

Türk Eczacıları Birliği Adına Sahibi
Ecz. Mehmet Domaç (Genel Başkan)

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Ecz. Erdoğan Çolak (Genel Sekreter)

Yayın Sekreteri
Sanem Aslı Yürür

Yayın Kurulu

Ecz. Ekrem Eşkinat, Ecz. Sertaç Özmen, Ecz. Metin Kocagül,
Ecz. Nükhet Tartan, Ecz. Alaaddin Işık, Ecz. Sabih Tekin Çağlar,
Ecz. Fırat Ateş, Ecz. Mustafa Gönen, Ecz. Çağatay Çakar,
Ecz. İrfan Karakullukçu, Ecz. Kemal Yüksel,
Ecz. Salih Abbasoğlu

Danışma Kurulu

Aysel Gürsoy, Doğan Yücel, Erçin Erciyas, Emre Dölen, Eriş Asil,
Fethi Şahin, Gökhan Ertan, Hadi Bilaç, Hakan Berkan, Hüsnü
Can Başer, İhsan Çalış, İnci Gül, Mehmet Öztürk,
Murat Şumnu, Osman Özdemir, Seçkin Özden, Serdar Uma

Yayın Türü
Yaygın Süreli Yayın

Hazırlık ve Baskı
Fersa Matbaacılık Ltd.Şti.
Şaşmaz-Ankara - 0.312 278 43 56

Teb Haberler eki
Türk Eczacıları Birliği Yayınıdır

Basıldığı Tarih: Mayıs 2007

Yazım Kuralları: MİSED’de yayınlanacak yazılar derginin amaçlarına uygun bir biçimde, yani açık ve anlaşılır bir dil ve biçimde yazılmış olmalıdır. Yazar(lar) okuyucuların belli kavram, tartışma ve kaynaklara aşına olduğunu varsaymamalıdır. Yazılar iki kopya (biri orijinal, biri kopya) ve bilgisayarda World 6.0 formatında tek aralıklı yazılarak diskette iletilmelidir. Yazarlar kısa özgeçmişleriyle birlikte bir resim göndermelidir. Yazının daha önce herhangi bir yerde yayınlanıp, yayınlanmadığı başvuru sırasında mutlaka belirtilmelidir. Yazılar bir başlık ve yazar(lar)ın ismiyle başlamalı, yazar(lar)ın bağlı olduğu kurumlar ve akademik unvanları bu sayfanın en altında belirtilmelidir.

Tablolar ve şekiller metin içinde geçen sırayla numaralandırılmalı, metin ile ilişkilendirilmeli, bir başlığa sahip olmalı ve bir yerden alıntı ise mutlaka altında kaynağı belirtilmelidir. Şekil ve Grafikler printer çıktısı olmalıdır. Dipnotlar metin içerisindeki sırayla numaralandırılmalı ve dipnotun geçtiği yerde, o sayfanın sonunda yer almalıdır. Kısaltmalar, sadece genel olarak bilinen kısaltmalar kullanılmamalıdır. Ekler ana metnin en sonunda verilmelidir. Kaynaklar, metinde satır üstünde, geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve metnin sonunda bu numaralar sırayla belirtilmelidir. Kaynaklar şöyle düzenlenmelidir:

Makale için: Yazarın soyadı, adının baş harfleri, makalenin tam başlığı, derginin adı (italik ve uluslararası kısaltmalara uygun olarak), cilt no, sayfa no (başlangıç ve bitiş) yıl. Birden fazla yazar adı varsa hepsi yazılmalıdır.

Stalcup AM, Chang SC, Armstrong DW, Pitha J.(s)-2 Hydroxypropyl- b-cyclodextrin, a new chiral stationary phase for reversed - phase liquid chromatography, J.Chromatogr. A, 513, 181-194, 1990.

Kitap için: Yazarın soyadı, adının baş harfleri, varsa bölüm başlığı, varsa editörün soyadı, adının baş harfleri, (ed) ibaresi, kitabın adı (italik), yayınevinin adı, şehir, varsa cilt no, sayfa no, basıldığı yıl.

Nagai T,Takayama K. A Novel Method Based on Artificial Neural Networks for Optimizing Transdermal Drug Delivery Systems, Wise DL (eds), Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Marcel Dekkel, Inc., New York, 271-285,2000

Yazılar aşağıda yer alan adrese teslim edilecektir.

Türk Eczacıları Birliği
Willy Brandt Sokak No: 9 Çankaya/ANKARA
Tel : 0312 409 81 00 • Faks : 0312 409 81 09

içindekiler

hastalık ve gen tedavisi

E. Ferda PERÇİN

4 Hastalık ve Gen Tedavisi-Önsöz

Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ

5 İnsandaki Genetik Hastalıklar

E. Ferda PERÇİN

16 Farmakogenetik

M.Ali ERGÜN

26 Gen Tedavi

farmakoekonomi

K.A.Schulman, H.A.Glick, D.Polsky, K.R.John, J.M.Eisenberg

32 Farmakoekonomi

fip 2006 kongresi bildirileri

Mehmet DOMAÇ

56 Eczacılığın Geleceği

avrupa’da serbest eczacıların sağlık sistemine katkısı

90

Ecehan BALTA



Hayata Dair...

Farmakogenetik, bireylerin genetik özelliklerinden dolayı ilaca verdikleri yanıtın farklı olduğu varsayımına dayanan ve gittikçe araştırma alanı genişleyen bir bilim dalı. İlacın emilimi, metabolize edilmesi, yan etkileri gibi konuların bireyden bireye değişim göstermesi; ilaçla tedavinin de bireye özgü olmasını gerekli kılıyor. Bu noktada, eczacının ilaç danışmanı olarak rolünün öne çıkması gerekiyor. Hastanın ilaç tedavisinde dozajı, doz süresini ya da ilacı değiştirmek; tanım olarak eczacının sorumluluğunda. Bu da eczacının farmasötik bakım için yeterli zaman ayırmasını gerektiriyor. Farmasötik bakım eczacının, hastanın ilaç tedavisindeki yetersizlik, aşırılık veya uygunsuzluğu tanımlaması ve çözmesi anlamını taşıyor. Elbette, eczacının farmasötik bakım yapabilmesi için eczane mekanının ve bir işletme olarak eczanenin de bazı yapısal değişiklikler geçirmesi lazım. Örneğin, farmasötik bakım yapılan eczane mutlaka hasta ile özel bir görüşme mekanına sahip olmalı ve zaman kaybını önlemek, hizmeti aksatmamak için bir yardımcı eczacı istihdam edilmeli. Diğer yandan, eczacının bürokrasiden arındırılması şart. Geri ödemeler, borç-alacak takibi, sözleşme prosedürleri mutlaka hafifletilmeli.

Türk Eczacıları Birliği, en azından son on yıldır bir işletme olarak eczanenin sorunlarını işte bu bireye özgü ilaç tedavisi ve eczacının bir ilaç uzmanı olarak çalışabilmesi için varolan engeller olarak görüyor. Bu engellerin ortadan kaldırılmasının eczacının basta merkezli eczacılık hizmeti vermeye geçmesi, mesleğini yapması için zorunlu adımlar olduğunu düşünüyor.

Bu adımların başında, elektronik sağlık uygulamalarının geliştirilmesi ve elektronik reçeteye geçiş geliyor. Türkiye’de beş, dünyada on yıldır konuşulan elektronik reçete uygulaması; eczacının evrak yükünü gittikçe sıfıra indirecek. Elbette bu aşamada bazı standartlar belirlemek gerekiyor. Türkiye’de Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından altyapısı oluşturulan sistemin içeriğinde eczacılar taraf olmak zorunda. Üyesi olduğumuz Uluslar arası Eczacılık Federasyonu (FIP), elektronik reçete için temel olarak üç standarttan söz ediyor: Herşeyden önce üçüncü tarafların reçete içeriğine karışmasının engellenmesi, hastanın kendi istediği bir eczaneye yönlendirilmesinin sistem tarafından garanti altına alınması ve eczacının hasta öyküsünü mutlaka görmesi ve böylece kişiye özgü bakım yapabilmesi. Bunlara ek olarak, bugüne kadarki deneyimlerimizden biriktirdiğimiz bazı ilkeleri de şöyle sıralayabiliriz: Herşeyden önce reçete kontrollerinin reçete eczaneye gelmeden yapılmış olması konusu var. Bu bizim için özellikle önemli. Hekimlerin yanlış veya eksik reçetelendirmesinin ekonomik sorumluluğunun eczacıda olması dünyanın hiçbir yerinde olmayan bir uygulama ve hukuki değil. Dolayısıyla sistemde eczacının karşıladığı değil, hekimin yazdığı reçete kontrol edilmeli. Diğer bir ilke; geri ödemenin elektronik ortamda yapılması. Böylece evrak kirliliğinin ortadan kalkması. Ayrıca tüm reçetelerin veritabanında tutularak bunlar üzerinde farmakoekonomik çalışma yapmaya uygun bir zemin hazırlanması. Böylece sağlık harcamalarından “tasarruf edilmesi” değil, bu harcamaların rasyonelleştirilmesinin sağlanması.

Hayatta her şey ekonomiye bağlıdır. Bu, yaşadığımız düzenin bir gerçeği. Ama biz ekonomik iyileşmeyi daha yüksek bir hedef için bir araç olarak görmeliyiz. Ekonomik iyileşme kendi başına birilerinin daha zengin olması anlamına gelir ama fakirliği ve hastalığı ortadan kaldırmaz. Bizim için bu yüksek hedef, daha sağlıklı koşullarda sağlık hizmeti verebilmektir.

Uludağ

Önsöz

HASTALIK ve GEN TEDAVİSİ

Prof. Dr. E. Ferda PERÇİN

*G*enetik bilimde Mendel ile başlayan keşif, DNA'nın yapısının anlaşılması ile inanılmaz bir hız kazanmış ve şu an genetik, bilginin yarılanma ömrünün en hızlı olduğu bilim dalı haline gelmiştir. Tıpta hastalık yoktur hasta vardır kavramı, aslında bireyler arasında DNA yapısındaki farklılıkların yarattığı sonucu anlatmaktadır. Ayrıca aynı hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların her bireyde aynı etkiyi/yan etkiyi yaratmayışının nedeninin de bu farklılık olduğu açıktır.

İnsan genomunun çözülmesinden sonra yapılan keşifler, canlı organizmaların işleyişinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bunu teknolojik gelişmeler sayesinde insan yararı için kullanılacak hale getirmiştir. Bir hücrenin DNA'sında bulunan genlerin, enzimlerle kesilerek başka bir hücrenin

DNA'sına yine enzimler aracılığı ile bağlanabilmesi ve ortaya çıkan yeni genetik materyalin, istenilen proteini istenildiği kadar üretebilmesi Rekombinant DNA teknolojisi olarak bilinir ve biyoteknolojik gelişmelerin başlangıç noktasıdır. Genetik mühendisliğinin uygulamaları sayesinde canlı organizmalar, ilaç ve aşı üretiminde kullanılabilmektedir. İnsan Genom Projesinden elde edilen bilgilerin farmakogenetiğe uyarlanması 'bireye indirgenmiş tıp' dönemini başlatmaktadır. Böylece, sadece hastalığın ortaya çıkışı ve seyrini değil; bireyin genetik yapısını da göz önünde bulundurarak her hasta için uygun ilaç ve tedaviler tasarlanabilmektedir. Ancak tıbbın her alanında olduğu gibi, farmakogenetik araştırmalar ve uygulamalardaki gelişmelere paralel olarak etik kuralların da dikkate alınması gerektiği asla unutulmamalıdır.



Doç. Dr. Meral YİRMİBEŞ KARAOĞUZ

1967 yılında Yenice-Karabük'te doğdu. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1992 yılında mezun oldu. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda

1999 yılında doktorasını tamamladı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda; 1999-2002 yılları arasında uzman doktor, 2002-2003 yılları arasında öğretim görevlisi ve 2003 yılında yardımcı

doçent doktor olarak çalıştı. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kurulan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda yardımcı doçent olarak çalıştı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda doçent doktor olarak, özellikle "prenatal postnatal ve postmortem sitogenetik ve moleküler sitogenetik tanı" alanlarında çalışmaktadır. SCI kayıtlı dergilerde 15 makalesi, ulusal dergilerde 13 makalesi ve bir ulusal kitap bölümü mevcuttur. Ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 41 bildirisi olan Doç.Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz, evli ve bir çocuk annesidir.

e-mail adresi: karaoguz@gazi.edu.tr

İNSANDAKİ GENETİK HASTALIKLAR

İnsan vücudunda bulunan 10^{14} hücrenin çok büyük bir kısmı çekirdekli hücrelerdir ve bu çekirdeklerin içindeki **kromozomlar**, aslında sayısız hücre bölünmesinde stabil kalan çok büyük **DNA** molekülleridir. **DNA**, yani deoksiribonükleik asit, 5 karbonlu (C) bir şeker olan deoksiribozdan, azot (N) içeren bir bazdan ve fosfat grubundan oluşmaktadır. Bazlar, **purin (Adenin ve Guanin)** ve **pyrimidin (Timin ve Sitozin)** bazlar olarak iki gruptur. **Ribonükleik asitler (RNA)** ise DNA'dan farklı olarak timin yerine **urasil** bazı bulunmakta (C5'de metil grubu içermez) ve şeker olarak da deoksiriboz yerine riboz şekeri yer almaktadır. İlk defa **Watson, Crick, Wilkins ve Franklin** tarafından DNA'nın şekli çift heliks

olarak çizilmiştir. İnsan genomundaki bu DNA sağdan dönüş (sağ eli) yaptığı için buna B DNA denmektedir. DNA zincirleri lineer olarak birbirine antiparalel olarak yerleşmekte ve iki DNA zinciri arasındaki bazlar birbirlerine zayıf **hidrojen bağları (H)** ile bağlanmaktadır. G ile C arası **3 H bağı**, A ile T arası **2H bağı** bulunmaktadır. Buradaki hidrojen bağları çok sayıda ve yönlendirilmiş oldukları için DNA'da daha kararlı bir durum yaratmaktadırlar. Genomun büyüklüğünden bahsederken veya kromozomların içindeki genetik materyalin oranları anlatılırken kullanılan 'baz çifti: bç' kavramı G-C ve A-T baz eşleşmesini esas almaktadır. Öyleki insan genomu **6.4-6.6 X 10^9 bç**'den oluşmaktadır. Genomun ancak %1-

1.5'i kodlanan genlerden oluşmaktadır ki bu da sayı olarak 20-25.000 kadar geni ifade etmektedir. %25 kadarlık kısmı, gende kodlanmayan intron bölgelerini kapsamaktadır. Genomun geriye kalan esas büyük kısmını ise, %50-60 ile tekrarlayan gen bölgeleri, %13.5 ile de pseudogenler, boşluk dizileri, translyasyona katılmayan bölgeler gibi dizilimler oluşturmaktadır. DNA'nın yapısında hidrojen bağlarının yanısıra genelde iki molekül arasından suyun uzaklaştırılması ile oluşan anhidro bağlardan olan fosfodiester bağı da bulunmaktadır. Bu güçlü kovalen bağ, deoksiriboz şekerin C5'ine bağlı fosfat grubu ile diğer şekerin C3'üne bağlı hidroksil grubu arasındaki oluşmaktadır.

