

FARMAKOEPİDEMİYOLOJİ VE İLAÇ DEĞERLENDİRMESİ

Supornchai Kongpatanakul ve Brian L.Strom

Giriş : Farmakoepidemiolojinin Gelişimi ve Tarihçesi

Gelişmekte Olan Ülkelerde Farmakoepidemioloji · Mevcut İlaç Onay ve Düzenleme Süreci

· Uluslararası Uyum Komitesi (ICH) · Farmakoepidemiolojik Çalışmalar İçin Uygun Çalışma Taslakları
· Uygulama Örnekleri

I. GİRİŞ

İlaçların risklerini ve faydalarını dengelemek, çalışan pek çok doktor için çoğunlukla yeteri kadar gerçekleştirilmemiş karmaşık bir işlemdir. Doktorların teşhis etmedeki becerileri ile kıyaslandığında, tedavi ilmindeki becerilere daha az dikkat çekilmiştir. 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bile Amerikan tıp okullarının sadece %14'ünün klinik farmakoloji alanında resmi dersleri vardır (Nierenberg 1986). Piyasaya pek çok modern ve kompleks ilacın hızlıca sürülmesi bu işlemi daha zor hale getirmektedir; şimdiye kadar bu ilaçların bir çoğundan çok ciddi ters ilaç etkileri ortaya çıkmıştır. Ancak uygun olandan daha az ilaç yazma son zamanlarda daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır.

Farmakoepidemioloji epidemiyolojik metotların, bilginin ve mantıksal temellendirmenin "ilaçların çok sayıda insan üzerindeki etkisi ve kullanımı ile ilgili çalışmalara yoğunlaşılması aracılığıyla" klinik farmakoloji konusuna uygulanmasıdır. Bu yüzden, klinik farmakolojinin bir alt dalı olarak kabul edilebilir. Bu dal, tek vaka raporundan gözlemsel olan veya deneysel olmayan, çeşitli yıllar takibi yapılan populasyon bazı yaklaşımlara ve büyük çaplı rasgele klinik deneylere kadar bütün epidemiyolojik yaklaşımları kullanır. Normal olarak farmakoepidemiolojiye yöneltilen sorular şunları kapsar: ters ilaç reaksiyonlarında nedensellik ve tekrar oranları,

yeni ilaçların tanımlanan topluluklarda verimliliği, belirli sağlık bakımı tesis ve alanlarında ilaç yazma modelleri ve varyasyonları, ilaç yazmayı geliştirmek için stratejiler... vs. Bu alan sonradan ilaç tedavisinin daha fazla yönlerini kapsayacak şekilde gelişmiştir (Örneğin, ilaç kullanımının uygunluğunun değerlendirilmesi, tedavi için yol gösterici ilkelere geliştirilmesi ve ulusal ilaç politikası). Bunlardan bazıları direkt olarak epidemiyolojik yaklaşımları kullanmazlar fakat yine de rasyonel ilaç tedavisini geliştirmek için populasyon perspektifini uygulama adına aynı isteği paylaşırlar.

Sağlıkta ilgili masraflar da hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde pratisyen hekimler ve hatta politika oluşturular için gittikçe daha büyük endişe konusu olmaktadır. Bu bağlamda, ilaç kullanımının ekonomik etkisi önemlidir. Bu, kısmen ilaçlarının etkilerinin büyük oranlı maliyetlerine, ters reaksiyonlara ve yetersiz tedaviye bağlı olarak oluşan yetersiz etkinliğe bağlıdır. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde etki daha büyüktür. Her bir ülkenin sağlık harcamaları gayri safi milli hasılasının önemli bir kısmını teşkil eder. Gelişmiş ülkelerde bu harcamalardan yaklaşık %8-10 arası ilaçla tedaviye harcanmaktadır fakat pek çok gelişmekte olan ülkede bu oran %35-40'tan daha fazla olabilmektedir. Birçok düşük gelirli ülkede kişisel harcamalardan sonra ilaç kullanımı sağlık alanında en büyük kişisel harcama-

dır ve en büyük hane sağlık harcamasıdır. Bunun da ötesinde ilaçlar dahil olmak üzere ciddi aile hastalıkları ile ilgili harcamalar hanenin fakirleşmesinin temel sebebidir.

Hemen hemen her ülkede sağlık harcamalarını tespit etmek ile ilgili daha fazla ortaya çıkan ilgi ile birlikte farmakoepidemioloji her zaman olduğundan daha yüksek talep görmüştür. Boston Üniversitesi'nin "Gelişmekte Olan Ülkeler için İlaç Politikası Sorunları" üzerine iki haftalık semineri gibi bir dizi kısa dönem eğitim programları ya da farmakoepidemioloji üzerine derece veren daha uzun dönemli programlar geniş bir şekilde bulunmaktadır. Mantıklı olarak gelişmekte olan ülkelere ilaç kullanımının iyileştirilmesi için çok fazla imkan vardır (özellikle ilaçlarla ilgili harcamalarının oranı göz önüne alınınca). Ancak pek çok gelişmekte olan ülkede yapılan ilaç kullanımı ile ilgili araştırmalar, özellikle veri kaynakları ve reçetesiz ilaç satımı ile ilgili düzenlemelerin eksikliği ile bağlantılı olarak gelişmiş olan ülkelere nazaran çok daha zorlukla karşılaşmaktadır.

Bu bölüm gelişmekte olan ülkelerle bağlantılı olan konulara özel vurgu yaparak gelişim, kavramlar, metotlar ve uygulamalar açısından bu alanın kapsamını tanımlamaktadır

II. FARMAKOEPİDEMİYOLOJİNİN

GELİŞİMİ VE TARİHÇESİ

İlaç tedavisinin tarihi, deneysel tıbbın pek çok tedavisinin temeli olduğu eski zamanlara dayanır. İlaç tedavisinin en ilk kanıtı tarihi İsa'dan önce yaklaşık 1600'e dayanan Smith'in Mısırlı Tıp Papirüsü'dür. 3500 yıl öncesinden bu yana alyon ve Hint yağı kullanılmaktadır. Sonraki gelişmeler Hindistan'da M.Ö 550 yılında aşılama, 500 bitkiden elde edilen tıbbi maddelerin derlenmesini, M.S 57 yılında tedavileri,

M.S 130-201 arasında Galen' in "*Theory for Disease*" adlı eserini, 1805'de morfinin izolasyonunu kapsar. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde ve çok gelişmiş ülkelerde ilaç düzenlemelerinin tarihçesi sadece yirminci yüzyılın başlarında başlamıştır. Bu da 1906 yılında başlangıçtaki Birleşik Devletler Kanunu olan "Saf Yiyecek ve İlaç Kanunu" çıktığında olmuştur. Bu kanun federal hükümete, kanştırılmış veya yanıltıcı etiket taşıyan herhangi bir ürünü piyasadan kaldırma hakkını vermiştir. Pazarlanan ilaçların güvenliği ve etkinliği için kanıt gerekliliği yoktur. 1937'de, 100'ün üzerinde insan, dietilenglikol içinde çözülen sulfanilamid iksiri sonucu böbrek yetmezliğinden ölmüştür. Sonuç olarak 1938'de yiyecek, ilaç ve kozmetik kanunu geçmiştir ki bu kanun imalatçıların ilaç pazarlaması öncesinde FDA'ya ilaç güvenliği ile ilgili klinik veri sunmasını gerektirmektedir. Ancak, ilaç etkinliği ile ilgili veri henüz zorunlu kılınmamıştır.

