reaksiyon kapsamına sokulur. B tipi reaksiyonlar, ilacın bilinen farmakolojik etki profilinden veya toksikoloji profilinden, başka bir deyişle o ilaca ait bildirilmiş kısa ürün bilgisinden (Ürün karakteristikleri özetinden) beklenmeyen reaksiyonlardır.

A tipi reaksiyonlar öngörülebilir niteliktedir, doza bağımlıdır; doz arttıkça daha çok hastada ortaya çıkarlar. Doz azaltıldığı zaman genellikle geçerler veya yeniden oluşmazlar. Bu tip reaksiyonlardan kaçınılması mümkündür. B tipi reaksiyonlar ise öngörülemeyen, doza bağımlı olmayan, bazen çok ufak etkisiz dozda bile ortaya çıkabilen, olağan dışı ve çok ciddi olma olasılığında (potansiyelinde) reaksiyonlardır, ilaca maruz kalan hastaların genellikle çok az bir kısmında meydana gelirler. B tipi reaksiyonlar, İKU kılavuzunda "beklenmeyen ters ilaç reaksiyonu" diye adlandırılır ve aşağıdaki şekilde tanımlanır: "Doğası (niteliği) ve şiddeti (niceliği), ilaçla ilgili geçerli bilgilere (onaylanmış ilaç ürünleri için prospektüse ve ürün karakteristikleri özetine ve onaylanmamış araştırma ürünleri için araştırıcı broşürüne) uymayan bir ters reaksiyondur". İKU kılavuzunda yer alan, "ciddi ters olay veya "ciddi ters ilaç reaksiyonu" tanımları ise aşağıdaki gibidir:

"Herhangi bir dozda meydana gelen:

- \* Ölüme neden olan veya
- \* Yaşamı tehdit eden veya
- \* Hastaneye yatırmayı gerektiren ya da hastanın hastanede kalış süresini uzatan veya
- \* Kalıcı ya da belirgin yeti yitimi/sakatlık yapan veya
- \* Konjenital anomali/doğuştan sakatlık şeklinde olan herhangi bir ters tıbbi olay"dır.

Yukarıda kısaca değinildiği gibi FDA terminolojisinde ve bazı Amerikan kaynaklı literatürlerde yukarıdaki deyimler benzer tanımlarla, "ters deneyim", "beklenmeyen ters deneyim" ve "ciddi ters deneyim" diye adlandırılır. Görüldüğü üzere, ters ilaç reaksiyonu ile kullanımı arasındaki nedensel ilişki her zaman kesin olmadığından FDA deneyim sözcüğünü, reaksiyon sözcüğüne tercih etmektedir.

### Ters İlaç Reaksiyonlarının ve Ters Olayların İlaç Alımı ile Nedensel İlişkisi

Ters ilaç reaksiyonlarının çoğu, doğal hastalıkları veya hastalıkların bazı belirtilerini taklit ettiğinden tedavi altındaki hastada görülen patolojik olayın veya şikayetin ilaca mı yoksa, tedavi edilen hastalığın gelişmesine ya da araya giren başka bir hastalığa mı bağlı olduğunun ayırt edilmesi önem kazanır. Bu ayırımda hekimin klinik birikimi ve bilgisi önemli rol oynar. Bir patolojik olayın ilaca bağlı ters reaksiyon olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki kriterler önemlidir:

(i) İlaça maruz kalma ile reaksiyon arasındaki zaman ilişkisi, (ii) Reaksiyonun tipi ve doğası, (iii) Diğer nedenlerin dışlanması, (iv) Özgül tanı testleri, (v) Atağı kaldırma ve atak tekrarı.

**Radyofarmasöklere** bir hastaya uygulanmasıyla hasta kaçınılmaz olarak bir miktar radyasyon dozu alır. Tedavi dozlarında kullanıldığında yüksek radyasyon dozu ile görülen I-131 ile siyaloadenit (Tükürük bezi iltihabı) gibi yan etkiler olasıdır, hatta tanısız radyofarmasötiklerin dahi klerensi geciktiğinde radyasyon dozunun arttığı bilinmektedir. Bu etkilerin bir kısmı hastanın reaksiyonu ve hastalığı ile ilişkili olabilecek kötü uygulama olarak sınıflandırılır. Bunların hepsi uzun dönem somatik ve genetik hasara yol açabilmektedir. Bu etkiler birçok tanı-



sal farmasötikte çok az görülmekle birlikte, bazı radyofarmasötikler kullanıldığında hatırdan tutulmalıdır. Bu istenmeyen etkiler Tip A olarak sınıflandırılır.