İnsan DNA'sı çıplak değildir, proteinler ile sarılı haldedir. **Bazik histon(H) proteinler** ve heterojen bir grup olan **asidik nonhiston proteinler** ile birliktedir. DNA ve protein birlikte **kromatin** adını alır. Beş tane major histon proteini vardır: H1, H2A, H2B, H3 ve H4. Bu proteinler DNA'nın paketlenmesinde rol alırlar ve böylece metrelerce uzunluktaki DNA'nın mikron büyüklükteki hücrenin içinde yerleşmesini sağlarlar. Evrimde korunmuş olan H2A, H2B, H3 ve H4 proteinleri, ikişer tane olarak DNA'nın etrafını sararlar ve histon oktomerini oluştururlar (140bç büyüklüğünde). En dıştan da bu yapıyı yine evrimde korunmuş olan H1 histonu sarar ve iki oktomer arasında 20-60 bç'den oluşan boşluklar vardır, toplam yapı 200bç'den oluşur ve bu görüntüye 'ipe dizili inci' tanesi görüntüsü adı verilir. DNA'nın histon proteinleri ile oluşturdukları bu yapıya **nükleozom** adı verilmektedir. DNA'nın proteinler ile sarıldığı bu evrede 15cm'lik bir kromozomun büyüklüğü

1.5cm'e inmektedir. Nükleozom dizileri, helikal daha kompakt bir yapıya dönerler ki bu sekonder kromatin yapıya **solenoid** adı verilir (30 nm çapında, yaklaşık nükleozomun 3 katı). Bu solenoid yapı, kromatin organizasyonunun ana yapısıdır. Herbir solenoid dönüşüm 6 nükleozomdan oluşur. Bu organizasyon evresinde 1. kromozom 0.3 cm uzunluğuna inmektedir. Solenoidler looplar halinde veya domainler şeklinde 10-100 kilobazlık intervallerle nonhiston proteinleri olan scaffold proteinlerine veya matrikse tutunurlar. Bu loopların DNA replikasyonu ve gen transkripsiyonunda fonksiyonel üniteler olduğu düşünülmektedir. Loopların daha da kalınlaşmış haline, erken profazda mikroskopta görülebilen bu yapıya **kromomer** adı verilir. Kromomer kondansasyonu arttıkça artık bu yapının adı **kromozomdur** ki bunlar profaz ve metafazda görünür haldeki yapılardır ve Giemza-bantlama (G-bant) ile boyanırlar. G-bantlama ile boyama sonrası kromozomların üzerinde herbiri en az birkaç milyon bç'den oluşan açık koyulu bantlar mikroskop altında incelenir (Şekil-1). Profaz evresinde 1. kromozom 50µm olur (1/300 kez kondanse), metafaz evresinde ise maksimum kondansasyona ulaşır ki, 1/10 000 kez kondanse olur. Kromozom üzerinde, metafazda izlenebilen herbir bant 5-10 milyon baz çiftini ifade etmektedir. En küçük kromozom olan 21. kromozom yaklaşık 33.8 milyon baz çifti, en büyük kromozom olan 1. kromozom yaklaşık 250 milyon bç DNA içerir. Metafazdan sonra mitoz veya mayoz tamamlandığında kromozomlar dekondanse olur ve interfazdaki dinlenme haline dönüp, yeni hücre bölünmesi için hazır hale gelirler.

Kromozomlar kısa ve uzun olmak üzere iki koldan ve onları birbirine bağlayan, tekrarlayan DNA'ların baş-kuyruk şeklinde binlerce kopya olarak bulunduğu ve kendine özgü protein içeriği olan sentromerlerden oluşmaktadırlar. Kromozomların her iki kolunun uç kısımlarında ise özel baz dizilimlerine sahip telomer bölgeleri bulunmaktadır.

İnsandaki Genetik Hastalıklar:

İnsandaki genetik hastalıkları üç ana grup altında incelemek mümkündür. Bunların içinde, genel toplum prevalansı olarak 600/1000 ile kompleks kalıtım ile geçen hastalıklar daha yüksek oranlarda görülmektedir. Tek gen hastalıkları 20/1000 ile ikinci sırada iken daha az oranda, 3.8/1000 ile kromozomal hastalıklar gelmektedir.

- **Kromozomal hastalıklar**
- **Tek gen (Mendeliyen kalıtım ile geçen) hastalıkları**
- **Mendeliyen kalıtım ile geçmeyen hastalıklar**
 - **Kompleks kalıtım ile geçen**
 - **Mitokondri kalıtımı ile geçen**
 - **Tekrar dizi hastalıkları**
 - **Somatik hücre hastalıkları** olarak sınıflandırabiliriz.

Kromozomal hastalıklar, sayısal ve yapısal anomaliler veya markır kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Normalde hücrenin içinde haploid ($n:23$, eşey hücresindeki kromozom sayısıdır) sayının iki katı yani diploid ($2n:46$) sayıda kromozom bulun-

maktadır. Sayısal anomaliler, iki şekilde karşımıza çıkmaktadır; **öplöidi** ve **anöplöidi**. **Öplöidi**, haploid sayının katları kadar artmasıdır ki triploid ($3n$) ve tetraploid ($4n$) en sık oluşan öplöidilerdir. $69,XXX$, $69,XXY$ ve $69,YYY$ olarak ifade edilen triploidiler sıklıkla düşük materyallerinde saptanmaktadır ve özellikle de fetal dokuya çok az rastlanan ve plasentanın ağırlıkla üzüm salkımı gibi daha büyük oranlara ulaştığı parsiyel (kısmi) molar gebeliklerde daha sık karşılaşılmaktadır. Tetraploidilerde ise 92 kromozom bulunmaktadır ve genellikle normal döllenmeyi takiben zigotun olgunlaşma bölünmelerindeki hatalar sonucu oluşmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %2'sinde tetraploidik karyotip belirlenmekte ve daha sıklıkla embriyo bulunmayan boş kese (blighted ovum) şekline görülmektedirler. Diğer ve daha sıklıkla görülen sayısal artışlar **anöplöidiler**dir ki bunlarda kromozomların sayısı haploid setin bir veya üzerinde artmakta veya azalmaktadır. Kendiliğinden düşüklerin %70-75'inden sorumludurlar ve kromozom hastalıklarının içinde en yaygın ve klinik önemi olan bu grup anomalilerdir. Yaşayla bağdaşan ve en sık oranda gördüğümüz anöplöidi Down sendromudur. Yaklaşık 900 canlı doğanda bir karşımıza çıkan Down sendromunda kromozom sayısı 47'dir. Burada esas olay kromozomların hücre bölünmeleri sırasında ayrılamamasıdır (nondisjunction) ve bu durumda bir hücre trizomik, diğeri monozomik olmaktadır. Ayrılamama %95 annenin mayozunda ve %80'de mayoz 1'deki hatalardan kaynaklanmaktadır. Öyle ki kız çocukların eşey hücrelerinin mayoz bölünmeleri, onların anne karnında bulunduğu dönemde başlamakta ve kromozomlar yıllarca mayoz 1'in profaz aşamasındaki diploten safhasında beklemektedir.

Bu nedenle sıklıkla, diplotende birbiri ile parça değiş tokuşunu daha önceden yapmış ve özel bir çapraz halde (chiasma) bulunan kromozomların yıllar içinde çözünmelerinin kromozomların ayrılamamasına neden olduğu düşünülmektedir. Yani diğer bir değişle kızlar daha anne karnında iken, onların ilerideki gebeliklerinden bazılarında kromozomların ayrılamayacağını belirlediği düşünülmektedir. Kromozomların ayrılamamasının bir diğer nedeninin de, hücrelerin yaşlanması ve dolayısı ile kromozomların kutuplara çekilmesini sağlayan iğ iplikçiklerinin de yaşlanmasına bağlı çekme işlemini tam olarak yapamamaları olarak düşünülmektedir. Anöploidinin bir diğer nedeni anafazda geri kalmadır (anafaz lagging). Anafazda kutuplara göç sırasında hata olunca kromozomlardan bir tanesi yeni oluşan yavru hücrenin dışında kalmakta veya diğer grup kromozomlar ile beraber diğer hücrelere gidemektedir. Geri kalan kromozom hiçbir hücreye gitmeden ortadan kaybolmakta, bu durumda bir normal, bir de monozomik hücre oluşmaktadır. Anöploidilerden en sık karşımıza çıkan trizomi tüm kontrasepsiyonların %3-4'ünde, canlı doğanların ise %0.03'ünde görülür. 1. kromozom hariç tüm kromozomların trizomisi tanımlanmıştır. Monozomi olarak ise X kromozomunun monozomisi hariç diğer monozomiler yaşamla bağdaşmaz!

Kromozomdaki yapısal anomalilerin oluşumunda **esas mekanizma kromozom kırıklardır!** Kırıklar spontan veya radyasyon, viral enfeksiyonlar ve mutajenik ajanların etkileri sonucu oluşmaktadır. Sayısal anomalilere göre çok daha

az oranda görülen yapısal anomaliler yenidoğanların %0.02'de karşımıza çıkmaktadır. Yapısal değişimlerin sonunda genetik materyal normal ise "dengeli", eksik veya fazla ise "dengesiz" gamet oluşur! **Delesyon**, bir kromozom segmentinin koparak kaybolmasıdır. Terminal denilen kromozomun uç kısımlarından veya interstisyel denilen kromozomun içindeki herhangi bir noktadan olabilir. Klinik kopan segmentin boyuna ve orada bulunan anlamlı genlerin etkilenimine bağlıdır. **Dublikasyon**, kırılma sonucu kopan segmentin kendi homologuna yapışması ile oluşmaktadır, genellikle klinikte anomalilerle birlikte. **Ring (yüzük) kromozom**, kromozomun iki ucunun da kırılması ve bu kırılan uçların halka şeklinde birleşmesi (kırılan uçlar "sticky end: yapışkan uç" şeklindedirler) ile oluşmaktadır. Çok sık karşılaşılan bir durum değildir ama özellikle kanserlerde her kromozoma ait ring kromozom görülebilir. **İzokromozom**, bir kromozomun her iki kolunun da aynı olması, yani her iki tarafın da kısa kola veya her iki tarafın da uzun kola sahip olmasıdır. En sık X kromozomunda olmaktadır. İki ayrı mekanizma söz konusudur:

- 1- II. mayoz sırasında kromozomun sentromeri üzerinde olan enine bölünme ile meydana gelebilir (normalde dikine bölünme olmaktadır).
- 2- Bir kromozoma ait kısa (p) veya uzun (q) kolun, homolog kromozomu üzerinde diğer kolun sentromere bitişik proksimal ucuna translokasyonu ile meydana gelebilir.

Disentrik kromozom, herbirinde bir sentromer olan iki kromozom segmentinin asentrik (sentromersiz) parçalarını kaybederek ucuca birleşmesi ile oluşmaktadır. **Pseudodisentrik**; Sentromerlerden biri inaktif kalırsa veya her iki sentromer anafaz çekilmesinde koordine hareket ederse mitotik olarak stabil olur, bu daha çok **akrosentrik** (13, 14, 15, 21 ve 22 nolu, satellite DNA içeren kromozomlar) ve **X kromozomlarında** oluşan bir durumdur. Genelde iki sentromer olduğu için anafazda kolay kırılırlar! **Inversiyon**, kromozom üzerinde iki ayrı kırık oluşması ve herhangi bir segmentin genellikle kayba uğramadan kendi üzerinde 180° dönerek yapışması ile oluşur. Kırılma tek kolda ve sentromerin dışında ise **parasentrik**, eğer her iki kolda ve sentromeri de içine alıyorsa **perisentrik inversiyon** adını alır. En çok rastlanan inversiyonlardan biri 9. kromozomun heterokromatin bölgesini kapsayan perisentrik inversiyonudur ve fenotipik olarak herhangi bir anomaliye neden olmadığı için genellikle “masum inversiyon” olarak kabul edilmektedir. Diğer otozomal veya gonozomal kromozomlardaki inversiyonlarda, olaya katılan segmentin en içeriğine göre klinik tablolar oluşabilmektedir. **Translokasyon**, non- homolog kromozomlar arasında kromozom segmentlerinin yer değiştirmesidir. Üç tip translokasyon söz konusudur:

1- Resiprokal translokasyonlar: Non-homologların kırılması ve kırılan segmentlerin karşılıklı yer değiştirmesi ile meydana gelir. Genellikle ailesel olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailesel olanlarda bile bir sonraki kuşakta anomali ris-

ki %10’lar civarındadır. (Mayoz 1 de pakitende bivalen (tetrat) oluşumu yerine quadrivalen oluşumu söz konusudur.)

2- Robertsonian translokasyon: İki akrosentrik kromozomun sentromerlerinden birleşmesi ile oluşur. Kromozom sayısı 45 olur! 1/1000 oranı ile, en sık 13. ve 14. kromozomlar arasında görülmektedir. Bunların içinde en fazla klinik öneme sahip olanı 21. kromozomlar arasındaki Robertsonian translokasyonlardır çünkü bu yapıya sahip ebeveynlerin tüm çocukları Down sendromu olacaktır.

3- İnversiyon: Bir kromozomdan kopan segmentin başka bir kromozoma dahil olmasıdır, aslında tek taraflı translokasyondur. Birden fazla kromozom kırığı olaya katılmaktadır. Diğer yapısal anomalilere göre daha nadir olarak görülmektedir ve yaklaşık %50 dengesiz gamet oluşturma riski vardır.

Marker kromozom, hem sayısal hem de yapısal anomali olarak ifade edilmektedir. Metafaz plağında sentromer içeren veya içermeyen, herhangi bir kromozoma ait bir segmentin bulunmasıdır. Tanımlanması son derece güçtür, ek boyama teknikleri ve moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılması gerekmektedir.