Belki de ilaçlarla ilgili kanuni düzenlemeler açısından, bu güne kadarki ilaçlarla ilgili kanuni düzenlemeler sürecine en derin etkisi olan en belirgin olay o kötü "talidomid felaketi"dir. Bir orta derece uyuşturucu olarak, Amerika'da değil ama pek çok ülkede hamile kadınlar için kusmayı önleyici ilaç şeklinde verilmiştir. Pazarlandıktan çok sonra, bu ülkelerde, yeni doğan çocukların uzuvlarını etkileyen bir konjenital anomali olan fokomeli vakalarında belirgin bir artış olmuştur. Bir zamanlar nadir olan bu doğum kusuru ile doğum öncesinde talidomid kullanmanın arasındaki nedensel ilişkisini göstermek için epidemiyolojik çalışmalar kullanılmıştır. Birleşik devletler FDA'sı bu ilacın satışına izin vermemiş olsa da, 1962'de karşılık olarak Kefauver-Harris kanun değişikliği geçirilmiştir. Bu kanun değişiklikleri bir ilacın insan üzerinde test edilmesinden önce daha geniş çaplı klinik olmayan farmakolojik ve zehir testlerinden geçmesini gerektirmiştir. Buna ek olarak, ilacın güvenli ve etkin

olduğuna dair kanıtı sağlamak adına klinik testlerin üç kesin safhası gerekli kılınmıştır.

Pazarlamadan önce ilaç onayı için klinik testlerin üç safhası gerekli kılındığı halde, bir ilaç piyasaya girdiği zaman pek çok bilgi halen eksiktir. Üçüncü safha klinik deneyler bile genellikle nispeten küçük miktarlarda seçilmiş hasta grubunu kapsadığından, sık rastlanmayan fakat muhtemel ciddi kötü etkiler ortaya çıkartılamayabilir. Hipertansiyon gibi sık görülen bir endikasyon için yeni bir ilaç, 1000 ila 3000 arasındaki bir topluluk için üçüncü safha çalışma gerektirir. Bu şu anlama gelir: 1000'de 1'den daha az sıklıktaki bu kötü etkiler güvenli bir şekilde ortaya çıkarılamaz. İkincisi, pazarlamadan önce ilaçların kullanımını çok sıkı tanımlanmış şartlar ve yakın tıbbi denetim altındadır. Geleneksel klinik çerçevede kullanım adına bu tür bir kullanımın genelleştirilmesi pek çok vakada şüphelidir. Üçüncü olarak, üçüncü safha klinik deneylerde ilaç tedavisinin nispeten kısa süresi, ki bu çoğu vakada 18 aydan fazla sürmez, uzun dönemli etkileri ortaya çıkarılamaz hale getirmektedir. İyi bir örnek ise doğumda serviks ve vajinanın karsinomasına neden olmada doğum öncesi diyetstilbestrola maruz kalmanın etkisidir.

Bu yüzden, epidemiyolojik teknikler, klinik farmakoloji dalına geniş çapta uygulanmıştır ki bu dördüncü faz ya da pazarlama sonrası çalışmalar olarak bilinmektedir. Örneğin 1970'lerin başında Boston Üniversitesi İlaç Epidemiyolojisi Birimi (yeni ismi Slone Epidemiyoloji Birimi) geliştirilmiştir ki bu birim hastane bazlı vaka kontrol çalışmaları gerçekleştirmek için ömür boyu ilaç kullanma tarihçelerini toplama yönünde hastane bazlı bir yaklaşım kullanmaktadır. 1976'da "Reçeteli İlaç Kullanımı Ortak Komitesi" farmakoepidemioloji (daha sonra ilaç epidemiyolojisi adını aldı) alanındaki durumu gözden geçirmek ve ilerisi için tavsiyelerde bulunmak adına kuruldu. Ayrıca, 1977'de Bilgisayarlı Medica

Analiz ve Gözetim Sistemi (Compass) ilk Medicaid faturalandırma veritabanı olarak geliştirildi ki bu veritabanının büyük kısmı şimdi farmakoepidemiolojik çalışmalar gerçekleştirmek için kullanılmaktadır. 1980'de İlaç Gözetim Araştırma birimi (şimdi İlaç Güvenliği Araştırma Vakfı) reçete vakalarını izleme çalışmaları yapmak için İngiltere'de kurulmuştur. Bütün bu gelişmeler, gelişmiş ülkelerde farmakoepidemioloji alanında önemli olaylar olmuştur. Alanın gelişmesi, çoğunlukla dokümantasyon ve ters ilaç reaksiyonlarını (ADRs) azaltma yönündeki isteğin sonucu olarak ortaya çıksa da, sonraki gelişmeler ilaç kullanım çalışmaları ve doktorların ilaç yazmasını geliştirme stratejileri yönünde genişlemiştir.

III. GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELERDE

FARMAKOEPİDEMİYOLOJİ

Gelişmekte olan ülkelerde, hükümetlerin kanuni düzenlemeleri daha az detaya inme eğilimindedir. Örneğin, daha önce belirtildiği üzere, anksiyolitik ve antibiyotik gibi pek çok reçeteli ilaç gerçekte hiç bir kontrol olmadan bir eczaneden alınabilir. Gelişmiş sağlık bakım kuruluşları mahrum kalanları uygun bakıma almayarak ve kendi kendine ilaçla tedaviye veya yerel çözümlere güvenmek zorunda bırakarak hemen hemen sadece şehirler ve kentsel alanlarda toplanmıştır. Sağlık hizmetleri ulaştırma sistemlerindeki farklılıklar farmakoepidemioloji alanındaki çalışmalara yaklaşımların gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş olan ülkelere farklı olmasına yol açar. Bu kısıtlamalar arasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF), Dünya Bankası, Klinik Epidemiyoloji Uluslararası Ağı (INCLEN) ve İlaçların Rasyonel Kullanımı için Uluslararası Ağ (INRUD) daha az gelişmiş ülkelerde ilaçların rasyonel kullanımını teşvik etme adına önemli roller oynamaktadırlar ki bunların büyük kısmı problem-

lere yaklaşırken epidemiyolojinin en azından bazı yönlerini kullanmaktadırlar.