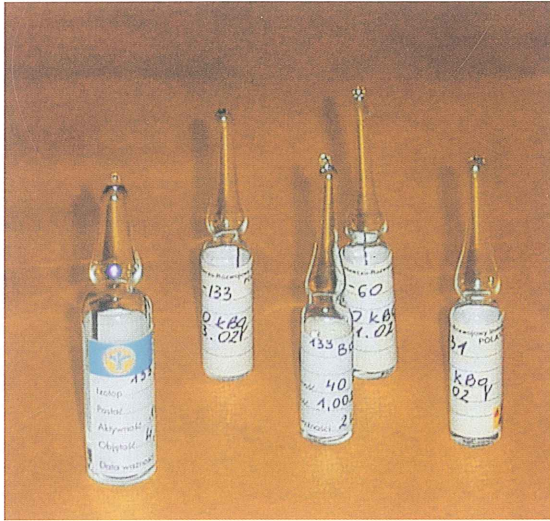
### Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Farmakolojisi

Radyofarmasötiklere karşı oluşan alerjik ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarının mekanizması, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının genel sınıflamasında Tip 1 ila 4 gruplarına teorik olarak uymaktadır.

**Tip 1** erken aşırı duyarlılık reaksiyonu ya da anafilaksidir. Bunlar genellikle ürtiker ya da anjiy-ödem, astım (basit hırıltılı solunumdan ciddi bronşite kadar), anafilaktik şok gibi reaksiyonlardır.

**Tip 2** sitotoksik reaksiyonlar ise dolaşımdaki bir antikorun radyofarmasötikle ilişkiye girip bir antijen-antikor kompleksi oluşturup, komplemanı aktive etmesiyle meydana gelir.

**Tip 3** reaksiyonlar dokularda immün kompleks depolanmasını içerir ve yine kompleman aktivasyonu ve kapiller endotele hasar vererek oluşur; serum hastalığı bu gibi reaksiyonlar için kullanılabilir.



**Tip IV** reaksiyonlar hücre ile ilgili reaksiyonlardır ve bir tür gecikmiş aşırı duyarlılık formundadır (kontakt dermatit gibi). Pratikte reaksiyonları yukarıdaki farmakolojik temele dayalı olarak sınıflamak cazip olmakla birlikte ilaç reaksiyonları, ateş, titreme, bulantı, ürtiker ve eritematöz erüpsiyonlar dahil deri döküntüleri, kutanöz vaskülit, göğüs ve bel ağrısı gibi belirgin klinik belirtilerle görülmeyebilir.

**Deri Reaksiyonları;** terapötik ilaçlara karşı görülen en yaygın ters ilaç reaksiyonlarıdır ve Tip 1-4 olarak sınıflandırılır. Radyofarmasötikler için, çok kısa süreli ve az miktarda uygulanmaları nedeniyle çok sınırlı klinik tablo görülür. Bu yüzden eksofoliyatif dermatit, pigmentasyonda değişiklikler, likenoid ya da sabit ilaç kızarıklıkları durumu bildirilmemiştir. Fakat toksik eritem, kaşıntı, ürtiker ve eritema multiform benzeri durumlar iyi tanımlanmıştır, kutanöz vaskülit ve purpura da görülmüştür. Tüm bunlar Tip B'dir, değişken ve önceden belirlenemezler ve aşırı duyarlılığa bağlıdır. Ürtiker, anjioödem ve kaşıntı radyofarmasötüğün uygulanmaya başlamasını takiben birkaç dakika içinde görülebilir. Makulopapüller ve toksik eritemanın morbiliform döküntüleri metilen difosfonat ile ortaya çıkan ve iyi bilinen belirtileridir ve birkaç saat içinde görülüp günlerce sürebilir. Kemik iliği depresyonu-

na bağımlı kan düzensizlikleri terapötik ilaçlarda görülen ciddi bir problemdir fakat radyofarmasötiklerde görülmemiştir.