Tek gen (Mendelyen kalıtım ile geçen) hastalıklarında, fenotipik olarak hem homozigotta hem de heterozigotta aynı şekilde ifadelenebilirsa **dominant**, eğer sadece homozigotta ifadele-

niyorsa **resesif** kalıtım paterninden bahsedilir. **Otozomal dominant hastalıklarda homozigot formlar heterozigotlardan daha şiddetli kliniğe sahiptirler!** Her iki formda da aynı şiddette klinik tabloya sahip olan tek otozomal dominant geçişli hastalık **Huntington hastalığıdır!** İki alelin diğer alelin varlığına rağmen ifadenmesine **ko-dominant kalıtım** özelliği denilir. Örneğin A ve B kan grupları.

Bir genin fenotipik olarak ifadenme olasılığına **penetrans** denilir. İfadenme %100'ün altında ise bu gen tam penetrans göstermiyor, penetrans eksikliği gösteriyor demektir. Örneğin penetrans %80 ise bu geni taşıyan 100 kişinin 80'inde hastalık ortaya çıkıyor demektir. Daha sıklıkla otozomal dominant hastalıklar için geçerlidir. Bir genin ifadenme derecesine de **gen anlamlılığı (ekspresivite)** denilir. Gen anlamlılığı, aynı genotipi taşıdığı halde fenotipin kişilerde değişiklik göstermesi anlamına gelmektedir. Örneğin elinde polidaktili (çok parmaklılık) olan (otozomal dominant veya multifaktöriyel geçebilir) bir babanın çocuğunun, birinin sağ elinde diğerinin sol elinde fazla parmak olması ekspresivite farklılığı ile açıklanmaktadır.

Otozomal dominant (OD) kalıtım, 4500'ün üzerinde olan Mendeliyen (tek gen) hastalığının yakalaşık yarısından fazlası OD hastalıklardır (3000 kadarı). OD hastalıklar coğrafi dağılımlara göre farklı oranlardadırlar.

OD hastalık her kuşakta görülür, dikey ilerler ve cinsiyet ayırt etmez. Etkilenmiş bireyin etkilenmiş bir ebeveyni vardır. İstisnalar: yeni

mutant bir vaka, penetrans eksikliği, ekspresivite farklılığı veya biyolojik babanın farklı olmasıdır. Bu kalıtımla geçen hastalıklarda daha çok ebeveynlerden biri heterozigot hasta, diğeri normaldir ve bu durumda sonraki kuşaklarda çocukların hasta olma oranı %50 olacaktır. Hastalık örnekleri: ailesel hiperkolesterolemi, Huntington hastalığı, akondroplazi, retinoblastoma, nörofibromatozis,

Huntington hastalığı, 4-8/100 000 oranında görülür ve hastalıktan sorumlu gen 4. kromozomun kısa kolunun 16 nolu bant bölgesinde (4p16) lokalizedir. Erişkin yaşta başlayan, koreik hareketlerle karakterize ve mental deteroiasyonun sözkonusu olduğu bir hastalıktır. **Yaşamın ilk 10 yılında nadirdir.** Eğer görülürse çocukta rijidite, konvülzyon, koreoatetoz, demans ve ataksia olur. Bazal ganglionda GABA azalır, korpus striatumda atrofi olur ve kaudat ve frontal serebral korteksin nükleuslarında nöronal dejenerasyon olur. Semptomlar 30-50 yaşlar arasında başlar. Kişilik değişimleri ve uygunsuz davranışlar olur. Koreia eklenir, önce kol, boyun ve yüzde başlar sonra ilerler ve en sonunda yürüme çok bozulur. Yaşam süreleri kısadır! Etkilenen bireylerin çocuklarının yarısında hastalık görülmekle beraber ileri yaşlara kadar hastalığın nasıl bir tabloda olacağı belli değildir.

Familyal hiperkolesterolemi, heterozigotların oranı 1/500, homozigotların oranı 1/1 000 000 dir. Geni, 19. kromozomun kısa kolunun 13 nolu bant bölgesinde (19p13) lokalizedir. LDL reseptör bozukluğu veya hiç olmaması ile karakterize tam penetrans gösteren OD bir hastalıktır. LDL kliren-

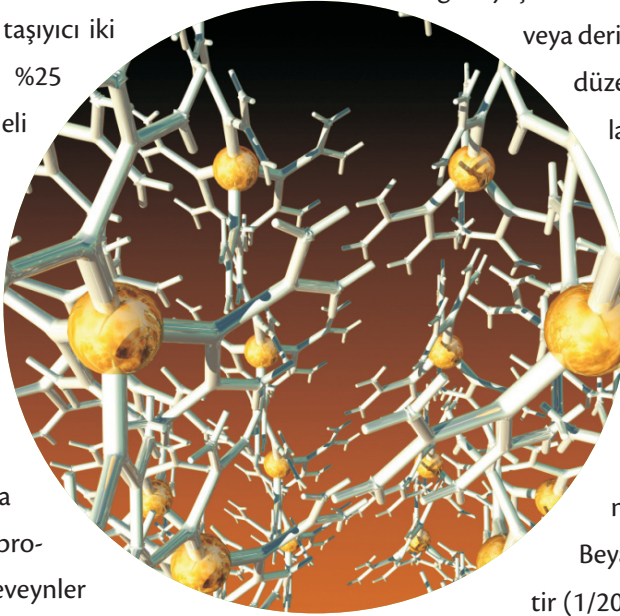
si yavaşladığı için plazma LDL'si artar. Kolesterol tendon ve deride birikir (ksantomalar) ve arterlerde seviyeleri artar ve orta yaşlarda koroner kalp hastalıklarına neden olur. Hastaların ateroskleroz ve myokard enfaktüsü riski çok yüksektir.

Otozomal resesif (OR) kalıtım kalıbı ile aktarılan yaklaşık 1500 hastalık tanımlanmıştır. Hastalığın ortaya çıkabilmesi için kişinin **homozigot** olması gerekir, yani her iki alellinde mutasyonu taşıyor olması gerekmektedir. Bu durum daha çok heterozigot taşıyıcı iki bireyin çocuklarına %25 oranında mutant aleli aktarmaları sonucu oluşmaktadır. Hastalık yatay olarak ilerler ve hastalık ortaya çıkmadan kuşaklar boyu kalıtılabilir. Aile ağacında birden fazla bireyde hastalık varsa bu bireyler genellikle probandin kardeşidir, ebeveynler ve diğer akrabalarda hastalık genellikle görülmez. Hastalığın tekrarlama riski her bir çocukta ¼'dür. Akrabalık hastalığın görülme riskini artırır ve hem erkek hem de kız çocuklarda eşit oranda görülür. Hastalık örnekleri: Tay-Sachs hastalığı, kistik fibrozis, alkaptonüri, glikojen depo hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, fenilketonüri, Xseroderma Pigmentozum....

Tay-Sachs hastalığı, 1/360 000 oranında görülmektedir. Doğu Avrupa Yahudileri'nde olası-

lık yüksektir (1/3600). Sorumlu gen 15q23-24'de lokalizedir. **Heksozaminidaz A geninin α subünitinde mutasyon vardır.** Lizozomal bir enzim olan heksozaminidaz A'nın azlığı veya hiç olmaması nedeniyle gaglioizid G_{M2} beyinde nöronlarda birikir, bu yüzden santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar. Şiddetli mental retardasyon olur ve gelişme geriliği mevcuttur. Gözde maküler değişimler olur; '**Japon bayrağı**' görünümü olur. Karaciğer ve diğer dokularda da birikim olur. Tanı

göz yaşında, saç diplerinde, serumda veya deri fibroblastlarında enzim düzeyi tayini ile olur. Hastaların çoğu 3-4 yaşlarında ölür! İzole genetik toplumlarda taşıyıcı heterozigot bireylerin taranması önemlidir.



Kistik fibrozis, 1/600 – 1/10 000 oranında görülmektedir. Beyaz ırkta olasılık yüksektir (1/2000), doğulularda çok az rastlanır! Gen lokalizasyonu 7q31'dedir.

Kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) proteini kodlayan gende mutasyon söz konusudur. Esas olarak sindirim ve solunum sistemini etkileyen ekzokrin glandların ve ekrin salgı bezlerinin hastalığıdır. Çocukluk çağında başlar ve birçoğu bu yaşlarda yakalanmakla beraber %10 hasta adolosan veya erişkin yaşlarda fark edilir. Kronik solunum sistemi enfeksiyonu, pankreas yetmezliği ve anormal muköz sekresyon olur! Genetik heterojen bir hastalıktır! En sık rastlanılan

mutasyonu, CFTR geninin 508. pozisyonundaki fenilalanin'in 3 bazçiftlik delesyonudur!

X'e bağlı dominant (XD) kalıtım, X kromozomuna bağlı olarak geçen yaklaşık 350 hastalık vardır. Baba etkilenmişse kızlar mutlaka etkilenir, erkek çocukları da mutlaka sağlıklıdır! Erkeklerde tek X olduğu için hemizigottur. Heterozigotlukta (anne için) çocukların etkilenmesi OD'da olduğu gibi %50'dir. Kız çocuklarda erkeklerden iki kat fazla görülür ama genellikle klinik daha hafif seyreder!

Hastalık örnekleri: Vitamin D dirençli raşitizm (hipofosfatemik rikets), Darrier hastalığı (erkeklerde boy kısalığı, mental retardasyon, saç ve kirpik dökülmesi ve fotofobi ile gider), Rett sendromu (hemizigot erkeklerde prenatal olarak ölümcül bir tablodur, etkilenmiş kadında ise reproduktif sorun yaratan mental retardasyonla giden bir hastalıktır),...

Vitamin D dirençli raşitizm (hipofosfatemik rikets), 1/20 000 oranında görülmektedir. Gen lokalizasyonu Xp 21-22'dedir. Çocuklar doğduğunda normal, ilk 6 ayda normal gibi görülürler ama daha sonra büyümede duraklama başlar. Bu hastalarda PTH plazmada normal veya hafif artmıştır. $25(OH)_2 D$ Vit normal, $1,25(OH)_2 D$ Vit normal veya normalden düşüktür. Bu hastalarda PTH'a duyarlı sistemde hata vardır! Kemiklerde X ve O bاین deformiteleri ortaya çıkar.

X'e bağlı resesif (XR) kalıtım, Erkekler hemizigot oldukları için, etkilenmişlerse mutlaka has-

tadırlar, kadınlar ise taşıyıcıdırlar. Erkeklerde daha sık görülür! Hasta babadan tüm kızlarına geçer ve bu kızlarda hastalığı %50 olasılıkla oğullarına aktarırlar. Babadan oğula direkt geçmez ama tüm kızlarına geçer. Hastalığı, taşıyıcı kadınlar sürdürür ve erkekler buna bağlı hasta olurlar. Heterozigot dişiler genelde etkilenmese de bazıları çeşitli ağırlıkta hastalık belirtileri gösterebilirler.

Hemofili A (Faktör VIII Eksikliği, Klasik Hemofili), 1/10 000 erkekte görülmektedir. Hemen daima erkekte ortaya çıkar, kadınlar taşıyıcıdır. Gen lokalizasyonu Xp28'dedir. Faktör VIII'i kodlayan gende mutasyon vardır. Faktör VIII prokoagülat (FVIII-C) eksik veya bozuktur. Klinik genin eksiklik oranına bağlıdır; %3'ün altında yumuşak dokuya spontan kanama olur, %8-10 normal yaşam sürerler ama şiddetli travma ve cerrahi girişimle kanama olur (hafif hemofili vakaları). %3-8 kendiliğinden hemoraji sık değildir. Minör travmalar, akut hemartroz veya yumuşak doku kanamalarına neden olur (orta şiddette hemofili vakaları).

Duchenne kas distrofisi, 1/3000 – 3500 erkekte görülmektedir. 1/2500 taşıyıcı kadın vardır. Gen lokalizasyonu Xp21'dedir. Erkek çocuklar için ölümcül bir hastalıktır. 1/3 vaka yeni mutant, 2/3 vaka ise taşıyıcı annelerin çocuklarıdır. 2000 kb'dan daha büyük olan **distrofin** geninde mutasyon vardır. Mutasyonların %60-65'i delesyon, %6'sı dublikasyondur. Distrofin proteini yapılmaz veya az yapılır. Distrofin kas fibrillerini entegre ettiği için azlığında veya yokluğunda kas fibrilleri dejenere olur. Semptomlar 2-3 yaşta başlar, ve

birey 11 yaşına geldiğinde genellikle yürüyemez ve genelde 3. dekatta yaşamı son bulmaktadır!

İnsandaki pek çok hastalığın geçiş şekilleri Mendel kalıtımı ile açıklanamamaktadır. Bunların içinde en büyük grubu **kompleks kalıtım** ile geçen hastalıklar oluşturmaktadır. Bu kalıtım tipine '**multifaktöriyel** veya **poligogenik kalıtım**'da denilmekle beraber, kompleks kalıtım daha sık kullanılan terim olarak karşımıza çıkmaktadır. **Bu hastalıklarda birden fazla katkılı gen ve çevrenin etkisi söz konusudur.** Bu hastalıklar aileseldir, Mendel kalıtımı ile aktarılmazlar ve kromozomal geçişleri yoktur. Bu hastalıkların aktarımlarında bazı kurallar işlemektedir. Toplumdaki hastalık sıklığı ile tekrarlama riski arasında bir ilişki vardır. Hasta kişinin 1. derece akrabalarında hastalığın sıklığı toplumdaki sıklığın kareköküne eşittir. Diğer bir deyişle akrabalık derecesi azaldıkça hastalığın görülme sıklığı da azalmaktadır. Örneğin yarık dudak 1. derece akrabalarla 40/1000, 2. derece akrabalarla 7/1000, 3. derece akrabalarla 3/1000 oranında görülmektedir. İki hasta çocuktan sonra, bu hastalıkların tekrarlama riski artmaktadır. Ailede bir hasta çocuk varsa, ebeveynlerin bu çocuğa çok sayıda **yatkınlık (liability) genleri** vermiş olmaları gerekir. 2. çocuk da hasta ise yatkınlık genleri daha da fazla olmalıdır! Bu nedenle örneğin ailede bir önceki çocukta pilör stenozu varsa 2. çocukta risk %4'e, 3. çocukta %10'a çıkmaktadır. Hastalığın klinik seyri ağır ise tekrarlama riski artmaktadır. Bunun nedeni **katkılı gen (additif gen)** sayısı arttıkça tekrarlama riskinin artmasıdır. Tekrarlama riski ile probandin

cinsiyeti arasında da ilişki söz konusudur. Örneğin pilör stenozu erkek çocuklarda, anensefali kız çocuklarda daha sık görülmektedir. Bu hastalıklar iki grupta sınıflandırılır; **konjenital olanlar** ve **erişkin yaş grubunda** görülenler. Konjenital hastalıklara örnek olarak pilör stenozu, yarık damak ve dudak, nöral tüp defektleri, konjenital kalp hastalığı, düz tabanlık, konjenital kalça çıkığı sayılabilir. Erişkin yaşta ortaya çıkan hastalıklardan bazıları ise allerjik hastalıklar, Hirschprung hastalığı, gut, epilepsi, şizofreni, bipolar bozukluk, Alzheimer, koroner arter hastalığı, idiyopatik serebral trombosiz, obezite, romatoid artrit ve Diabetes mellitustur. Daha sıklıkla erişkin yaş nüfusunu ilgilendiren bu hastalıklarda genetik danışma ayrıca önem kazanmaktadır. Hastalıkların tekrarlama riskinin 1. derece akrabalarla yüksek olduğunu söylemekle beraber, tekrarlama riski olarak sıklıkla toplum riskinin verilmesi daha doğru olacaktır. Ama ailede birden fazla etkilenmiş birey varsa, şiddetli seyrediyorsa, akraba evlilikleri varsa ve hastalık bir cinsiyette yoğunlaşıyorsa tekrarlama riskini daha yüksek söylemek gerekmektedir.