1897'de aspirin ilk yapay ilaç olarak ortaya çıkarıldı. O zamandan sonra, farmakoloji ve eczacılık bilimindeki ilerlemeler piyasaya ilk modern antibiyotığı, ilk ticari olarak formüle edilmiş sıtma önleyiciyi, ve 1944'te ilk anti tüberküloz ajanını piyasaya getirmiştir. 1960'dan bu yana, piyasaya giren yeni ilaçların sayısı çok büyük oranlı olmuştur. Piyasada bulunabilir bu kadar ilacın olmasına rağmen dünyanın pek çok yerinde -özellikle daha az gelişmiş ülkelerde- basit ve temel ilaçlara ulaşmanın bile çok zor olduğunu görmek" gerçekten hayret vericidir. Dünya nüfusunun üçte birinden fazlası gerekli ilaçlara ulaşmaktan mahrumdur (Dünya Sağlık Örgütü, 1988).

Afrika ve Asya'nın en yoksul kısımlarında nüfusun %50'sinden fazlası gerekli ilaçlara ulaşmaktan mahrumdur ve gelişmekte olan ve geçiş dönemindeki ekonomilerde ilaçların %50-90'ı cepten ödenmektedir.

1978'de Alma Ata Konferansı, dünya da herhangi bir insan için gerekli ilaçları alabilmenin hastalıkları önlemede ve tedavide önemli olduğunu kabul etmiştir. Bu yüzden, 1981'de ülkelere ulusal ilaç programları geliştirmede ve ilaçların rasyonel kullanımında yardımcı olmak amacıyla "Zaruri İlaçlar İçin Birleşmiş Milletler Hareket Programı" tasarlanmıştır. Zaruri İlaçlar Programının temel hedefi, dünya da hastaların ihtiyacı olan ilaçları ekonomik fiyatlara temin edilmesini ve bu ilaçların güvenli, etkin ve yüksek kalitede olmalarını sağlamaktır. 1977'te zaruri ilaçların ilk model listesi başlı başına 208 ilacı kapsamaktaydı ki bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklarının büyük kısmı için güvenli ve etkin tedavi sağlayabilmekteydi. 20 yıl sonra, 1997'te Dünya Sağlık Örgütü uzman komitesi tarafından hazırlanan Zaruri İlaçların 10. Model Listesi, başlı başına 306 ilaç kapsıyordu. Zaruri ilaçlar, modern sağlık bakımının maliyet

yönünden en uygun unsurlardır ve sağlık üzerine potansiyel etkisi dikkate değerdir. Bu programda varolan epidemiyolojik yaklaşımların bir örneği İlaç Gereksinimlerini Tahmin Etme Üzerine Pratik El Kitabı'dır. Araştırmacılar, ilaç arzının "seçim, tedarik, dağılım ve kullanım" gibi değişik yönleri üzerine eğitilirler. Bunlar çoğunlukla doğası gereği tanımsaldır, fakat bunlar her bir ülkenin ihtiyaçları ve ilaç kullanımı üzerine önemli bilgi sağlar ki bu da ilaç kullanımını geliştirmek yönünde daha fazla çalışma için temel oluşturmada önemlidir. Ancak şuna dikkat çekmek ilginçtir ki zaruri ilaçların sağlık üzerindeki potansiyel etkisine ve ilaçlar için yapılan önemli miktardaki harcamalara rağmen, zaruri ilaçlardan mahrumiyet, ilaçların rasyonel olmayan kullanımını ve düşük ilaç kalitesi önemli bir küresel halk sağlığı problemi olarak durmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelere diğer bir göze çarpan aktivite de Uluslararası Klinik Epidemiyoloji Ağının (INCLIN) farmakoepidemioloji grubuna aittir. Rockefeller Vakfı 1980'de gelişmekte olan ülkelerdeki tıp okullarından genç fakülte üyelerini destekleyerek ve eğiterek epidemiyolojiyi tıbbın uygulama alanına sokma amacıyla INCLIN programını oluşturmuştur. Eğitim, Avustralya, Amerika ve Kanada'daki beş üniversitede yürütülmüştür. Programın başlamasından çok sonra, ilaç kullanımı ile ilgili problemlerin büyük oranda sağlık koruma problemlerine katkıda bulunduğu kabul edilir ve bunlar farmakoepidemioloji dalı aracılığı ile anlaşılabilir, analiz edilebilir, rakamlara dökülebilir ve bazı durumlarda geliştirilebilir. Farmakoepidemiyolojinin eğitim bileşeni kademeli olarak INCLIN programına dahil edilmiş ve 1990'lar itibarıyla bir avuç dolusu klinik araştırmacı bu dalda eğitilmiştir. INCLIN programının yıllık bilimsel toplantısında sunulan bilimsel çalışmaların çoğunluğu genellikle ilaç kullanımı ilgili problemleri kapsıyordu, ve farmakoepidemioloji ve genel klinik epidemiyoloji pratisyenleri tarafından katkıda bulunulmaktaydı.

Son olarak 1999'daki yıllık toplantıda bilimsel konu başlıklarının örnekleri şunları kapsıyordu: Orta düzey hipertansiyon tedavisinin maliyet yönünden etkinliğini değerlendirmek için 4. safha klinik deneyleri, hastanelerde antibiyotik kullanımının değerlendirilmesi, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar alan romatizmal arterit hastalarının yaşam kalitesinin ölçülmesi ve anti tüberküloz ilaçların yarattığı hepatit üzerine geniş çaplı bir çalışma.

İlaçların Rasyonel Kullanımı İçin Uluslararası Ağ (INRUD), ilaçların rasyonel kullanımını teşvik etmede diğer bir temel oyuncudur. INRUD 1989'da ABD'den "Sağlık için İşletme Bilimi", İsveç'ten "Uluslararası Sağlık Bakımı Araştırma Enstitüsü" ve Dünya Sağlık Örgütü "Zaruri İlaçlar Ve Diğer İlaçlar Programı"nın temel destekleyici grupları tarafından kurulmuştur. Gelişmekte olan ülkelerin temsilcileri Gana, Nijerya, Tanzanya, Uganda, Zimbabve, Bangladeş, Endonezya, Nepal, Filipinler ve Tayland'dan oluşmaktadır. INRUD'un ilaçların rasyonel kullanımını teşvik etmek için kullandığı stratejinin göze çarpan özellikleri disiplinler arası bir yaklaşımı kapsar ki bu da sadece klinik tıp üzerinde değil fakat aynı zamanda sosyal bilimlerde de yoğunlaşır. Her bir ülkenin temsilcileri sadece üniversitelerden değildir fakat aynı zamanda sağlık bakanlıklarından, sivil toplum örgütlerinden ve özel sektör kuruluşlarındanırlar, çünkü INRUD ilgili deneyimlerin paylaşılmasının önemine ve katılımcı bireyler arasındaki teknik dayanışmaya inanılır. Bir sosyal bilim yaklaşımı kullanılarak ilaç kullanımının davranışsal yönünü (özellikle sağlayıcılar ve tüketicilerin inançları ve motivasyonları üzerine) anlamaya vurgu yapılsa da veri toplama stratejilerindeki araştırma araçları çoğunlukla epidemiyolojininkidir. İyi bir örnek, bu grup tarafından geliştirilen "ilaç kullanımı göstergesidir": enjeksiyon yapılan veya antibiyotik alan hastaların sayısı, hasta başına düşen ortalama ilaç sayısı, umumi olarak yazılan ilaçların oranı vb. INRUD'un diğer bir göze çarpan yaklaşımı

ise ilaç kullanımını iyileştirmek ve engellemelere yol açan davranışsal faktörleri anlamak için araştırmanın teşvikidir. Aslında bu aynı zamanda gelişmiş ülkelerde farmakoepidemiyojide önemli bir araştırma alanıdır.