**Anafaktik Şok;** allerjinin bu çok sık olmayan durumu, en ciddi olanıdır ve fatal potansiyele sahiptir. Bu bir sistemik reaksiyondur ve yüklü miktarda immünglobulin (genellikle IgE) ajanlarının, biyoaktif ajanlarının, salımına cevap olarak ortaya çıkar. Proteinler, polisakaritler ve basit organik kimyasallar gibi çeşitli maddeler, aşırı duyarlılığı uyararak için antijen olarak görev alabilirler. Birçok radyofarmasötik küçük moleküldür ya da inorganik kimyasallardır ve tahminen doğal proteinlerle birlikte haptenler olarak etkilenebilirler; ilk duyarlaşma reaksiyonuna pratikte pek sık rastlanmaz. B lenfositleri tarafından oluşturulan antikorlar mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyine yapışır ve dokuya yerleşimleri anafaktik reaksiyonun belirtilerini etkiler. Antijenle reaksiyon sonucunda histamin, kinin, lökotrienler ve diğer biyoaktif otokoidler derhal salınır ve ani kollaps, koma ve ölüme neden olur.

**Vazovagal Reaksiyonlar:** Medulladaki vazomotor merkez 4. ventrikülün tabanından piramitlere kadar uzanan retiküler oluşumun geniş bir bölgesidir. Vazomotor baygınlık, nedeninin daha yüksek serebral merkezler olduğu basit baygınlıklardan sorumludur. Bilinç kaybı, kalp debisinde belirgin bir azalma ile sonuçlanan yaygın vazodilatasyon ve bradikardi nedeniyle oluşan ani hipotansiyon ve serebral hipoksiye bağlıdır. Belirli kişiler baygınlıktan çok şikayet eder, korku ve anksiyete bu probleme katkıda bulunur. Adrenalinin nörojenik salımı kalp aritmisine katkıda bulunabilir ve bu durumda kalp durmaları bildirilmiştir.

**Diğer Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları ve Belirlenemeyen Etkiler:** İntravenöz enjeksiyona reaksiyon da yaygındır ve sadece sınırlı, sıkıntılı has-

talarda görülmez. Ven lümenine girişteki zorluklar, kanın ya da radyofarmasötüğün dışı boşalımı ile sonuçlanıp ek ağrılar yapabilir ve lokal rahatsızlıklar daha uzun sürer. Hastalarda geçici yüksek konsantrasyona bağlı olarak, tuhaf ve kötü bir ağız tadı yaygındır; birçok hasta miyokard görüntüleme ajanı olan Sestamibinin intravenöz uygulamasının hemen ardından bu durumu belirtmiştir ve sıkıntılı hastalar bu durumdan önceden bilgilendirilmelidir. Pratikte radyofarmasötiğe karşı oluşan ters ilaç reaksiyonları ile prosedüre karşı oluşan vazovagal reaksiyonu ayırmak çok zor olabilir. Diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterenlerin radyofarmasötiklerle de problem yaşaması olasıdır.

**Pirojenler,** Metabolizma veya mikroorganizmaların yıkımı sonucu oluşan proteinler ve polisakkaritlerdir. Çözünür olduklarından ultrafiltrasyon ile, ısıya dayanıklı olduklarından otoklav sterilizasyonu ile ortamdaki uzaklaştırılmazlar. En yaygınları bakteriyel metabolizmanın endotoksin ürünleridir ve radyofarmasötiklere birçok yolla girebilirler. Intratekal uygulamada çok dikkat edilmelidir. Klinik çalışmalarda, radyonüklid sisternografisi ile saptanan BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) sızıntısının nedeninin yüksek yoğunluktaki pirojenlere bağlı aseptik menenjit olduğu izlenmiştir. Pirojenin neden olduğu me-

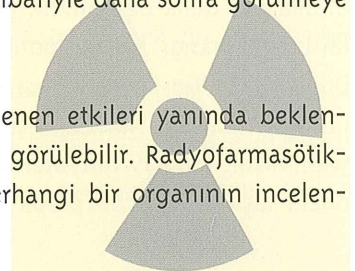
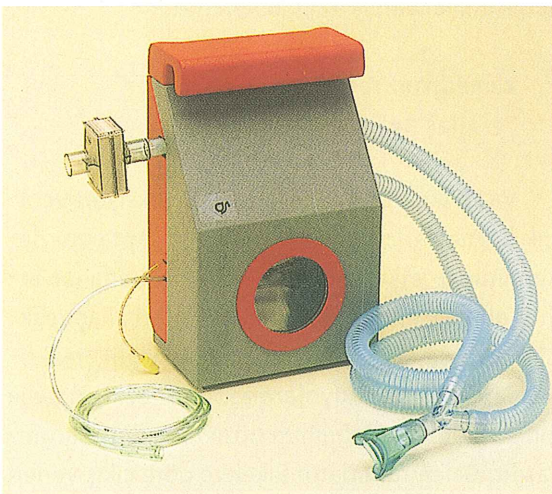
nenjit ile değişen BOS basıncı ile ilişkili baş ağrısını sisternal ya da lomber ponksiyonu takiben kanama ile oluşan baş ağrısını ve menenjiti ayırmak önemlidir.