Mendel kalıtımına uymayan bir grup hastalıkta **mitokondri kalıtımı** ile aktarılan hastalıklardır. Öyle ki son yirmi yılda insan genetiğinde "**mitokondriyel genetik**" olarak yeni bir bölüm açılmış ve insanı ilgilendiren pek çok hastalıkta **mitokondriyel DNA (mtDNA) mutasyonu** önem kazanmıştır. Bu hastalıkların en belirgin özelliği anne ile aktarımlarının olması ve annenin her iki cinsiyetteki çocuğuna da hastalığı geçirebilmesidir. Bunun nedeni, ovumda çok miktarda

mtDNA'sının bulunması ve çocuğun mtDNA'sının hemen tamamını annesinden almasıdır. Spermdede çok az oranda mtDNA bulunmakta ve bu bulunan miktarda sonraki kuşaklara aktarılamamaktadır. Bu hastalıklardaki heterojenitede **homoplazmi** ve **heteroplazmi** kavramları önemlidir. Mitokondri basit bölünme (binary division) ile bölündüğü için, mutant DNA'ların tamamı veya normal DNA'ların tamamı bir hücreye giderse buna **homoplazmi**, mutant DNA ve normal DNA moleküllerini taşıyan mitokondriler aynı hücrede toplanırsa buna da **heteroplazmi** denilmektedir. Mitokondri DNA'sındaki mutasyonların fenotipe yansımada hücrenin ne oranda mutant DNA içerdiği önemli olduğu için, bu hastalıklarda, otozomal dominant hastalıklarda tanımlanmış olan penetrans eksikliği ve ekspresivite farklılığı gibi kavramlar önem kazanmaktadır. Mitokondriyel kalıtımla geçen hastalıklar çoğunlukla heteroplazmik olmakla beraber bir kısmı homoplazmik hastalıklardır. Bu hastalıklar açısından, 65 yaş altı bireylerde 8000 kişide bir kişi risk altındadır. Sıklıkla nöromusküler sistemi tutmakla beraber tüm sistem tutulumları olabilir ve aynı mutasyon farklı kişilerde farklı klinik tablolar ile karşımıza gelebilmektedir. Hastalık örnekleri; Leber'in herediter optik nöropatisi, kronik progressiv eksternal oftalmopleji, Kearn-Sayre sendromu, mitokondriyel sağırılık, mitokondriyel miyopati,...

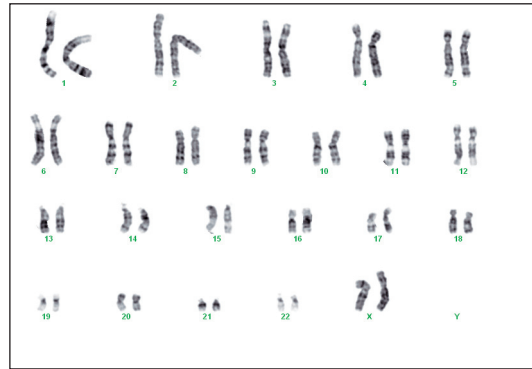
Tekrar dizi hastalıkları, genomda stabil olmayan dinamik mutasyonlarla seyreden ve kuşaklar boyunca artan üçlü nükleotid tekrarlarının önemli olduğu bir grup hastalıktır. İlk tanımlanan

hastalıklar, 1991 yılında Fajil-X Sendromu ve Kennedy (spinobulbar müsküler atrofi) hastalığıdır. Fajil X sendromu 1/1250 erkekte, 1/200 kadında görülen ve erkekte Down sendromundan sonra ikinci sıklıkta zeka geriliğine neden olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta normalde 6 ile 52 ortalama 30 tekrardan oluşan CGG (sitozin-guanin-guanin) tekrarları 200 ve üzerinde çıkmaktadır. Fajil X sendromu da dahil bu grup hastalıklarda, tekrar dizileri birbirini izleyen her bir kuşakta artarak, klinik tabloyu da ağırlaştırdığı için **antisipasyon** yapan hastalıklar olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda OD hastalıklardan Huntington hastalığının da CAG (sitozin-adenin-guanin) dizilerinin kodladığı poliglutamin artışları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Burada da 6-35 tekrar normal iken, 40-121 arasının hastalık oluşumunu sağladığı düşünülmektedir. Bu grup hastalıklara dahil olan hastalıklar sürekli artmakta ve üçlü tekrarların önemi daha da büyümektedir.

Somatik hücre hastalıklarının kliniğe en önemli yansıması **kanserler** olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser gelişiminde iki çeşit gen sorumludur: Biri **onkogenlerdir** ki bunlar malign transformasyonu hızlandırırlar. Diğeri **tümör supresör genleridir** ki, kanserde bunlarda mutasyon veya tamamen kayıp olur. Normalde bunlar hücre gelişiminde fonksiyon gören genleri regüle ederler ve tümör gelişimini engelleyen genlerdir ama mutasyon veya kayıplarında bu fonksiyonlarını yerine getiremezler. Onkogenler, genomda sinyal iletiminden (örneğin **abl onkogeni**, **H-ras** ve **N-ras onkogenleri** gibi), büyüme faktörüne (**sis**

onkogeni) kadar pekçok hayati fonksiyonda rol alan genlerdir. Bunlar insersiyonel mutagenesiz, kromozomal translokasyon, mutasyon, gen amplifikasyonu, delesyon gibi çeşitli mekanizmalar ile fonksiyonel değişimlere uğrayıp kanser prosesine hizmet ederler. Onkogenlerin translokasyon sonrası yeni bir şimerik/hibrit gen oluşturmasına en iyi bilinen örnek **“Philadelphia : ph¹”** kromozomudur. Burada 9. kromozomdaki c-abl onkogeni, 22. kromozomun üzerindeki bcr (breakpoint cluster region) bölgesi ile birleşip bcr/abl hibrit genini oluşturmaktadır. **Tümör supressör genler** (TSG) normalde tümör hücrelerinin anormal büyüme ve malign transformasyonunu engellerler. Ama her iki alelinde mutasyon olduğunda bu fonksiyonlarını yerine getiremezler. Buradaki mutasyon onkogendekinden farklı olarak resesiftir. Bununla ilgili ilk hipotez Knudson tarafından “retinoblastoma” vakaları için geliştirilen “ikili vuruş: two-hit” hipotezidir. Burada mutasyondan biri germline hücrelerinde, diğeri ise daha sonra somatik hücrelerde açığa çıkmaktadır. Böylece Ca oluşmaktadır. TSG’ler retinoblastoma (RB1), Wilms tumour (WT1), Nörofibromatosiz tip2 gibi pek çok Mendelyen kalıtımla geçen tümörlerde önemlidir. Bunlar daha çok OD kalıtımla geçen tümörler olmakla beraber TSG’ler colorectal CA gibi hiçbir kalıtım paternine uymayan etyolojisinde pek çok faktörün rol aldığı tümörlerde de önemlidir. En iyi bilinen ve genomun gardiyanı olarak tanımlanan p53 TSG’i sıklıkla sporadik meme ve akciğer tümörlerinden sorunlu iken, ailesel Li-Fraumeni Sendromu’ndan da sorumludur.

Şekil-1: Kromozomal olarak normal olan bir kadına ait yaygın metafaz plağı görüntüsü ve gruplandırılmış (karyotip) kromozomların görüntüsü.



Kaynaklar:

- 1- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson **“Genetics in Medicine”**, 6th Ed. W.B Saunders Company. 2001. Sayfalar:1-31, 51-77,135-165, 289-332.
- 2- Young ID. **Medical Genetics**,1st Ed. Oxford University Press. 2005. Sayfalar: 1-95, 112-113, 117-133,187-205.
- 3- Cooper GM, Hausman RE. **The Cell**. 3rd Ed. ASM Press USA. 2004. Sayfalar: 89-95, 139-157, 631-663.



Prof. Dr. E. Ferda PERÇİN,

1964 yılında Tokat'da doğdu. İlk öğrenimini İstanbul'da tamamladı ve 1988 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. Sivas SSK Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaparken; 1989 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. Aynı bölümde 1990 yılında araştırma görevlisi, 1994 yılında öğretim görevlisi oldu. 1997 yılında Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında yardımcı doçent kadrosuna atanan Dr. Perçin 1999 yılında Tıbbi Genetik Doçenti oldu.

1995 yılında dünya literatürüne geçmiş yeni bir Sendrom tanımladı. TÜBİTAK-NATO bursu ile gittiği Amerika Birleşik Devletlerinde (1998-1999 UCONN Health Cen-

ter) Otozomal Resessif Mikroftalmi'den sorumlu genin (CHX10) bulunmasında görev aldı. Ayrıca Otozomal Resessif Robinow Sendromu'nun genetik haritalaması ve hastalıktan sorumlu ROR2 genindeki mutasyonun saptanması projesinde yer aldı. NIH bursu ile gittiği Amerika Birleşik Devletlerinde (2000-2001 UCONN Health Center) glokom ve mikroftalmi'nin genetik haritalaması projelerinde çalıştı. 1998 yılında yeni bir tip Sindaktili ailesi tanımladı ve şimdi Tıp IX Sindaktili olarak bilinen hastalığın kromozomal lokalizasyonun bulunmasında görev aldı. Yurt içi ve yurt dışında yayınlanmış 55 adet bilimsel yayını olan Dr. Perçin'in araştırmaları, uluslararası kitap ve dergilerde 150'nin üzerinde atıf almıştır. Halen, 2004 yılında göreve başladığı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı başkanlığı görevine devam etmektedir.

Prof. Dr. E.Ferda Perçin evli ve bir kız çocuk annesidir.

FARMAKOGENETİK

*J*ılaca yanıtta değişkenlik olduğunu fark eden farmakologlar, bir ilacın etkinliğini, populasyonun %50 sinde beklenen etkisini gösterdiği dozla ifade ederler. Çünkü reçete edilen ilacın belirli bir dozunu alan bireyler arasında sıklıkla etkinin değiştiği görülmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre; bu durumun nedeni, her bir bireyin kendine has "farmakogenetik profili" olmasıdır. Hastaların tedavisinde hedef, kullanılan ilacın "tedavi edici plazma düzeyine ulaşması"dır. Eğer ilacın dozu çok az, doz aralığı yetersiz, ilacın biyoyararlılığı düşük veya metabolize olması ve atılımı hızlı ise; ilacın plazma konsantrasyonları

minimum efektif konsantrasyonlara ulaşamayacaktır. Bu da beklenen tedavinin yetersizliği olarak karşımıza çıkacaktır. Aksine, ilacın dozu çok fazla, doz aralığı kısa, metabolize olması ve atılımı hızlı ise; bu ilaç yan etkilere neden olacaktır.

Farmakogenetik, genetik temelli ilaca yanıt değişikliklerini inceleyen, biyokimyasal genetiğin özel bir alanıdır ve genetik varyasyonlara bağlı olarak ilacın vücutta emilimi (yavaş- hızlı), metabolize edilmesi (yavaş-hızlı-çok hızlı), ilacın etki yeri reseptörleri (tam-yetersiz), ilacı ve metabolitlerini atma (yavaş-hızlı) yeteneğindeki farklılıkları

inceler. Özetle, bireyler arasındaki farmakokinetik veya farmakodinamik varyasyonların tümü genetik farklılıklar olarak yorumlanır. Genetik faktörler; ilaca yanıtta bireysel farklılıkların %20-40 kadarından, yan etkilerin %50'sinden sorumludur. İlaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri de çevresel faktörler olarak rol oynar. Tüm farmakogenetik farklılıklar, poligenik ve multifaktöriyel özelliklerdir. Yani en az iki major gen, yüzlerce modifiye edici gen ve çevresel etkenler söz konusudur.

Farmakogenetikte kullanılan temel yöntemler; klinik gözlem ile ilaca verilen yanıtın farklılığının saptanması, aile ve ikiz çalışmaları ile genetik ve çevresel faktörlerin etki oranlarının belirlenmesi, ilgili genlerin ve onların polimorfizmlerinin/mutasyonlarının belirlenmesi, sonuç olarak ta genotip fenotip karşılaştırmalarını kapsar. İnsan genomunun birkaç bin metabolize edici gen içerdiği düşünülmektedir.

Genotip, organizma tarafından taşınan kodlanmış kalıtsal bilgidir. Genotipteki varyasyon (polimorfizm/mutasyon) farmakogenetiğin temelidir ve ilgilenilen popülasyonlarda varyasyonun sıklığı, varyasyonun lokalizasyonu ve tipi, genomdaki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), tekrar sayısı, delesyonlar gibi dizi farklılıkları ile ölçülür. Bu genetik varyasyon kullanılan ilaçlardan bağımsız bir durumdur, fakat ilaçlara cevaptaki farklılıklar için temel oluşturur. İnsan genomu; üç milyar baz çifti, 10 000 000 tek nükleotid polimorfizmi içerir, bunlardan 10 000 kadarı da farmakogenetik ile ilgili polimorfizmlerdir. Neredeyse hemen hemen bütün tedavi edici ajanların

metabolize edilmesinde görev alan "Faz I" ve "Faz II" enzimlerin yanı sıra hücrenin transport sistemleri ve reseptörlerindeki polimorfizmler ilacın yanıtında değişikliğe neden olacaktır (Tablo 1-2).