IV. MEVCUT İLAÇ ONAY VE

DÜZENLEME SÜRECİ

Hepsi olmasa da pekçok gelişmiş ülke, ilaç geliştirilmesinde Amerika Birleşik Devletleri FDA'sının insan güvenliği prosedürlerini takip etmektedir. İlaç geliştirme süreci ABD'de ilaç başına ortalama yaklaşık 360 milyon dolar ile oldukça maliyetli bir süreçtir. Bu süreç laboratuvarlardan eczaneye perakende satışa kadar geçen süreyi kapsar ve 12 seneyi aşabilir.

ABD'de FDA tarafından öngörülen ve dünya da en sıkı olan ilaç onay süreci, insan üzerinde test edilmeden önce, Yeni İlaç İnceleme (IND) başvurusu ile başlar. Bu, kullanılacak bütün bilinen bileşenlerin bilgisini ortaya çıkarır ve 1. safha çalışmalarını için protokol yanında ürün için klinik araştırma planının tanımını da içerir. Ancak IND başvurusu dosyalamadan önce öncü- klinik çalışmalar gerçekleştirilmelidir ki bu da hayvanlar üzerindeki çalışmaları kapsar. Öncü klinik çalışmalar sırasında araştırmacılar bileşenleri değerlendirirler ve farmakolojik, toksikolojik ve güvenlik testlerini gerçekleştirirler.

Bir kere IND Başvurusu kabul edildikten sonra, insanlar üzerinde üç safhalı deneyler gerçekleştirilmelidir. 1. safha çalışmaları klinik farmakologlar tarafından genellikle 30 gönüllüyü geçmeyecek şekilde az sayıda denek üzerinde gerçekleştirilir. Birinci safhanın amacı insanlarda güvenli bir dozaj aralığını ve ilacın insanlardaki metabolizmasını belirlemek ve önceki hayvan üzerindeki deneylerde ortaya çıkarılmayan sıkça görülen aşırı düzeyde zehirli etkileri araştırmaktır.

2 safha çalışmaları hedef hastalığa sahip olan en yüz ile 200 arasında hasta üzerinde gerçekleştirilir. Bu da genellikle klinik farmakologlar tarafından yürütülür. İkinci safhanın amacı ilacın farmakokinetiği ve ek zehirselle etkilerle ilgili bilgileri ve ilaçların etkinliği üzerinde öncül bilgileri belirlemektir. İleride üçüncü safhada test edilecek doza rejimi de bu safhada belirlenir. Üçüncü safha birkaç yüzden binlere varan büyük bir hasta grubu üzerinde gerçekleştirilen klinik deneyleri kapsar. Bu safha klinik araştırmacılar tarafından gerçekleştirilir. Üçüncü safha birinci ve ikinci safhayı doğrular ve ilacın daha büyük grupta etkin olduğunu kanıtlar. Ancak yeni ilacın daha önceden varolan ilaçlardan daha etkin olduğunu göstermesi gerekmez. Bu safhada daha yüksek sayıda hasta dahil edilmesine rağmen, yukarıda tartışıldığı üzere sağladığı bilgi açısından temel kısıtlamalar halen vardır. Bir kere bu üç safha geçildi mi, değerlendirme ve gözden geçirme için FDA'ya yeni ilaç başvurusu (NDA) yapılabilir.

Son dönemlerde 4. safha da söz konusudur ve ilaç onaylandıktan sonra çalışmalar yürütülebilmektedir. Bu onay sonrası araştırma FDA tarafından onay için bir şart olarak öngörülebilir. Dördüncü safha uzun dönem sonuçlar gibi daha önce ele alınmayan bilgileri toplar. Ancak bu çalışma FDA'nın gereksinimlerinden bağımsız olarak yürütülebilmektedir. Farmakoepidemioloji işte bu dördüncü safhada veya pazarlama sonrası gözetim aşamasında önemli rol oynar. Hem Yeni Zelanda (Yoğunlaştırılmış İlaç İzleme Programı) hem de İngiltere (Reçete Sonrası İzleme) yıllardır büyük çaplı pazarlama sonrası gözetimlerini gerçekleştirmektedir.

1960 ve 70'ler yeni tıbbi ürünlerin etkinliği, kalitesi ve güvenliği ile ilgili veri raporlama ve değerlendirme için kanunlar, düzenlemeler ve tüzüklerde hızlı bir artışa sahne olmuştur. Ancak gelişmekte olan ülkelerde Amerika Birleşik Devletleri FDA'sı tarafından öngörülen ilaç onay süreci bir seviyeye kadar gözardı edilmektedir. Örneğin pek çok geliş-

mekte olan ülke, yurt dışından elde edilen veriler üzerine kurulan yeni ilaçların pazarlanmasını onaylamaktadır ve cinsiyet farklılıkları ve hatta araştırmaların kalitesi ile ilgilenmemektedirler. Deneme tasarımları için temel çıkış noktası kabul edilen batılı standartlar, yerel çözümler ve bitkisel ilaçlar dahil olduğunda uygulanamayabilmektedir. Diğer taraftan, batılı ilaç şirketlerinin ilgi göstermediği yerde, yerel kullanım için ilaç geliştirmeye ihtiyaç vardır ve bu gelişme ve testler gelişmekte olan ülkenin altyapısı ve insan gücü üzerine oturtulmak zorunda kalmaktadır. İlaç geliştirme için uluslararası standartlar hala araştırılmaktadır.

V. ULUSLARARASI UYUM KOMİTESİ (ICH)

Piyasaya sürülmeden önce tıbbi ürünlerin bağımsız olarak değerlendirilmesine ve kaliteyi, güvenliği ve etkinliği sağlayacak ilaç geliştirmeye yönelik dünya çapında test prosedürü standartlarına ve ilaç geliştirmede istikrarı sağlamaya olan acil ihtiyaç Nisan 1990'da Uluslararası Uyum Komitesi'nin kurulmasına yol açmıştır. Bu ihtiyaç sağlık korumasında, araştırmasında, ve gelişmesinde artan maliyetlere ve halk arasında artan endişeye bağlı olarak hız kazanmıştır. Buna ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Uyum Komitesi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir bağlayıcı görevi görmektedir ve her iki grubun çıkarlarını koordine eder.