Sterilite yokluğu İngiltere de uzun yıllardan beri herhangi bir yan etkiye veya ters ilaç reaksiyonlarına neden olarak bildirilmemiştir.

Radyofarmasötiklerin yan etkileri, genel anlamda iyonize radyasyon ışınlarına maruz kalmakla ortaya çıkmadan fazlaca bir fark göstermez, hatta tek bir dokuya kanalize etmek suretiyle uygulanan ışın daha da yoğun olacaktır. En kötü hasar üretken dönemde bulunan hastalarda meydana gelebilecek genetik hasarlardır. Hücreleri sürekli olarak bölünerek çoğalmakta olan bir doku, doğal olarak radyasyon etkileşmesine daha duyarlıdır. Büyük dozlarda radyasyon ışınlarına maruz bırakılmanın istenmeyen etkileri; lökopeni, anemi, cilt iltihabı, radyasyon hastalıkları ve tümör oluşumudur. Nükleer tedavilerde radyasyonun hasta organ üzerinde yoğunlaştırılmasına karşın tüm vücudun etkileneceği doğaldır. Diğer bir konu da bu hastaların her radyasyon kaynağı olduğu, hem de radyoaktif kontaminasyona (bulaşma) neden olabileceği gerçektir.

Radyofarmasötiklerin uygulanmasına bağlı alışılmadık ters ilaç reaksiyonları duyarlılık, bazı sistematik ve fizyolojik semptomlardır. Bu açıdan en sık görülebilen ters ilaç reaksiyonları bulantı, nefes darlığı, bronkospazm, kan basıncı düşüklüğü, şiddetli kaşıntı, ürtiker, titreme, öksürük, bradikardi, kas krampları, baş dönmesi olmaktadır. Bu ters ilaç reaksiyonlarının bazıları diğerlerinden zaman itibarıyla daha sonra görülmeye başlayabilir.

Bir ilacın beklenen etkileri yanında beklenmeyen etkileri de görülebilir. Radyofarmasötiklerin vücudun herhangi bir organının incelen-





mesi amacıyla çok küçük dozlarda kullanılması halinde genellikle allerji şeklinde olmak üzere nadiren yan etkilere rastlanılmaktadır. Bu yan etkiler radyofarmasötüğün verilmesiyle derhal veya birkaç dakika içinde meydana gelmektedir.

### Radyofarmasötiklerde Görülen Ters İlaç Reaksiyonlarının Kayıtlarının Tutulması

1970 yılı öncesine ilişkin bilgiler kısıtlıdır. Ancak Nükleer Tıp yöntemlerinin artışı ve radyofarmasötiklerin yan etkilerinin olabileceğinin anlaşılması üzerine 1971 yılından başlayarak bir kayıt sistemi geliştirilmiş ve bu etkiler konusunda bir tablo oluşturulması amaçlanmıştır. Yapılan araştırmalar radyofarmasötikler olmaksızın tıbbi amaca yöneliktir, spesifik radyonüklitler veya radyofarmasötikler yerine etkilenen hedef organlara göre sınıflandırılmıştır. Radyofarmasötiklerin ters etkileri konusundaki kayıt sisteminin ilk raporu 1972 yılında yayımlanmıştır. Nükleer tıpta spesifik bir sorun tanımlanmadan önce ters ilaç reaksiyonunu belirlemek gerekebilir. Radyofarmasötiklerdeki durum tedavi edilebilir ilaçlara oranla çok daha belirgindir, çünkü tanınan ilaçlardan herhangi bir terapötik etki beklenmez. Dünyada bütün ilaçlara karşı oluşan reaksiyonları kayıtlara geçirmek için çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. Bu olay radyofarmasötikler için özel önem taşır. Çünkü bu preparatlar genel olarak