İnsan genom projesi, genomik bilginin yararlı bir şekilde farmakogenetik problemlere uygulanabileceğini ortaya koymuş, farmakogenomik adlı yeni bir alan yaratmıştır. Yeni ilaçların tasarımı, büyük ölçüde genlerle ilişkili bilgilerden etkilenecektir. İnsan genomunun, yüksek dansiteli haritalarını çıkarmak (Ör. SNP), günümüzde pahalı olsa bile gelecekte uygulanabilecek yöntemlerden biridir. Uygulandığı takdirde; ilaç kullanmaya aday bireylerin farmakogenetik profilleri çıkarılabilecek, bireyde bu ilacın metabolizmasını etkileyen spesifik alellerin varlığı ya da istenmeyen reaksiyon geliştirme riski bulunanların, tehlikeli olabilecek olan ilaçları kullanmaktan kaçınmaları sağlanabilecektir.

Tablo 1: İlacın Yanıtını Değiştirebilen Polimorfik Yapılar

Enzimler (Faz I ve Faz II)	Faz I enzimleri; Sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6....), alkol dehidrogenaz, dihidropirimidin dehidrogenaz Faz II enzimleri; N-asetil transferazlar (NAT), UDP-glukuroniziltransferazlar (UGT), Glutasyon-S-Transferazlar (GST)
Reseptörler	seratoninerjik, dopaminergik
Transport sistemleri	p-glikoprotein

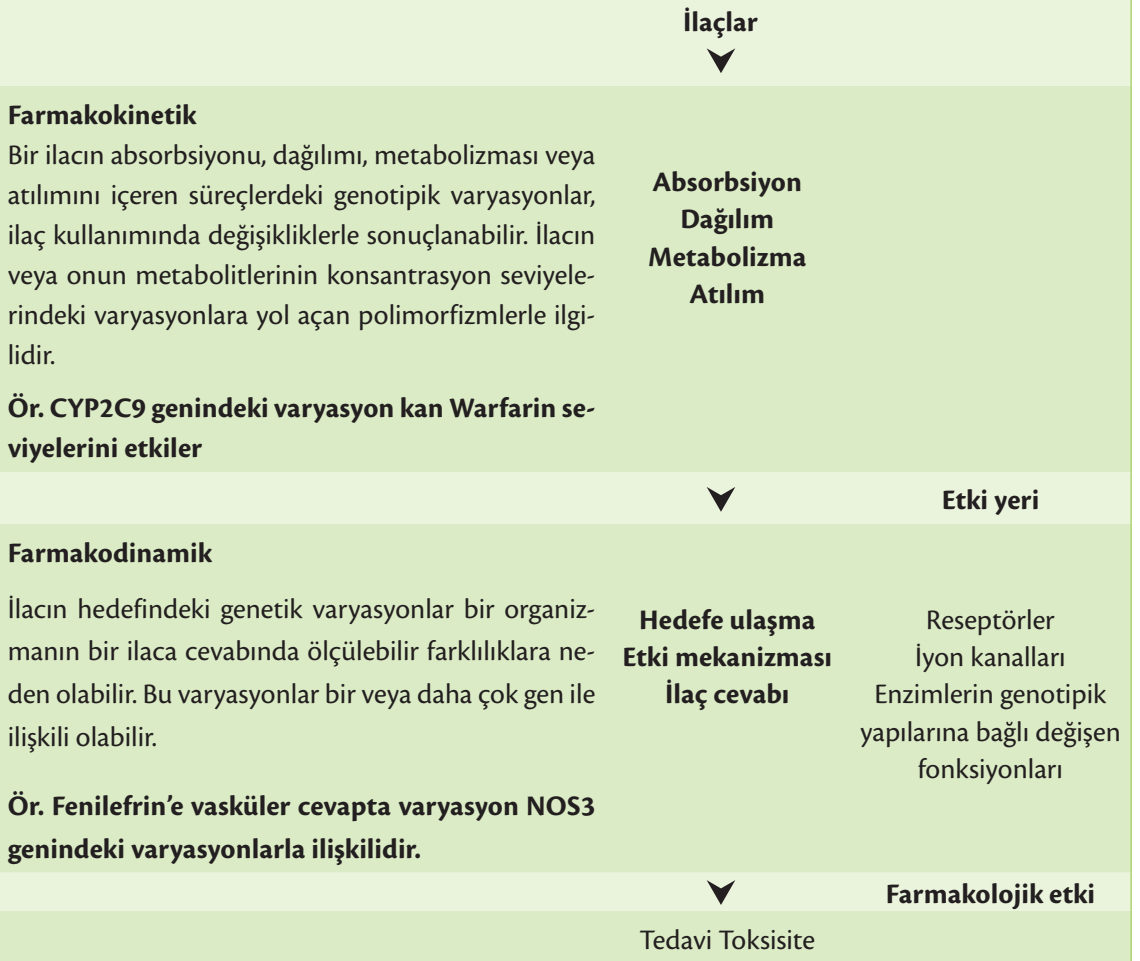
Tablo 2: Sitokrom P450 Enzimlerinin Substrat Örnekleri

P450 enzimi	Substrat
CYP2C9	Fenitoin, tolbutamid, varfarin
CYP2C19	Omeprazol, proguanil, diazepam, propranolol, S-mefetionin, heksobarbital, imipramin
CYP2D6	Antiaritmikler, antihipertansifler, β blokörler, MAOI, morfin türevleri, antipsikotikler

Farmakogenetik hastalıklar için değişik sınıflandırmalar yapılmaktadır. Bunlardan birisi de hastalıkların nedenlerine göre yapılan sınıflandırmasıdır.

1- Az enzim/defektif protein, (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD), P450 monooksijenazlar, Tiopürin metiltransferaz, sürfaktan protein eksiklikleri ve akciğer toksisitesi vb.)

Farmakokinetik ve Farmakodinamik süreçlerin tümünün sonucu: tedavi etkisi, tedavi edememe veya yan etki olarak karşımıza çıkar;



- 2- **Reseptör, transporter veya kanal proteinlerinde değişiklik**, (östrojen direnci, malign hipertermi, dopamin reseptörleri, tüberküloza ve diğer enfeksiyonlara direnç vb.)
- 3- **Fazla enzim**, (Dihidrofolat redüktaz fazlalığı; metotreksat ve 5-florourasile direnç, Porifiriler vb.)
- 4- Etiyolojisi bilinmeyen grup, (kortikosteroid ile indüklenmiş glokom, Fenitoin'e bağlı dişeti hipertrofisi, oral kontraseptif kullanıcılarında serebral ven trombozu için artmış risk)

Farmakogenetik Hastalık Örnekleri

Malign Hipertermi

Malign hipertermi, otozomal dominant geçişli, sık kullanılan ve inhalasyon yolu ile alınan anestetiklere (halotan gibi) ve süksinilkolin gibi kas gevşeticilere karşı, vücut ısısında aşırı artış, devamlı kas kontraksiyonu ve hiperkatabolizma ile karakterize istenmeyen bir yanıttır. Sık olmasa bile anesteziye bağlı önemli ölüm nedenlerinden biridir.

Bu hastalıktaki temel fizyolojik anormallik, kas sarkoplazmasında iyonize kalsiyum düzeyinin artmasıdır. Bu yükseklik, kaslarda sertlik, vücut ısısında yükselme, ağır kas hasarını düşündüren serumda kreatinin fosfokinaz (CPK), fosfat ve potasyum yükselmesine yol açar. Ayrıca şiddetli laktik asidoz da görülür.

Malign hipertermili hastaların %50 kadarında kalsiyum iyon serbestleştirme kanalını kodlayan Ryanodine Receptor (RYR1) geninde mutasyon vardır. RYR1 geni 19'uncu kromozom üzerinde yer almaktadır (19q13.1) (MSH1: Malignant Hyperthermia, Susceptibility 1). Malign hipertermi için başka lokuslar da bulunmuştur MSH2 (kromozom 17q), MSH3 (kromozom 7q), MSH4 (kromozom 3q), MSH6 (kromozom 5p), ve MSH5'in (kromozom 1q32) ise dihidropiridin reseptörü α -1 alt ünitesini kodlayan CACNL1A3 genindeki mutasyon nedeni ile olduğu saptanmıştır.

Anestezi alması gereken riskli bireylerde çok dikkatli olunması gerektiği açıktır. Klinik olarak çok ayırt edilemeyen etkilenmiş bireyler için kas güçsüzlüğü ve yüksek CPK düzeylerini incelemek yararlı olabilir. Dantrolene sodyum beklenmeyen yanıtın şiddetini azaltmada etkilidir. Riskli hastalara alternatif bir başka anestetik ilaç kullanılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından cerrahi öncesi profilaktik olarak dantrolenin oral alımı önerilmektedir.

Süksametonyum Duyarlılığı

(Psödokolinesteraz eksikliği, butirilkolinesteraz eksikliği)

Süksametonyum (süksinilkolin), genel anestezi trakeal intübasyonu kolaylaştırmak için nöromusküler blokajı indüklemeye kullanılan bir ilaçtır ve plazmada psödokolinesteraz tarafından metabolize edilir. Normalde bu çok çabuk olur ve nöromusküler blokaj 5 dakikadan daha az sürer. Bazı psödokolinesteraz varyantları (BChE)

için homozigot veya compound heterozigot olan hastalar duyarlılığı ve miktarı azalmış anormal bir psödokolinesteraza sahiptir. Bu varyantları taşıyan bireyler, süksametonyum ile karşılaştıklarında yapay solunum desteği gerektiren belirgin şekilde uzamış nöromusküler blokaj ve paralizi geliştirir. Çok duyarlı kişilerde apne 3 güne kadar uzayabilir. Bu bireyler normalde tamamen asemptomatiktir. Otozomal resessif kalıtımın söz konusu olduğu durumun ciddiyeti nedeni ile aile üyeleri biyokimyasal ve hatta mümkünse moleküler olarak analiz edilmelidir.

Psödokolinesterazı kodalayan Pseudocholinesterase E1 (CHE1) geni 3q26.1'de lokalizedir. Sık görülen U ("usual") aleli'nin yanı sıra çeşitli düşük aktiviteli varyantlar ("atypical" A, "flouide resistant" F, "Kalow" K ve J varyantı), CHE1 genindeki anlamsız mutasyonlar/delesyonlar ile oluşan sessiz aleller de ("silent" S: aktivite hiç yok) bulunmuştur. Sık görülen alel'in homozigot (U/U) ve heterozigot olduğu (U/S, U/J, U/K, U/A, U/F) durumlarda duyarlılık normaldir. A/K genotipli bireylerde duyarlılık nadiren artmakla birlikte A/J, F/F, F/S, A/F genotipli bireylerde orta derecede artmıştır. Atipik ve Silent fenotipi oluşturan A/A, A/S ve S/S genotipli bireylerde ise duyarlılık aşırı derecede artmıştır.

Asetilasyon Polimorfizmi

İlaçların metabolize edilmesinde rol oynayan Faz II enzimlerinden N-asetil transferazlar (NAT) ilaç yanıtını değiştirebilen polimorfik enzimlerdir. N-asetiltransferaz genindeki varyasyon, insanları

yavaş asetilatör ve hızlı asetilatörler olarak ayırır. Bu durum izoniyazid (antitüberküloz) ve prokainamid (antiaritmik) gibi bazı önemli ilaçların çok farklı kan konsantrasyonları ve yarılanma ömürleri ile karşımıza çıkar. Bu önemli farmakogenetik polimorfizm, tüberkülozun izoniazid ile tedavisi sırasında, periferik nöropatinin yüksek sıklıkta gözlenmesi ile keşfedilmiştir. İlaçın yavaş veya hızlı inaktive edici fenotipleri, primer olarak 8'inci kromozom (8p23.1-p21.3) üzerinde N-asetiltransferaz genindeki (NAT2) allelik farklılıklara bağlıdır. Sekizinci kromozom üzerindeki ikinci bir N-asetiltransferaz geni (NAT1) bulunmuştur. Bu gende tek bir yavaş asetilleyici polimorfizm bulunmuştur. Yavaş inaktive eden kişiler, yavaş inaktive edici alel için homozigottur, hızlı inaktive edici kişiler, hızlı inaktive edici alel için ya homozigot ya da heterozigotturlar.

İzoniazid (INH) inaktivasyonundaki etkilerinin yanı sıra asetilasyonun yavaş ya da hızlı oluşu, dapson, prokainamid, hidralazin, sulfonamidler gibi çok sayıda diğer ilacın ve ksenobiotiklerin yıkımını da etkiler. Örneğin hızlı asetilleyici olan bireylerde, izoniazid tedavisinde başarısızlık oranı arttığı gibi, hipertansiyonun kontrolü için daha yüksek dozlarda hidralazin kullanımı, lepranın ve diğer bazı enfeksiyonların kontrolü için daha yüksek dozlarda dapson kullanımı gerekir. Tersine yavaş asetilleyici olanlarda hidralazin kullanımı sırasında lupus eritematozus benzeri sendrom. İzoniazid tedavisi sonrası hematolojik yan etkiler ve sulfonamidlerin indüklediği idiyosenkrozik yan etkiler görülebilir. INH'nın fenitoin (Dilantin) ile birlikte alınması antikonvülsanın çok yüksek



bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliği olan bireyler, ilaçlara bağlı hemoliz riski taşımaktadır. G6PD eksikliği bu güne kadar 400'den fazla varyantı ile tanımlanan hastalıklar arasında genetik olarak en heterojen olanlardan biridir. Bu varyantların 70'den fazlasında moleküler düzeyde tanımlama yapılmıştır. Bu enzimopati orijinal olarak antimalarial bir ajan olan primakinin hemolitik anemi yaptığıının anlaşılması ile dikkat çekmiştir. G6PD eksikliğinde primakin gibi oksidan ilaçlar, hücrede redükte glutatyonu azaltır, oksidatif zedelenme hemolize neden olur. Diğer hemoliz yaratan ilaçlar arasında sulfonamid grubu antibiyotikler, dapson gibi sulfonlar (lepra ve pneumocystis carini enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın

hatta toksik seviyelere ulaşması ile sonuçlanır ve ilaç etkileşiminin etkileri yavaş asetilatörlerde daha belirgindir. INH'nin hepatotoksik etkisi de yavaş inaktive eden bireylerde daha sıktır. Bunlara ek olarak yavaş asetilleyiciler karsinojenlerle (benzidin gibi) karşılaştıklarında mesane kanseri riskinde artma, postmenopozal dönemde sigara içen bayanlarda meme kanseri riskinde artma söz konusudur. Yavaş asetilleyici alleller belirgin etnik farklılıklar gösterirler.

Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD), X'e bağlı geçiş gösteren ve insanlarda sık görülen

olarak kullanılır), naftelen (naftalin tabletleri) ve az sayıda diğer başka ajanlar vardır. Favizm ise G6PD eksikliğine bağlı, bakla (vicia faba) yenmesi sonrası ortaya çıkan hemolitik anemidir. Enzim eksikliği dolayısı ile hücreler bakla içindeki oksidan ajanlara duyarlı hale gelmiştir.

Farmakogenetikten beklenen yararlar nelerdir?

• Daha Etkili İlaçlar

İlaç firmaları, hastalıklar ve genlerle ilgili bilgiler ışığında proteinler, enzimler ve RNA moleküllerinin esasına dayalı ilaçlar üretebilecektir. Bu

ilaç keşfini kolaylaştıracak ve spesifik hastalıkların tedavisini hedefleyen ilaçların yapılmasına izin verecektir. Bu durum yalnızca tedavi etkilerini en üst düzeye çıkarmakla kalmayacak sağlıklı hücrelerin hasarlanma olasılığını da azaltacaktır.

- **İlk uygulamada, daha iyi daha güvenli ilaçlar**

Standart uygulanan deneme-yanılma metodunun yerine, hastaların tedavinin başlangıcında doğru ilaçlarla karşılaşması sağlanacaktır; doktorlar hastaların genetik yapısını analiz edebilecek ve başlangıçtan itibaren en uygun ilacı reçete edebilecektir. Bu durum, yalnızca tahmin ile doğru ilacı bulmak yerine, tedaviye doğru ilaçla başlama şansını doğuracaktır. Böylece iyileşme süreci kısalacak ve yan etki olasılığı da ortadan kalkacaktır.

- **Uygun ilaç dozajlarını belirlemenin en doğru metodları**

Şu anda uygulanan ağırlık ve yaşa dayalı dozaj belirleme, yerini bireylerin vücudunun ilacı işleme ve metabolize etme sürecine dayalı genetik yapılarına uygun dozajlara bırakabilir. Bu durum tedavinin değerini arttırırken; aşırı doz olasılığını da azaltacaktır.

- **Hastalık için gelişmiş tarama**

Bireylerin genetik kodunu bilmek; erken yaşta uygun yaşam stili ve çevresel değişiklikler yapmasına izin verebilecek, genetik hastalıkların etkisini azaltacak veya ortaya çıkışını önleyebilecektir. Ayrıca, belirli bir hastalığa yatkınlığın olduğunun

bilinmesi, dikkatli izleme ve tedavi etmeyi sağlayabilecektir.

- **Daha iyi aşılar**

DNA veya RNA genetik materyalinden yapılan aşılar; var olan aşılardan, riski olmaksızın tüm faydalarını gösterir. Bu aşılar, immün sistemi aktive edecek fakat enfeksiyonlara neden olmayacaktır. Ucuz, stabil ve saklanması kolay nitelikte olacaktır.

Bugün farmakogenomik kullanılmakta mıdır?

Sınırlı düzeyde kullanılmaktadır. Karaciğer enzimlerinden sitokrom P450 ailesi, 30 dan fazla ilaç grubunun yıkılmasından sorumludur. Bu enzimleri kodlayan genlerdeki DNA varyasyonları, onların belli ilaçları metabolize etme yeteneğini etkileyebilir. CYP enzimlerinin daha az aktif ya da inaktif formlarının, ilaçları yeterince yıkamaması ve etkin bir şekilde vücuttan elimine edememesi hastalarda aşırı ilaç dozu reaksiyonuna neden olabilir. Bugün klinik denemeler yapan araştırmacılar, hastaları taramak ve izlemek için sitokrom P450 genlerindeki varyasyonları tespit etmek üzere genetik testler kullanır. Bunlara ilave olarak pek çok ilaç şirketi, kimyasalların içeriklerini CYP enzimlerinin varyant formları tarafından nasıl daha iyi yıkılabileceklerini görmek için taramaktadır.

TPMT (tiopürin metiltransferaz) olarak isimlendirilen bir diğer enzim, tiopürinler olarak isimlendirilen bir grup ilacı yıkarak; yaygın çocukluk

çağı lösemisinin kemoterapi tedavisinde, önemli bir rol oynar. Kafkas ırkının küçük bir kısmı, bu proteinin aktif formunun üretilmesini engelleyen genetik varyantlara sahiptir. Bu varyanta sahip bireylerde, tiopürinler toksik seviyelere yükselir. Çünkü TPMT'nin inaktif formu ilacı yıkamaz. Kemik iliğinde toksik etki yapan bir metabolit oluşur ve bu bireyler ölümcül kemik iliği baskılama riskine sahiptir. Günümüzde doktorlar, bu eksikliği olan hastaları taramak için genetik bir test kullanabilmekte ve TPMT aktivitesi, uygun tiopürin dozaj seviyelerini belirlemek için izlenebilmektedir.

Farmakogenomik sürecindeki engeller nelerdir?

Farmakogenomik geliştirmekte olan bir araştırma alanıdır. Farmakogenomiğin faydalarından önce bazı engellerin üstesinden gelinmelidir. Bu engeller bazı ana başlıklar altında incelendiğine, aşılımları için uzun bir sürece ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

İlaç cevabını etkileyen gen varyasyonlarının bulunmasının kompleksliği

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), genom dizisinde tek bir nükleotid (A,T,C veya G) değiştiği zaman görülen DNA dizi varyasyonlarıdır. SNP'ler 3 milyar baz çiftlik (bp) insan genomu boyunca her 100-300 bp de bir görülür. Böylece

milyonlarca SNP, ilaç cevabına etkilerini (eğer var ise?) belirlemek için analiz edilmeli ve saptanmalıdır. Bundan daha komplike olan süreç, her bir ilaç cevabına katılan genler hakkındaki bilgimiz ile sınırlıdır. Çünkü pek çok gen, cevapları etkileyebilir. Gen varyasyonlarının etkilerini anlamak, hem uzun zaman alan hem de komplike bir süreçtir.

Çok sayıda farmakogenomik ürün yapmak için ilaç şirketlerinin yaklaşımı

Çoğu ilaç şirketi, ilaç geliştirmede "herkese uygun tek ürün" başarısına sahiptir. Çünkü bir ilacın rafa gelmesi için milyonlarca dolarlık bir bedel harcanmaktadır. Dolayısıyla bu şirketler, popülasyonun yalnızca küçük bir kısmına hizmet edecek alternatif bir ilaç geliştirmekle uğraşacaktır!

İnsan sağlığı ile uğraşanların eğitimleri

Farklı popülasyonlarda, aynı durumu tedavi etmek için, çok sayıda değişik farmakogenomik ürün hakkında bilgi sahibi olmak, tanımak ve bu ilaçları reçetelendirmek gerekeceği için olay, daha komplike hale gelecektir. Doktorların da her bir hastaya, hangi ilacın daha etkin olduğunu belirlemek için ek bir inceleme yapması gerekecektir. Bunların ötesinde reçete yazan bütün branş doktorlarının, tüm bu işlemleri yapabilmesi için uzmanlık alanları ne olursa olsun genetiği daha iyi anlaması gerekecektir.

Kaynaklar

- 1- Firth H.V., Hurst J.A., Hall J.G. : Oxford Desk Reference Clinical Genetics.Oxford university press Inc., New York, 2006.
- 2- Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4th. Ed Churchill Livingstone, London, Vol: 3, 4070-4115, 2002.
- 3- Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Boerkoel C.F. Thomson&Thomson Tibbi Genetik, Ankara, Güneş Kitapevi, 2005.
- 4- Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. Apr 15, 1998. 279(15):1200-5.
- 5- Hodgson J., Marshall A. Pharmacogenomics: will the regulators approve? *Nature Biotechnology*. 16: 243-246. 1998.
- 6- Abbott A. With your genes? Take one of these, three times a day. *Nature* 2003;425:760-762.
- 7- Evans WE and McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New Engl J Med* 2003;348:358-349.
- 8- Weinshilboum R. Inheritance and Drug Response. *New Engl J Med* 2003; 348:529-537.
- 9- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), {2007}. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

İnsanlarda Genetik Varyasyon: Polimorfizm ve Mutasyon

Doğal Varyasyon / DNA Polimorfizmi

Herhangi iki insanın DNA dizisi yaklaşık %99.9 özdeşdir. Bireyler arasında DNA dizilerinin küçük bir kısmı ise kesin olarak farklıdır. Bu durum, insanlar arasında genetik olarak belirlenen çeşitlilikten sorumludur. İnsan genetikçileri için, farklı kişilerde, aynı genetik materyalin farklı versiyonlarının varlığı önemlidir çünkü Genetik belirteç (markır) olarak kullanılırlar.

Genetik polimorfizm, bir popülasyonda, farklı alellere bağlı olarak, genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotipin görülmesidir. Polimorfizm, tüm birey düzeyinde (Fenotip), proteinlerin ve kan gruplarının varyant formlarında (biyokimyasal polimorfizm), kromozomların morfolojik özelliklerinde (kromozomal polimorfizm), DNA düzeyinde nükleotid farklılıkları (DNA polimorfizmi) şeklinde görülebilir.

İnsanda Polimorfik Özellik Örnekleri

Kromozomal	(Yq uzunluk, sentromerik heterokromatin büyüklüğü)
Kan grupları	(ABO, MN, Rh)
Hücre yüzey antijenleri	(HLA)
Eritrosit enzimleri	(Adenilat kinaz, fosfoglukomutaz, asit fosfataz 1)
Serum Proteinleri	(Haptoglobinler)
DNA polimorfizmleri	Kesilen parçaların uzunluk polimorfizmleri (RFLP) Değişken ardışık tekrar polimorfizmleri (VNTR)

Hastalık Nedeni Olan Mutasyonlar

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Polimorfizme karşılık, mutasyon terimi genellikle bir türün çoğu bireyinde bulunmayan ve hastalıkla ilişkili olan (veya hastalık riski olan) DNA dizisindeki değişiklikleri anlatmak için kullanılır. Hücrede kromozom sayılarını etkileyen mutasyonlar (genom mutasyonları), tek tek kromozomların yapılarını değiştiren mutasyonlar (kromozom mutasyonları) ve her bir genin değişimine neden olan mutasyonlar (gen mutasyonları) olmak üzere üç sınıfa ayrılırlar. En genel tanımlama ile gen mutasyonları, DNA dizisindeki tek bir nükleotid değişimi (nokta mutasyonu) ile oluşabileceği gibi delesyon ve insersiyonlar ile de oluşabilirler. Mutasyonun tipine göre, yaratacağı etki de farklı olacaktır. Ör. bir gen mutasyonu enzimin aktivitesini arttırabilir, azaltabilir, fonksiyonel olarak inaktif bir proteine neden olabilir.

Mutasyon Tipleri ve Olası Sonuçları

Mutasyon tipi	Sonuçları
Nokta mutasyonu	Sessiz: aynı aminoasit Yanlış anlamlı: değiştirilmiş aminoasit→değişmiş aktivite Anlamsız: dur kodonu→ proteinin erken sonlanması→ fonksiyon/aktivite kaybı
Delesyon/İnsersiyon 3 bp'den çok 3 bp'den az	Proteine, aminoasidin delesyonu/insersiyonu Değişmiş okuma çerçevesi→ değiştirilmiş aminoasit dizisi, sıklıkla proteinin erken sonlanması→ fonksiyon/aktivite kaybı
Dinamik/Satabil olmayan (Üçlü nükleotid tekrar dizileri)	Değişmiş gen ifadesi→ azalmış transkripsiyon veya translasyon, değişmiş transkript?



Doç. Dr. Mehmet Ali ERGÜN

Malatya, 1970 doğumlu olan Dr. Ergün, TED Ankara Koleji'nden 1988 yılında mezun oldu ve aynı yıl Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim görmeye başladı. 1996-1999 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi tamamladı. 2000 yılında Ankara Zübeyde Hanım

Doğumevi'nde çalıştıktan sonra, Ekim 2000 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Uzman kadrosuna atandı. 2003-2005 yılları arasında Öğretim Görevlisi olarak görev yapan Dr. Ergün Ocak 2006 tarihinde Yardımcı Doçent, Ekim 2006 tarihinde Tıbbi Genetik alanında Doçent unvanı aldı. Aynı anda Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'nda görevlendirmeye öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Dr. Ergün'ün uluslararası dergilerde yayınlanmış 30 adet makalesi mevcuttur.

GEN TEDAVİSİ

Rekombinant DNA teknolojisinin, İnsan Genom Projesinin ve moleküler biyolojideki hızlı gelişmelerin genetik ve diğer hastalıkların tedavisine gelecek yıllarda büyük katkı sağlayacağı açıktır. Genetik hastalıklarda, edinsel hastalıklardan farklı olarak, sadece hastanın değil ailenin diğer bireylerinin de risklerinin araştırılması ve bilgilendirilmeleri gereklidir. Tek gen hastalıklarının tedavisinde temel prensip; hatalı proteinin değiştirilmesi, fonksiyonunun iyileştirilmesi ve eksikliğin/fazlalığın etkilerinin giderilmesidir (Tablo 1). Günümüzde söz konusu hastalıklarının tedavisi oldukça yetersizdir. Gen tedavisi, hastalığın oluş mekanizması ve ortaya çıktığı dönemde yaptığı geri dönüşümez patolojileri nedeni ile tek gen hastalıkları için ümit ve-

rici bir yöntemdir. Ancak uygulanabilmesi için hastalığın biyokimyasal temelini aydınlatılması, patofizyolojisinin anlaşılması ve doğru moleküler tanı ön şarttır ancak pek çok genetik hastalığın mutant gen lokusu henüz bilinmemektedir.

Gen tedavisi, tedavi amaçlı olarak hücreye bir genin aktarılmasıdır. Tedavinin amacı ise, mutant (farklanmış: değişime uğramış) fenotipi düzelterek hastanın iyileştirilmesidir. Germ hücrelerine gen kopyasının aktarılması (germinal genoterapi) yeni mutasyon yaratma riski taşıdığı ve oluşan mutasyonun da yeni kuşaklara aktarılma riski olduğu için, etik olarak uygun bulunmamaktadır. Tedavi için, normal genin uygun somatik hücreye (somatik genoterapi) aktarılması gerek-

mektedir. Bu gen aktarımı esas olarak iki yöntem sonrasında uygulanmaktadır. Birincisi *ex vivo* yöntemdir ki burada kültürde üretilen hücrelere gen transfer edilir ve daha sonra hastaya verilir. İmmün cevap ortaya çıkmaması için genellikle oto-log hücreler tercih edilmektedir. Diğer ise *in vivo*

yöntemdir. Genlerin direkt olarak dokulara transfer edildiği bu yöntem, hücrelerin kolay kültüre edilemeyeceği durumlarda tercih edilmektedir. Bu uygulama, viral vektörler veya direkt DNA'nın transfer edilmesinde kullanılan yöntemdir.