Düzenleyici gerekliliklerin uyumlaştırılması, 1980'lerde ilaçlar için tek bir piyasanın geliştirilmesini planladıklarında, Avrupa Topluluğu tarafından başlatılmıştı.

Bu arada Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri arasındaki uyuma için olasılıklar ile ilgili tartışmalar devam etmekteydi. 1989'da Dünya Sağlık Örgütü'nün İlaçlarla Düzenleme Kurulları Konferansı'nda hareket planları elle tutulur hale getirildi. Çok sonra, uluslararası uyum adına ortak bir düzenleme inisiyatifi tartışmak için yetkililer Ulus-

lararası İlaç Üreticileri Birlikleri Federasyonu'na (IFPMA) müracaat ettiler ve Uluslararası Uyum Komitesi'ni tasarladılar.

Uluslararası Uyum Komitesi altı taraf aracılığı ile kurulmuştur. Avrupa Komisyonu-Avrupa Birliği (AB), Avrupa İlaç Endüstrisi Birlikleri Federasyonu (EFPIA), Sağlık ve Refah Bakanlığı – Japonya (MHW), Japon İlaç Üreticileri Birliği (JPMA), Amerika İlaç ve Gıda İdaresi (FDA), Amerikan İlaç Araştırmacıları ve Üreticileri (PHRMA), İlaç Üreticileri Birliği Uluslararası Federasyonu (IFPMA), ICH ve üyesi olan 56 ülke arasında tampon görevi görmektedir. Latin Amerika Ülkeleri, Japonya, Sri Lanka ve Kenya bu ülkelerden bazılarıdır. Avrupa Serbest Ticaret Bölgesi'ni (EFTA), Dünya Sağlık Örgütü'nü ve Kanada'yı da kapsayan Uluslararası Uyum Komitesi'ne bağlı üçüncü bir grup vardır. Böylece, bu mekanizmalar kanal ile ICH, özellikle Dünya Sağlık Örgütü önemli bir rol oynadığı için, diğer ICH üyesi olmayan ülkelerle bağlantı kurar. 60'tan fazla gelişmekte olan ülke ilaç politikalarını Dünya Sağlık Örgütü'nün yol gösterici ilkeleri üzerine oturtmaktadır.

VI. FARMAKOEPİDEMİYOLOJİK

ÇALIŞMALAR İÇİN UYGUN ÇALIŞMA

TASLAKLARI

Yukarıda belirtildiği üzere farmakoepidemiyojoloji, topluluklarda ilaçların etkileri ve kullanımını çalışmak için epidemiyojoloji metodlarını kullanır. Epidemiyojinin temel prensiplerini anlamak bir ön koşuldur daha sonra farmakoepidemiyojoloji ile ilgili konuları anlamak gelir. Temel olarak farmakoepidemiyojoloji için randomize klinik deneylerden (deneysel çalışmalar) vaka- kontrol çalışmalarına ve vaka çalışmalara uygulanabilir altı tane çalışma taslağı bulunmaktadır. Her bir çalışma taslağının kendi avantaj ve dezavantajları vardır fakat hepsi önemli bir rol oynar. Her biri kısaca aşağıda açıklanmıştır.

Bir hipotezi test etmeden önce hipotez oluşturulmalıdır. Bu *vaka raporu* koleksiyonlarından yola çıkılarak kısa ve ucuz bir yolla yapılabilir ki bu farmakoepidemiyojoloji çalışma taslaklarının en basit şeklidir. Aslında bunlar tek tek hastaların basit raporlarıdır. Farmakoepidemiyojide, vaka raporu bir ilacı kullanan ve belirli -genellikle ters- bir sonuç yaşayan tek bir hastanın vaka raporudur. İyi bir örneği, antihistaminik almakta olan ve ciddi bir kardiyak aritmi geçiren genç bir hasta ile ilgili yayımlanan vaka raporudur. Vaka raporları ilaç etkileri için hipotez oluşturmada faydalıdır fakat ne yazık ki bir hipotezi test etmek için kullanılamazlar. Bu iş ayrı bir kontrol grubu gerektirir ve bu yüzden başka daha uygun çalışma taslağı kullanılarak yapılmalıdır. En temel dezavantajı şudur ki birkaç istisna dışında sadece vaka raporlarına dayandırarak neden sonuç ilişkisi ile ilgili bir kanıda bulunmak hemen hemen imkansız olacaktır. Bu istisna ise sonucun o kadar nadir ve kendine has olmasına bağlıdır ki diğer sebeplerin oluşması mümkün değildir. Annenin hamilelik sırasında kullandığı dietilstilbestrol yüzünden doğumda oluşan belirgin "hücre vajina adenokarsinoması" iyi bir örnektir. Aksi halde genellikle rapor edilen hastanın hastalıkla mı yoksa ilaç kullananlarla mı benzerlik gösterip göstermediği bilinemez.

Bundan sonraki farmakoepidemiyojoloji çalışma taslağı *vaka dizileridir*. Vaka dizileri klinik sonuçları değerlendirilen ve tarif edilen tek bir ilaç kullanan hastaların toplamından oluşur. Alternatif olarak tek bir sonucu olan hastaların toplamıdır. O zaman daha önceki ilaç kullanımları daha sonra incelenir. Vaka dizileri ilacın pazarlanmasından sonra bir kötü reaksiyon olayının kolay ölçülmesi ve ilacın piyasaya sürülmesinden önce üzerinde çalışılan topluluklardan daha geniş topluluklarda belirgin endişe verici etkilerin oluşmamasını temin etmek açısından oldukça faydalıdır. Bunun iyi bir örneği, prazosin adlı ilaç ilk piyasaya sürüldüğünde pazarlama sonrası "ilk doz etkisi" çalışmasıdır. (Reçeteli İlaç Kullanımı

Ortak Komisyonu 1980). Vaka dizileri vaka raporlarıyla aynı sebepten (kontrol grubu eksikliği) normal olarak hipotez testi için kullanılamaz. Neden-sonuç ilişkisini belirlemek için de kullanılamaz, fakat daha çok bir hastalığın veya ilaç alan bir hastanın klinik tanımlanmasını sağlar.

Diğer çalışma taslağı ise uzun dönemli eğilimlerin analiz edilmesidir ki bu belirli bir zaman periyodunda veya coğrafi alanda ortaya çıkan eğilimleri incelemektir. Bu yaklaşım bir ilaç kullanma olayında (ki bu tahmin edilen nedendir) eğilimleri ve bir hastalığı (ki bu tahmin edilen etkidir) eğilimleri ve bu eğilimlerin çıkışıp çıkmadığını incelemek için kullanılır.