bir hastaya tek bir defa uygulanmaktadır. Ayrıca Nükleer Tıp personeli hastalarla işlem süresince kısıtlı bir süre bir arada olduğu için tetkik bittikten sonra ortaya çıkan bir etkiyi çoğu zaman fark etmezler. Fark edilen etkilerin kayıtlara geçirilmesi yüzdesinin de oldukça düşük olduğu göz önüne alınırsa fazla zengin bir veri kaynağı elde etmenin mümkün olmadığı görülür. Bu nedenle radyofarmasötiklere karşı görülen bütün ters ilaç reaksiyonları mutlaka usulüne uygun bir şekilde gerekli yerlere bildirilmelidir. ABD, Avrupa, Japonya ve Avustralya'da da ulusal kayıt sistemleri mevcuttur. Türkiyede Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan "Ters İlaç Reaksiyonları İzleme ve Değerlendirme Merkezi" radyofarmasötikleri de kapsamına alarak Avrupadaki organizasyona dahil olmuştur.

### Radyofarmasötiklerde Görülen Ters İlaç Reaksiyonlarında Bildirimler

#### a) Bildirim Yapılması Gerekli Ters İlaç Reaksiyonları

(Daha önce yapılmış olsun veya olmasın) ters ilaç reaksiyonları, uygulamadan sonra hiç görülmemiş veya bildirim yapılmamış ters ilaç reaksiyonları, farmakolojik müdahaleler için kullanılan ve radyoaktif olayın ilaçlardan meydana gelen hayati tehlike yaratan veya ölümcül etkiler görülen veya şüphelenilen anaflaktoid veya alerjik etkiler yanlı uygulamalardır.

#### b) Bildirim Yapılması Gerekmeyen Ters İlaç Reaksiyonları

Vazovagal durumlar, hatalı enjeksiyon ve açık kaynaklarla yapılan tedaviden saptanan deterministik etkilerdir. 1999 takvim yılında 140 rapor alınmış olup bunlardan 67'si ters ilaç reaksiyonlarıyla, 60'ı olası radyofarmasötik reaksiyonlarla, 5'i de radyofarmasötüğün beklenmedik bir şekilde biyodağılımının gözlemlendiği durumlardır. Gelen raporların ülkelere göre çıkış yerleri

Tablo:1'de gösterilmiştir. Bu raporların kaynağı önceki gözlemlerle çok yakın ilişkilidir. Raporlamaya kolay erişilebilmek için İngiliz Nükleer Tıp Derneği Web sitesinde bir bölüm geliştirmiştir; bu bölüm [www.bnms.org.uk](http://www.bnms.org.uk) adresinde bulunabilir. Toplam 67 rapordan yalnızca 39'u radyofarmasötiklerle muhtemelen ilgili olan ters ilaç reaksiyonları grubuna sokulabilmiştir. Bir reaksiyon grubuna sokulabilmesi için materyalin verilmesinden sonra makul bir zaman geçmesi ve ajana karşı bilinen bir tepki modelini izlemesi gerekmektedir, ama reaksiyon aynı zamanda hastaların klinik durumlarından, çevresel faktörlerden veya diğer tanısal veya terapötik durumlardan ortaya çıkmış olabilir. Olası reaksiyonlar için zaman dilimi ve tepki uygun olmalı ve ayrıca reaksiyonun tek başına ve başka faktörlerle açıklanmamış olması veya herhangi bir nedenle materyalin tekrar verilmesi durumunda reaksiyonun tekrarlamış olması gerekmektedir. Enjeksiyondan sonra gecici hipotansiyon ve nabzın yavaşlamasına neden olan vazovagal reaksiyonlar olasılık kategorisine dahil edilmemiştir. 39 rapor 10 radyofarmasötikle ilgilidir. Hatalı ürünlerle ilgili 60 rapor alınmıştır. Hücre işaretleme ile ilgili 8, biyodağılım ile ilgili 5 rapor alındığı bildirilmiştir. Mevcut bilgiler ışığında bu raporların neden kaynaklandığı anlaşılamamıştır.