Tablo 1: Genetik Hastalıkların Tedavisi için Kullanılan Yöntem Örnekleri*

Tedavi	Hastalık
İlaçlar ile enzim indüksiyonu	Konjenital non-hemolitik sarılık
Fenobarbiton	
Eksik enzim/proteinin yerine konması	
Doku tırsplantasyonu <i>Kan transfüzyonu</i>	adenozin deaminaz eksikliğine bağlı SCID tedavisi mukopolisakkaridozlar
<i>Kemik iliği transplantasyonu</i> <i>Enzim/protein preparatları</i> Tripsin α_1 – antitripsin Faktör VIII α -glukozidaz	tripsinojen eksikliği α_1 – antitripsin eksikliği hemofili A Gaucher hastalığı
Vitamin veya koenzim eksikliğinin yerine konması B6 B12 Biotin D	homosistinüri metilmalonik asidemi propiyonik asidemi D vitaminine dirençli raşitizm
Eksik ürünün yerine konması	
Kortizon Tiroksin	konjenital adrenal hiperplazi konjenital hipotiroidizm
Diyette substrat kısıtlaması	
<i>Aminoasitler</i> <i>fenilalanin</i> <i>lösin, izölösin, valin</i> <i>Karbonhidrat</i> <i>galaktoz</i> <i>Lipid</i> <i>kolesterol</i> <i>Protein</i>	Fenilketonüri Maple syrup urine hastalığı Galaktozemi Ailesel hiperkolesterolemi Üre siklus hastalıkları
İlaç tedavisi	
<i>Aminokaproik asid</i> <i>Dantrolen</i> <i>Kolestiramin</i> <i>Lovastatin</i> <i>Pankreatik enzimler</i> <i>Penisilamin</i> Sodyum benzoat Bütirat	Anjionörotik ödem Malign hipertermi Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel hiperkolesterolemi heterozigotları Kistik fibrozis Wilson hastalığı, sistinüri Üre döngüsü hastalıkları Orak hücreli anemi ve β talasemi

İlaç/gıda sakınılması Sulfonamidler Bakla Barbitüratlar	G6PD eksikliği Porfiri
Hastalanmış dokunun değiştirilmesi Böbrek transplantasyonu Kemik iliği transplantasyonu Karaciğer transplantasyonu	Erişkin polikistik böbrek hastalığı Fabry hastalığı β talasemi, X'e bağlı SCID, Wiskott Aldrich sendromu Hurler sendromu α_1 – antitripsin eksikliği
Hastalanmış dokunun çıkarılması Kolektomi Splenektomi	Polipzis koli Kalıtsal sferositoz
Cerrahi düzeltme operasyonları	Konjenital malformasyonlara yönelik operasyonlar Konjenital kalp hastalığı Pilor stenozu Yarık dudak –damak Omfalosel İnmemiş testis

* Muller RF, Young ID: Emery' Elements of Medical Genetics , 9th ed. Churchill Livingstone, 1997 kitabının 23. bölümündeki tabloda yararlanılmıştır.

SCID: ağır kombine immün yetmezlik, G6PD: glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

Etik ve etkin bir gen tedavisi için bazı temel ön koşulların yerine getirilmesi gereklidir. Bunlar;

- İlgili gen lokusunun, moleküler patolojisinin ve hastalığın biyokimyasal temelini bilmesi,
- Hastalığın şiddetinin ağır ve diğer tedavi yöntemlerine göre risk/yarar oranının daha yüksek olması,
- İyi bir hedef hücrenin veya dokunun bulunması,
- Genin yapısı, kullanılacak vektör ve hedef hücrenin uygun olduğunun, kültüre edilmiş hücrelerde ve hayvan deneyleri ile gösterilmiş olması,

- Protokollerin uygunluğunun ilgili komitelerce onaylanmasıdır.
- İlgili gen lokusunun, moleküler patolojisinin ve hastalığın biyokimyasal temelini bilmesi,

Gen lokusunun ve moleküler patogenezin bilinmesi hastalığın tedavi stratejisinin belirlenmesinde çok önemlidir. Tek gen hastalıklarının içinde oldukça büyük bir kısmı kapsayan otozomal dominant (OD) hastalıklarda, çoğunlukla mutasyon ilgili gen kopyasının **fonksiyon kaybı (loss of function)** ile ilişkilidir. Burada gen tedavide, ilgili genin normal bir kopyasının yerine konulması en etkili yaklaşım olacaktır. Oysa daha nadir de olsa Huntington hastalığında olduğu gibi, **genin farklanmış ve/veya artmış fonksiyonunun (gain of function)** olduğu durumda, normal bir gen kopyasının verilmesi hastalığın ilerlemesini daha da dramatik hale getirecektir. Bu durumda uygun yaklaşım normal kopyanın

mutant kopya ile homolog olarak rekombinasyonunu yapmak veya mutant geni ona komplementer (karşıklık gelecek olan; baz eşleşmeleri uyumlu) olan bir oligonükleotid ile kapatmaktır. Burada oligonükleotid olarak genellikle kısa RNA dizileri kullanılarak proteinin sentezlenmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır.

- *Hastalığın şiddetinin ağır ve diğer tedavi yöntemlerine göre risk/yarar oranının daha yüksek olması,*

Gen tedavide seçilecek hastalık klinik olarak son derece şiddetli seyreden, diğer tedavi yöntemlerinden etkin olarak faydalanmayan ve ilerleyici bir hastalık olmalıdır. Örneğin transfüzyon gereken β -talesemi hastalığı, Duchenne kas distrofisi, ağır immun yetmezlik tabloları gibi...

- *İyi bir hedef hücrenin veya dokunun bulunması,*

Burada seçilecek hücrelerin yaşam sürelerinin uzun ve aynı zamanda da kendiliğinden çoğaltılma (replik olma) özelliklerinin olması gerekmektedir. İdeal hedef hücreler kök hücreleri veya çoğalma potansiyeli yüksek olan öncül hücrelerdir. Şu anda bu hücreler için gen transferinde kullanılan doku kemik iliğidir. Endotel hücreler damarların duvarlarını çevreledikleri için çok kullanışlı hedef hücreler olabilirler

- *Genin yapısı, kullanılacak vektör ve hedef hücrenin uygun olduğunun, kültüre edilmiş hücrelerde ve hayvan deneyleri ile gösterilmiş olması,*

Gen tedavisinde, gen transferi iki şekilde yapılmaktadır. Biri virüs aracılı gen transferidir ki, burada virus vektör; yani geni taşıyan araçtır. Bu şekildeki transfere **transdüksiyon** denilmektedir. Diğer ise virüs kullanılmadan, örneğin direkt enjeksiyon gibi yöntemleri kullanarak gen transferi yapmaktır ki buna da **transfeksiyon** denilmektedir. Transfer sonucu gen kromozomlara entegre olabilir ya da ekstra kromozomal olarak (epizomal) kalır.

Gen tedavisi ilk defa 1980 yılında otozomal resesif bir hastalık olan β -talesemide, globulin geninin transferi ile denenmiş ama transfer başarılı olmadığı için genin etkin düzeylere ulaşması sağlanamamıştır. İlk defa başarı ile, virüs aracılı gen transferini 1990 yılında Dr. French Anderson ve arkadaşları gerçekleştirmiştir. Bu ekip, **adenozin deaminaz enzimi** (ADA) eksikliği olan iki çocukta, viral vektör olarak adenovirüsü kullanarak, gen tedavisini uygulamışlardır. ADA eksikliği, çok nadir görülen ve immün sistemin etkilendiği bir hastalıktır. Öyle ki tedavi edilmediği takdirde herhangi bir viral enfeksiyon bile, hastada ağır bir klinik tabloya neden olabilmekte hatta hastanın yaşamını tehdit etmektedir. ADA eksikliğin, gen tedavide seçilmesinde, bu enzimin az miktarda üretiminin bile klinik yararı olması, yüksek miktarlarda üretiminin de ciddi zarar oluşturmaması etkili olmuştur. Yani oluşacak ADA proteinin düzeylerinin çok sıkı kontrolü gerekmemekte, bu da gen tedavinin başarı şansını artırmaktadır. Sonuç olarak iki çocuktan bir tanesi tedaviden orta düzeyde yarar görürken, Ashanti De Silva adında 4 yaşındaki çocuk tedaviye çok iyi cevap verdiği için, tarihe adını gen tedavisinin başarı ile uygulandığı ilk hasta olarak yazdırmıştır.

Gen tedavide en sık kullanılan vektörler **adenovirüsler** ve **retrovirüslerdir**. Her ikisinin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur. **Adenovirüsler**, hem bölünen hem de bölünmeyen hücreleri hedef alabilmektedir. Bunların en büyük avantajı kendi DNA'larının girdikleri konakçı DNA'larına entegre olmamaları (insertional mutagenesis) yani konakçı DNA'larına zarar vermemeleridir. Bu avantajlı durum aynı zamanda transfer edilen genin kısa süreli ifade edilmesine neden olmaktadır, yani uzun süreli etki söz konusu olamamaktadır. En büyük ve korkulan dezavantajı ise immunojenik etkisidir. Üre döngüsü hastalıklarından ornitin transkarbamilaz eksikliği olan bir hastanın gen tedavisi esnasındaki immün reaksiyon sonucu ölümü, bu viral ajanla olan çalışmaların tekrar sorgulanmasına neden olmuştur. Yine de büyük genlerin (35 kilobazlık genler) transferini sağlaması açısından değerlidir. **Adenoilişkili virüsler** DNA virüsleridir ve üst solunum sistemine, korneaya ve gastrointestinal bölgeye özgüllük gösterirler ve daha küçük genlerin (4.5 kilobazdan küçük) transferinde kullanılmaktadır. Hem bölünen hem de bölünmeyen hücreleri enfekte ederler. Kromozomal DNA'ya entegre olduğu için transfer edilen genin etkisi uzun sürecektir. Bölünmeyen hücrelere transfer edilebilmesi ve az immün yanıt oluşturması avantajlarıdır.

Retrovirüsler, pek çok hücreye girebildikleri ve immün reaksiyon oluşturmadıkları için, 8 kilobazın altındaki genlerin transferinde kullanılmaktadırlar. Sadece proliferen olan hücreleri etkilemesi kanser tedavilerinde önemlidir. Tedavi sırasında bölünmeyen hücrelerin korunması bu bakımdan

avantaj yaratmaktadır. Bunların en büyük dezavantajı konakçı hücrenin DNA'sına entegre olmalarıdır (insertional mutagenesis). Konakçı hücre DNA'sına girmeleri, DNA'da hasara neden olmaktadır ve hastalarda kanser oluşumuna neden olabilmektedir. Sonuç olarak hastanın mutant geninin tedavisi amaçlanırken, kullanılan vektörün dezavantajına bağlı ölüm görülebilmektedir.

Vektör olarak kullanılan bir diğer virüs **lenti-virüstür**. Bunlar retrovirüs formları olduğu için, retrovirüslerle aynı dezavantaja (insertional mutagenesis) sahiptirler. Avantajları bölünmeyen hücrelere de etki edebilmeleridir.

Virüs harici gen transferi (**transfeksiyon**), direkt DNA'nın verilmesi ile, lipozomlar ile ve reseptör aracılı endositoz ile olmaktadır. Transfeksiyonun en büyük avantajı, konakçı hücreye entegrasyonun (insertional mutagenesis) engellenmesi yani DNA hasarının önlenmesidir. Viral ajan olmadığında sağlanan bu yarar, hangi yöntem seçilirse seçilsin DNA'nın konakçıda kısa süreli kalması ile sonuçlanmakta ve etkin tedavinin yapılamamasına neden olmaktadır. DNA'nın **direkt olarak enjeksiyonu** ilk defa, distrofin geninin eksikliği veya kısmi azlığı ile seyreden Duchenne kas distrofisinde, kaslara direkt DNA'nın verilmesi ile denenmiştir. Bazı kaslarda az oranda distrofin genine rastlansa da, uzun süreli olarak genin kas dokuda etkinliği sağlanamamıştır. Sık görülen hastalıklardan olan (1/600 – 1/10 000) kistik fibrozisde, DNA **lipozom** içinde hastaya verilmiştir. Lipozomlar, zarda çözünebilen sentetik lipid yapıda veziküllerdir. Bunlar çok büyük DNA

moleküllerini taşıyabilmeleri açısından avantajlı olmakla beraber, sürekli olarak genin ifadenmesi sağlanmadığı için tedavide etkin düzeylere çıkılamamaktadır. Diğer yöntem olan **reseptör aracılı endositoz**da, amaç hücre yüzeyindeki proteine DNA'nın bağlanarak hücre içine sokulmasıdır. Buradaki en büyük dezavantaj ise hücrede bulunan yıkım organeli olan lizozomların, diğer endositoz materyallerini yıktığı gibi, DNA'yı da yıkmaları ve çok az oranda DNA'nın ortamda kalabilmesidir. Burada da etkin tedavi sürecini başlatacak kadar DNA'nın ortamda kalabilmesi sağlanamamaktadır.

- *Protokollerin uygunluğunun ilgili komitelerce onaylanması,*

Gen tedavideki en hassas noktayı **etik yaklaşımlar** oluşturmaktadır. Gen tedavi için başvuran hastalar, tüm tedavi şanslarını denemiş artık son umut olarak buna yönelmiş ve en önemlisi 'artık kaybedecek hiçbir şeylerinin kalmadığını' düşünen hastalardır. Onlar her şeyi denemeyi göze almış durumdadırlar. Tedavi protokolleri ise çoğunlukla denenmemiş veya çok az denenmiş ve güvenliliği hakkında çok fazla veri içermeyen yaklaşımlardır. O yüzden burada, tedaviyi planlayan, hastalara bilgilendirilmiş onam sunan ve tedaviyi gerçekleştirecek olan hekimlere çok büyük sorumluluk düşmektedir. Bu nedenle gen tedavi protokollerinin hem lokal, hem de ulusal etik komitelerden onaylarının alınmış olmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak; gen tedavisin üç temel riski- ni;1- hastanın vektöre veya transfer edilen gene

olumsuz reaksiyon vermesi, 2- transfer edilen genin hastanın DNA'sına entegre olarak bir protoonkogeni aktive etmesi ya da herhangi bir tümör baskılayıcı genin yapısını bozarak kansere yol açması, 3- yerleştirilen genin çok temel bir genin yapısını bozması ve hücrenin yaşamını sonlandırması olarak özetleyebiliriz. Tüm bu riskleri önlemeye yönelik yeni düzenlemeler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Tek gen hastalıkları ve son yıllarda da kanserler için gen tedavisi uygulamaları henüz istenilen seviyede bir başarı yakalamasa da, bu konudaki çalışmalar artan bir ivme ile devam etmektedir. Gen tedavisinin, uzun vadede hastalıkların tedavisi için oldukça ümit verici bir yöntem olduğu son derece açıktır.