Bir örnek olarak belirli bir bronş genişletici ilaç için satış verilerine bakılabilir ve bunlar bronşiyal astımdan ölüm oranları ile kıyaslanabilir. Eğer bronşiyal astımdan ölüm oranları, o bronş genişletici ilacın artan satışı ile orantılı olarak artma eğiliminde ise, bu, o ilacın potansiyel zehirleyiciliği ile ilgili kanıt sağlar. Bu çalışma, bir hipotezi destekleyen veya desteklemeyen hızlı bir bilgi sağlayabilir. Fakat bu sadece gruplar için kullanılabilir, bireyler için değil. Bu yüzden karmaşık değişkenleri kontrol etmek için kullanılamaz. Örneğin, ölümleri arttıran, ilacın zehirleyiciliği değil ciddi hastalığı olan hastaların bu ilaçları alma yönündeki eğilimleri olabilir.

Vaka kontrol çalışması ise hastalığı olan vakaları hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmadır. Örneğin, NSAİD'lerden dolayı gastrointestinal kanama riski ile ilgili bir vaka kontrol çalışması, gastrointestinal kanaması olan hastaları içerir ve onları hastalığı olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırır. Daha önceki NSAİD kullanımı ile ilgili farklılıklar daha sonra incelenir. Bu yöntem kullanılarak NSAİD ile gastrointestinal kanama arasında sıkı ilişki olduğu gösterilmiştir. Vaka kontrol çalışmasının çeşitli avantajları dikkate değerdir. Birinci olarak, tek bir hastalık için bir çok sebebi

çalışmak mümkündür. Aynı zamanda kısmen daha az görülen hastalıklar üzerinde çalışılabilir çünkü bu tarz hastalıkla bağlantılı olarak yeterli miktarda vaka sağlar. En önemlisi de ilaç kullananlarla ilgili iyi bir veri kaynağı sağlandığında vaka kontrol çalışmaları ilaca ters reaksiyonun sebebi ile ilgili cevap bulunması için en az zamanı gerektirdiğinden çok etkin olabilmektedir.

Klasik dietilstilbestrol ve belirgin "hücre vajinal adenokarsinoma" çalışması, eğer daha geniş temelde yapılmış olsaydı, 15 yıldan fazla zaman gerektirecekti. İyi tasarlanmış bir vaka kontrol çalışması eğer gerçekleştirilirse genellikle ardından gelen topluluk çalışması ve randomize klinik deneyler tarafından desteklenir. Yine de bazı önemli dezavantajlar vardır. Bir vaka kontrol çalışmasının kontrol grubu seçme ile ilgili problemleri vardır. Hasta olmayan yanlış denekleri seçmek yanlış cevapla sonuçlanacaktır. Buna ek olarak ilacı kullananlarla ilgili veriler geçmiş de kapsayacak şekilde toplanır. İlaç kullananlarla ilgili verilerin çarpıtılmış olmasından çoğunlukla endişe duyulmaktadır.

Topluluk çalışması, bir ilaç kullanan grup ve bir karşılaştırma grubu tanımlar ve sonuçlarındaki farklılıklara bakarak onları zaman içerisinde takip eder. Karşılaştırma ilaç kullanan ve kullanmayan veya bir ilaç kullanan ile diğer ilaç kullanan arasında olabilir. Özellikle sık görülmeyen tek bir ilaç kullananla ilgili olarak çeşitli sonuçların çalışmasına olanak sağlar.

İyi bir örnek gebeliği önleyici değişik metodlar arasındaki karşılaştırmadır ki bu ven trombozu oranlarında farklılıkları arar. Bu tarz, yeni ilaçların etkisini değerlendiren pazarlama sonrası ilaç gözetim çalışmaları için oldukça faydalıdır. Bu tarzın temel dezavantajı ise kısmen sıkça görülmeyen sonuçları çalışmak için nispeten daha büyük örneklem grupları gerektirir ve geciken ilaç etkilerini çalışmak için uzunca bir zaman kaçınılmazdır. Diğer çalışma tarzlarıyla kıyaslandığında daha yüksek maliyet gerektir-

mesinin yanı sıra çarpıtılmış sonuç verisinin olasılığı diğer bir dezavantajdır.

En ikna edici tasarım ise randomize klinik deney veya deneysel çalışmaya aittir. Bu tasarımın temel özelliği, ilgili tedavileri görebilmeleri için hastaların rasgele dağıtılmasıdır ki böylece çalışma gruplarını olabildiğince karşılaştırılabilir hale getirir. Bu tasarımın doğasına bağlı olarak rasgele dağıtımli deney etik ve lojistik açıdan zor olabilir fakat farmakoepidemiolojik çalışmalara destek niteliğinde kullanılabilir.

VII. UYGULAMA ÖRNEKLERİ

Farmakoepidemiolojinin nihai amacı insanlarda ilaçların rasyonel kullanımını geliştirmek olduğu için bu amaca ulaşmadaki alan uygulamaları oldukça geniştir. Burada ilaçların rasyonel kullanımını geliştirme ile ilgili uygulamaları dört ana alana ayırıyoruz: etkinlik, güvenlik, maliyet yönünden uygunluk ve ilaç kullanımı.

Hemen hemen gelişmekte olan ülkelerde hiç bulunmayan çok uluslu ilaç firmaları ile, yukarıda bahsi geçen düzenleyici amaçlarla gerçekleştirilen farmakoepidemiolojik çalışmaların büyük kısmı ilk defa yapılan yeni ilaç uygulamaları değildir. Onun yerine, ilaç etkinliği çalışmalarının büyük kısmı diğer ülkelerde yapılanların kopyasıdır ki burada temel amaç sonuçların kendi halkına uygulanabilirliğini bulmaktır. Endüstri güdüsü nispeten sınırlı olduğundan çalışmalar, gelişmekte olan ülkelerde de yürütülmeye başlanan bir dizi çok merkezli ve çok ülkeyi kapsayan deneyler dışında, doğası itibarıyla çok büyük çaplı değildir.