**Tablo 1: 1999 Yılı Boyunca Gelen Raporların Ülkelere göre Çıkış Yerleri**

Ülke	Rapor Sayısı
İngiltere	114
Fransa	11
Danimarka	6
İtalya	4
Norveç	2
İspanya	1
İrlanda	1
ABD	1

Radyofarmasötiklerde ters ilaç reaksiyonları sayı olarak azdır. Çeşitli yaklaşımlarla 100.000 enjeksiyonda 1 ile 6 vaka arasında değişmektedir. Diğer oranlar ise metil difosfonatlı kemik taramasında 800'de 1, albumin makroagregatlı akciğer çekimlerinde 400'de 1 dir. Radyofarmasötiklerin ters ilaç reaksiyonları hakkında uygun verileri toplamak için 1996 yılında 17 Nükleer Tıp merkezinde tarama yapılmıştır. Radyofarmasötiklerin tüm yan etkileri kaydedilmiş neden-sonuç ilişkisini belirlemek için Silberstein ve arkadaşlarının geliştirdiği algoritma kullanılarak doza bağımlılık ya da etki olasılıkları peşpeşe analiz edilmiştir. Her 105 uygulama başına 11 vaka olduğu saptanmıştır. Hiçbir yaşamsal tehdit edici vaka saptanmamıştır. Elde edilen bu sonuç ABD de elde edilenden biraz fazladır (105 uygulama başına 2.3 vaka). Bu farklar analizde "vazovagal" olayların dahil edilip edilmemesinden, kullanılan algoritmik yol, karşılaştırılan büyüklüklerden ve iki çalışmanın zaman farkından kaynaklanmaktadır. Ters ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı yaklaşık olarak iyotlu kontrast madde ve ilaçlardan 1000 kat daha azdır. Ters ilaç reaksiyonları 5000 enjeksiyonda 1 görülmüştür. Amerikan kaynakları 100.000 kişi başına 1-6 arasında vaka sayısı vermiştir. İngiltere'de 100.000'de 3 olup bu sayı Japonya'da 100.000'de 6-20 olarak biraz daha yüksek bir sayı olarak görülmektedir. Raporlama sistemi veri tabanı oluşturmak için çok önemlidir, özellikle ürünlerin daha güvenli olarak geliştirilmesini sağlar.

Sonuç olarak, Radyofarmasötiklerin ters ilaç reaksiyonlarının kayıt zorlukları bulunmakla beraber, görülme sıklığı ülkelerin kayıt sistemine göre değişiklik göstermek üzere ortalama olarak 100.000 başına 5 kişidir. Bu yan etkiler çok nadir görülür ve iyi huyludur. Radyofarmasötikler yan etki bakımından güvenilir ilaçlardır. Ancak, ülkemizde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Ters İlaç İzleme Birimi'ne Radyofarmasötik ilaçlar için bugüne kadar herhangi bir ters ilaç reaksiyonu bildirilmemiştir. Bu konuda bildirim olmaması, ters ilaç reaksiyonu olmamasından değil bildirilmemesinden ve bu konuda bilinç/bilgi olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu derlemede ortaya konan bilgiler radyofarmasötiklerle ilgili ters ilaç reaksiyonlarının önemsenmesi ve olması halinde ilgili sağlık otoritesine bildirilmesi gerektiği ve kayıtların tutulmasının hasta sağlığı bakımından çok önemli olduğu sonucunu ortaya çıkartmıştır.

### Kaynaklar:

- 1- Atak İ.E., Özer A.Y., Radyofarmasötiklerde Karşılaşılan Ters İlaç Reaksiyonları, Hacettepe University Journal of Faculty of Pharmacy, 1; 33-58, (2003).
- 2- Özer A.Y., Radyofarmasi ve Radyofarmasötiklerin Hastanelerde Hazırlanması, GE, 19;12-14, (1994).
- 3- Radyofarmasötik Yönetmeliği, Resmi Gazete, (21797- 23/12/1993).
- 4- Shani J., Atkins H.L., WOLF W., Advers Reactions to Pharmaceuticals, Seminars in Nuclear Medicine 6 , 305-328, (1976).
- 5- Sampson C.B, Adverse Reactions and Drug Interactions with Radiopharmaceuticals Drug Saf, 8, 280-294, (1993).
- 6- Silberstein E.B, Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals the SNM/RSNA USP Drug Product Problem Reporting Program, Radiology, 38:49N, (1997).
- 7- Silberstein S.B, Adverse Reaction to Radiopharmaceuticals, The RSNA-SNM-USP Drug Product Problem Reporting Program, Radiology, 204:34A, (1997).
- 8- European System for Reporting Adverse Reactions to and Defects in Radiopharmaceuticals: Annual Report 1995, Eur.J. Nucl. Med. 23, BP27-BP31, (1996).
- 9- Hesslewood S.R. European System for Reporting Adverse Reactions to and Defects in Radiopharmaceuticals: Annual Report 1999, Eur.J. Med, 28, BP2-BP-8, (2001).