Yine de gelecekteki durumlar farklı görünmektedir; çünkü ICH rehberleri gelişmekte olan ülkelerde klinik araştırmacılara çok daha fazla tanınma sağlamakta, klinik deneylerini İyi Klinik Uygulamaları (GCP) seviyelerine taşımaktadır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde klinik deneyleri gerçekleştirmenin maliyeti,

gelişmiş ülkelerdeki maliyetlerden çok daha düşük seviyelerdedir. İlginç şekilde küresel ilaç endüstrisinde ham madde arzı açısından önemli rol oynayan iki temel gelişmekte olan ülke Çin ve Hindistan'dır. Buna ek olarak Doğu Asya ülkelerinde 1997 yazında başlayan ve daha sonra tüm dünyaya yayılan son dönemdeki ekonomik krizin ilaçlarla tedavi dahil olmak üzere pek çok ülke için kendi kaynaklarına daha bağımlı olması adına güçlü bir etkisi oldu. Genel amaçlı ilaçların ve bitkisel ilaçların kullanımı, yakın geçmişle kıyaslandığında, hükümetlerden, yerel endüstriden ve kullanıcılardan büyük miktarda ilgi topladı. Bu faktörler muhtemelen daha çok etkinlik çalışmasını pek çok gelişmekte olan ülkeye getirecektir. Pek çok gelişmiş ülkede, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de, varolan karmaşık otomatik veri tabanları olmadan, gelişmekte olan ülkelerdeki ilaç güvenliği çalışmaları, çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü tarafından sponsor olunan uluslararası ilaç gözetim projesinin kötü ilaç reaksiyonları raporlama sistemleri üzerine kurulmuş vaka raporları ve vaka dizileri olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ciddi ters etki olaylarını ve ürün problemlerini raporlamayı kolaylaştıran ve teşvik eden "Tıbbi Ürünler Raporlama Programı"na (MED-Watch Programı) karşın, pek çok gelişmekte olan ülkelerde ters ilaç reaksiyonlarını raporlama sistemleri dağınık ve daha da ötesi tamamlanmamış olarak kabul edilebilir. Bu bir sürpriz değildir çünkü ters ilaç reaksiyonları ile ilgili bilgi tıp pratiçyenleri tarafından çok az bilinmektedir ve açık bir motivasyon olmadan raporlama onların ilgisini çekmemektedir. Almanya'da bile son dönemde bir çalışma gösterdi ki, bu ülkedeki spontane raporlama sistemi 35 yıldan fazla bir süredir var olmasına rağmen, pek çok doktor neyi nasıl rapor edeceğini bilmemektedir. Her halükarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında Dünya Sağlık Örgütü İşbirliği Merkezi'ne milyon başına yollanan raporların sayısı bazı ülkeler için şöyledir: Endonezya, Tayland ve Polonya'dan rapor edilen 1 milyon yerleşimci başına 10'dan

az vaka ve Danimarka, İsveç Avustralya ve Yeni Zelanda'dan rapor edilen 1 milyon yerleşimci başına en az iki veya üç yüz vaka. Bu rakamlar aradaki belirlenim farklılığı açıkça göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde durum daha da zordur çünkü antibiyotik ve anksiyolitik gibi gelişmiş ülkelerde reçeteli ilaç olarak kategorize edilen pek çok ilaç eczanelerden hatta bakkallardan kolaylıkla elde edinilebilir. Gelişmekte olan ülkelerde ters ilaç reaksiyonları üzerine çalışmalar daha sonra olağanüstü zor hale gelmektedir çünkü ilaç alım tarihçeleri güvenli değildir ve çoğunlukla elle tutulan tıbbi kayıtların kalitesi muntazam olmaktan halen uzaktır. Sistem kurulması ve veri saklanması ile ilgili maliyetleri aşağı çeken bilgisayar teknolojisinin aşırı gelişmesi ile gelişmiş ülkelerin lüks kabul edilen otomatik tıbbi kayıt sistemleri kademeli olarak gelişmekte olan ülkelerde bulunabilir hale gelecektir. Tabii ki bu otomatik sistemler herhangi bir faydalı bilgi üretmeden önce teşhis ve reçete bilgileri gibi bir dizi konunun halen çözümlenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir. Bu, gelişmekte olan ülkelerde farmakoepidemiologlar için diğer bir potansiyel büyük gelişme alanıdır

İlaç arzı ile ilgili daha fazla kendine yeterli duyulan ihtiyaçla tutarlı olarak ekonomik zorluklar pek çok gelişmekte olan ülkede tıbbi bakımın maliyeti ile ilgili endişeleri arttırmıştır. Yukarıda belirtildiği üzere, ilaçların maliyeti, pek çok gelişmekte olan ülkede toplam sağlık bakım maliyetine önemli ölçüde ekleme bulunmaktadır. Bu yüzden genel olarak tıbbi bakım ve ilaçların maliyetleri ile ilgili ekonomik veriler özellikle araştırılmaktadır. Son zamanlarda klinisyenler, eczacılar, iktisatçılar epidemiologlar, yönelem araştırmacıları ve diğerlerini kapsayacak şekilde değişik dallardan sağlık bakımı araştırmacıları, hasta bakımı ve tedavisine değişik yaklaşımların klinik tıpta harcanan kaynakları nasıl etkilediği üzerine çalışmak için klinik ekonomi adında yeni bir dal geliştirdiler. Eczacılığın ve eczacılık ekonomisinin, ekonomik olarak değerlendirilmesi

detaylı olarak diğer bir bölümde tartışılmaktadır ve ilaç tedavisinin fonlanması ile ilgili kararlar gittikçe kısıtlanan sağlık bakımı kaynaklarının olduğu çağda alınırken, farmakoepidemiolojinin hızla gelişen temel uygulamalarından biri olmuştur. Bu alandaki çalışmaların örnekleri "pulmoner tüberkülozun tedavisinde değişik dozaj tekniklerinin verimliliği" çalışmalarıdır ki bunlar "kendi kendine sürdürülen tedavi" ile "direkt gözetim altında sürdürülen" terapiyi karşılaştırmaktadır.

Belki de gelişmekte olan ülkelerde farmakoepidemiolojik çalışmaların en göze çarpan uygulamaları ilaç kullanımıdır. İlaç kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından şöyle tanımlanmıştır: "Özellikle ortaya çıkan tıbbi, sosyal ve ekonomik sonuçlara vurgu yapmak suretiyle toplumda ilaçların pazarlanması, dağıtımı, reçeteye yazılması ve kullanımı".

Daha da ileri gidilerek, çalışmalar ilaçların niceliksel kullanımı ve ilaçların niteliksel kullanımını ele alanlar olarak ayrılabilir ki bu İlaç Kullanımını Gözden Geçirme (DUR) olarak da bilinir (doktorların ilaç yazmasını ve ilaç kullanımını değerlendiren ve geliştiren çalışmalar da denilebilir). INRUD grubu tarafından geliştirilen ilaç kullanım göstergesi, bu uygulamalar üzerine oturtulan çalışmaların iyi bir örneğidir. Yaş grubu veya teşhis cinsinden vaka başına ilaç sayısı, antibiyotik alan hasta oranı, ortalama muayene zamanı, ortalama ilaç reçetesi hazırlama zamanı, ilaç dozajını bilen hastaların oranı veya enjeksiyon yapılan hastaların oranı gibi göstergeler müdahalelerden sonraki değişiklikleri olduğu kadar o anki ilaç yazma durumunu da değerlendirmede faydalıdır. Örneğin antibiyotik alan hastaların oranı Guatemala'da %20'den, Sudan'da %60'a kadar değişiklik gösterir.

İlaç yazmayı geliştirme stratejileri üzerine çalışmalar gelişmekte olan ülkelerde nispeten büyük ilgi çeken diğer bir alandır. Bu alanda araştırma konuları şunları kapsar: birincil bakım ortamlarında ilaç kullanı-

mı ile ilgili geliştirilmiş izleme ve denetimin etkisi, birincil bakımda ilaçların kullanımını daha iyi hale getirmek için grup süreçlerinin ve fikir önderlerinin verimliliği, tedavi kurallarının çerçevesine uyumu geliştirmek için stratejiler, hastanelerde pahalı antibiyotiklerin gereksiz kullanımını azaltmak için stratejiler üzerinde ve ilaçların kullanımı üzerinde hastane kodeksinin ve tedavi komitesinin etkisi.

Özet olarak farmakoepidemioloji alanı, her ne kadar yeni de olsa, gelişmiş ülkelerde daha önce görüldüğü üzere, gelişmekte olan ülkelerde de ilaçların rasyonel kullanımını geliştirmek için gelecek vaat etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde farmakoepidemiolojiye olan ilgi son zamanlarda stajyerlerin, kısa derslerin, araştırma makalelerinin ve bu dalı desteklemek adına fonların miktarındaki artışın da gösterdiği üzere belirgin şekilde artmıştır. Uluslararası Farmakoepidemioloji Topluluğu'nun (ISPE) yıllık toplantısında bilimsel sunum yapanların ve katılımcıların sayısı yıllar içerisinde artmaktadır. Bilimsel gelişim açısından gelişmekte olan ülkelerin gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında ilaçlarla ilgili olarak kaliteli veri üretmek için daha yürüyecekleri çok uzun bir yol olsa da, bilgi teknolojisinin patlaması ile birlikte yakın bir gelecekte bu farkların ortadan kalkacağı tahmin edilebilir. Bir yerde olan gelişmeler genellikle diğer bir yerde tahmin edildiğinden daha sonra ortaya çıkar. Örneğin, otomatik veritabanı kullanan farmakoepidemioloji çalışmaları şu an için pek çok gelişmekte olan ülkeyle bağlantılı değilmiş gibi görülebilir fakat bu tür alt yapıların kademeli olarak gelişeceği öngörülebilir. Yine de metodolojik yaklaşımlar bir yana, farmakoepidemioloji, toplumun bütününde ilaç kullanımını geliştirerek bireylerin hayat kalitesini iyileştirmede çok parlak bir fırsata sahiptir.

KAYNAKÇA

- Angunawela II, Diwan VK, Tomson G (1991) Experimental evaluation of the effects of drug information on antibiotic prescribing: a study in outpatient care in an area of Sri Lanka. *Int J Epidemiol* 20, 558-64.
- Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C (1995) Withdrawal of fenoterol and the end of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Int Arch Allergy Immunol* 107, 325-27.
- Berraan PA (1997) National health accounts in developing countries: appropriate methods and recent applications. *Health Econ* 6 11-30.
- Bexell A, Lwando E, von Hofsten B, Tembo S, Eriksson B, Diwan VK (1996) Improving drug use through continuing education: a randomized controlled trial in Zambia. *J Clin Epidemiol* 49, 355-7.
- Cheung MO (1994) How to develop a successful DUE (drug usage evaluation) program: experience of a teaching medical center. *Hospital Formulary* 29,137-9,142-3,145.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna I (1991) Cost of innovation in the pharmaceutical industry. *J Health Econ* 10,107-42.
- Dixon JR Jr (1998) The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Quality Assurance* 6,65-74.
- Gottler M, Garcia-Gomez I, Hasford J (1998) Physicians' attitudes towards adverse drug reaction reporting in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 7, suppl. 2, S193.
- Herbst AI, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971) Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284, 878-81.
- Imhof M, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, Hengels KJ, Rsher HD (1997) Which peptic ulcers bleed? Results of a Case-CONtrOl Study. DUSUK Study Group. *Scand J Gastro-enterol* 32, 131-8.
- Joint Commission on Prescription Drug Use (1980) Final Report. Washington DC

- Kshirsagar MJ, Langade D, Patil S, Patki PS (1998). Prescribing patterns among medical practitioners in Pune, India. *Bull WHO* 76, 271-5.
- Langsang MA, Lucas Aquino R, Tupasi TE, Mina VS, Salazar LS, Juban N, Limjoco TT, Nisperos LE, Kunin CM (1990) Purchase of antibiotics without prescription in Manila, the Philippines: inappropriate choices and doses. *J Clin Epidemiol* 43,61-7.
- Laszlo A, Kelly JP, Kaufman DE, Sheehan JE, Retsagi G, Witholm BE, Koff RS, Sundstrom A, Shapiro S (1998) Clinical aspects of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 93,721-5.
- Menniti Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Dacas R, Traversa G, Walker AM (1998) Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 54,393-7.
- Metge C, Black C, Peterson S, Kozyrskiy AL (1999). The population's use of Pharmaceuticals. *Med Care* 37, suppl., JS42-JS59.
- Nierenberg DW (1986) Clinical pharmacology instruction for all medical students. *Clin Pharmacol Therap* 40,483-7.
- Page CP, Curtis JJ, Sutler MC, Walker MJ, Hoffman BB (1997) *Integrated Pharmacology*. Mosby, London.
- Pecoul B, Chirac P, Trouiller P, Pinel J (1999) Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? *JAMA* 281,361-7.
- Ross-Degnan D, Soumerai SB, Goel PK, Bates J, Makhulo J, Dondi N, Sutoto, Adi D, Ferraz-Tabor L, Hogan R (1996) The impact of face-to-face educational outreach on diarrhoea treatment in pharmacies. *Health Policy and Planning* 11,308-18.
- Santoso B, Suryawati S, Prawaitasari JE (1996) Small group intervention vs formal seminar for improving appropriate drug use. *Soc Sci Med* 42,1163-8.
- Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J (1989) Improving drug prescribing in primary care: a critical analysis of the experimental literature. *Milbank Quart* 67, 268-317.
- Sterky G, Tomson G, Diwan VK, Sachs L (1991) Drug use and the role of patients and prescribers. *J Clin Epidemiol* 44, suppl. 2, 67S-72S.
- Strom BL (1994) *Pharmacoepidemiology* 2nd edn. John Wiley & Sons, New York.
- Strom BL, StoUey PD (1989) Vascular and cardiac risks of steroidal contraception. In *Gynecology and Obstetrics*, vol 6, editor Sciarra JJ. Harper and Row, New York, pp.1-17.
- van der Gaag J, Barham T (1998) Health and health expenditures in adjusting and non-adjusting countries. *Soc Sci Med* 46,995-1009.
- WHO Expert Committee (1977). The selection of essential drugs. *Technical Report Series* 615, World Health Organization, Geneva.
- WHO (1988) *The World Drug Situation*. World Health Organization, Geneva.
- Zhan SK, Tang SL, Guo YD, Bloom G (1998) Drug prescribing in rural health facilities in China: implications for service quality and cost. *Trop Doct* 28,42-8