Kaynaklar:

- 1- Basel TB, Boston M (1999). **Gene therapy: principles and applications**, Birkhauser Verlag, pp. 1-102.
- 2- Selkirk SM. Gene therapy in clinical medicine. **Postgrad Med J**, 2004, 80(948):560-70.
- 3- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Boerkoel III CF (2005). **Thompson & Thompson: Tıbbi Genetik**. 6. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, Sayfalar: 269-275.
- 4- Young ID (2005). **Medical Genetics**, 1st Ed. Oxford University Press. pp. 232-239.
- 5- Muller RF, Young ID (1997). **Emery' Elements of Medical Genetics**, 9th ed. Churchill Livingstone, Edinburg. pp. 277-286.

FARMAKOEKONOMİ

Kevin A. Schulman, Henry A. Glick,
Daniel Polsky, K. R. John,
Wohn M. Eisenberg

Farmasötik ürünler gibi yeni tıbbi teknolojilerin geleneksel değerlendirmesi yarar, etkililik ve güvenlik üzerine dikkati içermektedir. Bu tarz analizler için metodoloji iyi oluşturulmuştur ve ilacın pazarlanması öncesinde çoğu kez güvenlik ve etkililik çalışmalarına gereksinim duyulmuştur. Son zamanlarda, çok çeşitli alandan sağlık araştırmacıları klinik bakımın ekonomik etkilerini değerlendirmek için yeni teknolojiler ve yeni tıbbi teknolojiler geliştirdiler. Klinisyenler, eczacılar, ekonomistler, epidemiolojistler, işletim araştırmacıları ve başkaları yeni klinik ekonomi alanına katkıda bulunmuşlardır ve gelişmekte olan bir alan hasta bakım ve tedavisinde farklı yaklaşımların klinik tıpta tüketilen kaynakları nasıl etkilediği üzerine çalışmalara adanmıştır. (Drummond 1980; Weinstein 1981,1990; Warner & Luce 1982; Eisenberg et al. 1988; Bombardier & Eisenberg 1985; Drummond et al.1987; Eisen-

berg 1989; Glick et al. 1988; Detsky & Naglie 1990; Drummond & Davies 1991; Eddy 1992).

Sağlık bakım kaynaklarının artan bir şekilde sınırlandırıldığı bir dönemde sağlık politikası üreticileri yeni klinik tedavi bütçeleri hakkında bir dizi karar alma durumuyla yüz yüze geldiği için, klinik ekonominin büyümesi hızlı bir şekilde ilerledi. Yeni tedavilerin değerlendirmeleri, yeni tedavi için gereken kaynakların muhasebesini, yeni tedavinin var olan tedaviyi ikamesinin kapsamını ve eğer varsa tedavi edici müdahaleden doğan sağlıkla ilgili sonuçları içermektedir. Bu nedenle, klinik ekonomi sadece yeni tedavinin maliyetinin bir değerlendirmesini değil onun geniş kapsamlı ekonomik ve klinik sonuçlarını değerlendirmesini içerir.

Bu bölüm eczacılık çalışmasına ekonomik kavramları uygulama ihtiyacını tartışmaktadır ve kli-

nik ekonomi kavramlarını ve bunların farmasötik araştırmalara uygulanmasını tanıtır. Farmasötik ekonomisi çalışan araştırmacıların işaret ettiği metodolojik konuların bir kısmını inceler ve son olarak bu tip araştırmalara örnekler önerir.

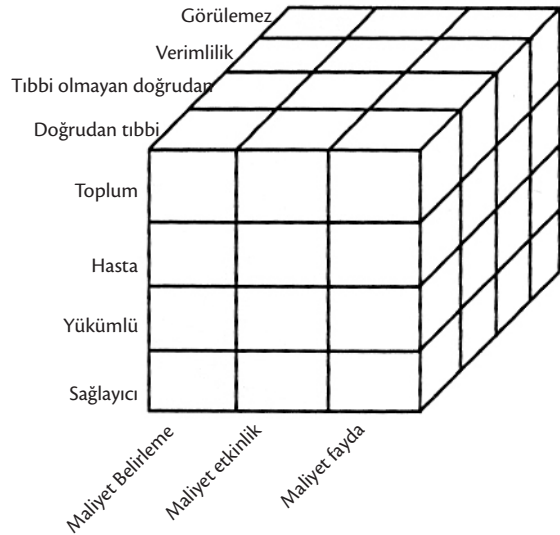
II. FARMAKOEKONOMİ ARAŞTIRMALARIYLA ÇÖZÜLECEK METODOLOJİK PROBLEMLER

II.a. Klinik Ekonomi Teknikleri

Ekonomistler maliyetin yalnızca nakit akışından fazlası olduğuna vurgu yaparlar. Maliyet, aksi halde başka bir amaç için kullanılacak olan bir kaynağın tüketimini ifade eder. Bir kaynağın değeri, kaynak bir kere kullanıldıktan sonra artık mümkün olmayan onun en yakın en iyi kullanımıdır. Bu değere kaynağın "fırsat maliyeti" adı verilir. Örneğin, bu makaleyi okumak okuyucu için bir maliyettir çünkü bu bir daha kullanılamayacak bir zamandır, onu başka amaçlar için kullanma fırsatı kaçırmıştır. Yatırımdan alınacak yarar (örn. öğrendikleriniz) kaçırılan fırsatların (örn. bu bölümü okuyor olmasaydınız yapacaklarınız) değerinden büyük ya da onlara eşitse iyi yatırımlar yapılmış olur.

Bütün maliyetlerin para akışı içermediği olgusuna ek olarak, en azından bir bütün olarak toplumun bakış açısından, bütün para akışlarının da düşünülmüş maliyetler olmadığını hatırlatmakta yarar var. Örneğin, kaynakların tüketimini (örn.; sosyal güvenlik harcamaları, engellilik harcamaları yada diğer emeklilik yardımları) ifade etmeyen parasal işlemler bu tanıma göre maliyet değildir. Bunlar sadece parayla ifade edilen kaynakların bir bireyden diğerine aktarılmasıdır.

Tıbbi bakımın ekonomik analizinin dikkate alınmasında, okuyucuların alışık hale gelmesi gereken analizin üç boyutu (Figür 4.1 deki küpün üç ekseninde temsil edilen) vardır. (Bombardier&Eisenberg 1985). X eksenı boyunca üç tip ekonomik analiz bulunmakta: maliyet-belirleme, maliyet-etkinliği, maliyet-fayda. Y eksenı boyunca, kişinin analizi tamamlarken alabileceği dört görüş yada bakış açısı görünmekte. Kişi maliyetleri ve yeni bir tıbbi tedaviyi değerlendirirken, toplumun bakış açısını alabilir. Alternatif olarak kişi hastanın, ödeyicinin yada tedarikçinin bakış açısını da alabilir. 3. Eksen Z eksenı boyunca, tıbbi bakımın ekonomik analizinin içine giren maliyet ve fayda tiplerine yer verilmektedir. Aşağıda tanımlanan bu maliyet ve faydalar doğrudan maliyet ve faydaları, verimlilik maliyeti ve faydalarını ve görülemez maliyet ve faydaları kapsar.



Figür 4.1 Klinik bakımın ekonomik değerlendirilmesinin üç boyutu. (Bombardier C& Eisenberg J 1985'den, Looking into the crystal ball: Can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1985, 12 201-4, izinli.)

II.b. Analiz Tipleri

II.b.1. Maliyet-Fayda Analizi

Sağlık bakımının maliyet-fayda bir müdahalenin maliyetini onun faydasıyla karşılaştırır. Hem maliyet hem de fayda aynı (genellikle parasal) birimlerle (örn. dolar) ölçülür.

Bu ölçümler, ya harcanan dolarların biriktirilen dolarlara oranını, ya net birikimi ya da net harcamayı belirlemede kullanılır. Başka her şey eşitse, faydalar maliyeti geçiyorsa yatırıma girilmelidir.

Maliyetler ve faydalar ya pozitif yada negatif olarak düşünülür. Bir maliyete maruz kalınır yada ondan kaçınılır ve bir fayda elde edilir yada kaybedilir. Dolayısıyla maliyet-fayda oranı manipulasyona açıktır. Örneğin, kaybedilmiş bir fayda olarak maruz kalınan bir maliyeti yeniden sınıflandırarak, kişi terimi maliyet olarak düşünüleceği paydan, negatif fayda olarak düşünüleceği paydaya hareket ettirebilir. Maliyet ve faydaların birlikte toplandığı net tasarruf hesaplamaları bu şekilde kullanılamaz ve bu yüzden genelde tercih edilir.

Maliyet-fayda analizinin yöntemleri, maliyet-fayda oranlarını ya da net faydalarını analiziy-le karşılaştırılan müdahalelerin toplam maliyeti ve faydasını değerlendirmek için uygulanabilir. Dahası müdahalelerin ek ya da artan maliyetleri (yani yeni bir tedavi maliyeti ile geleneksel tıbbi bakım maliyeti arasındaki fark) onu ek ya da artan faydalarıyla karşılaştırılabilir. Aşamalı analiz, genellikle toplamaları karşılaştırmada tercih edi-

liir çünkü analizcinin iki tedavi biçimi arasındaki farklara odaklanmasını olanaklı kılar.

Araştırmacının, bir müdahalenin maliyetini ve sonucunu aynı birimlerle ifade etmesini gerektirmesi maliyet-fayda analizinin potansiyel bir zorludur. Dolayısıyla parasal değerler hastalığa bağlı kaybedilen yıllar hastalık ve müdahaleyle kazanılan yıllar ve önlenebilen hastalıklarla ilişkilendirilmelidir. Maliyetleri bu şekilde ifade etmek sağlık bakım analizlerinde açıkçası güçtür. Sonuçları (tedavinin faydalarını) para birimleriyle ölçmek zor olabilir. Hastalığı ve tedavi sonuçlarını parasal ölçümlere dönüştürmek, kazanılan yıllar ve bu yılların nitelik için ayarlanması gibi klinik sonuç ölçümüne dönüştürmekten çok daha zordur.

II.b.2. Maliyet- etkinliği Analizi

Maliyet etkinliği analizi, değerlendirmenin bir parçası olarak sağlık sonuçlarına parasal bir değer biçme ikilemine bir yaklaşım sağlamaktadır. Maliyet hala genellikle harcanan dolarla hesaplanırken, etkinlik bağımsız bir şekilde belirlenir ve anlamlı herhangi bir kliniksel birim kullanılarak sadece kliniksel değerlerle ölçülebilir. Örneğin, kişi klinik sonuçları kurtarılan hayatlar olarak, önleneni karışıklar ya da iyileştirilen hastalıklar olarak ölçülebilir. Alternatif olarak, sağlık sonuçları kan kolesterol düzeyindeki yüzde başına maliyet gibi arada olan bir klinik sonuçtaki değişim olarak rapor edilebilir. Böyle sonuçlar genellikle maliyetin klinik faydalara oranı olarak rapor edilir. Maliyet parasal birimlerle ve faydalar ilişkili sonuç ölçüm birimiyle (örn. kurtarılan yıl başına düşen dolar) ölçülür.

Tıbbi müdahalelerden çeşitli sonuçlar (örn. hem sakatlığın hem de ölümün önlenmesi) meydana geldiğinde, maliyet-fayda analizi ancak sonuç için ortak bir ölçü geliştirdiğinde sonuçları ile birlikte dikkate alabilir. Analizciler, farklı kategorilerdeki klinik sonuçları arzu edilirliğine ve tedavinin sonuçlarına göre bütün olarak ağırlıklı bir kullanım ve değer tahsis ederek sık sık birleştirirler. (Drummond vd.1987) Kullanım ağırlığı, sağlık durumu veya bir müdahalenin sonucu için hastanın tercihlerinin bir ölçümüdür. Maliyetlerin ve faydaların karşılaştırması bazen maliyet-fayda analizi olarak anlaşılmaktadır.

Maliyet-fayda analizindeki gibi maliyet-etkinlik analizi bir tedavini toplam maliyetini ve toplam etkinliğini veya sadece artan maliyetini ve artan etkinliğini karşılaştırabilir. İlkinde, her müdahalenin maliyet-etkinlik oranı hesaplanır ve iki oran karşılaştırılır. (örn. her müdahaleyle kurtarılan hayat başına maliyet) Artan maliyetleri ve faydaları değerlendiren ikinci yaklaşımda, müdahalenin artan maliyeti, artan faydada olduğu gibi, hesaplanır ve analizci ilave her tedavi için harcanan dolara denk düşen ilave etkinliğini (örn. kurtarılan hayatlar) hesaplayabilir. Daha az masraflı olan ve ileri ya da eşit tedavi sonuçları gösteren programların baskın olduğu ve bunların benimsenmesi gerektiği söylenmektedir. Daha masraflı ve daha etkili olan programlar eğer maliyet-etkinlik ve artan maliyet- etkinlik oranları kabul edilebilir bir düzeyde düşüyorsa ve program için bütçe kabul edilebilirse, benimsenmelidir. Daha masraflı ve kötü klinik sonuçları olan programların hakim olduğu ve kesinlikle uygulanmaması

gerektiği dile getirilmektedir. Daha az maliyeti olan ve klinik sonuçları azaltan programlar maliyet ve sonuçtaki değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak uygulanabilir.

Klinik sonuçların parasal ölçülere dönüştürülmesinde olduğu gibi, farklı sonuçları ortak bir ölçüyle birleştirmekle ilişkilendirilen zorluklar da maliyet-fayda analizinde görülmektedir. Bununla birlikte, maliyet-fayda analizi amacıyla bütün sağlık faydalarını parasal birimlere dönüştürmenin klinik sonuç ölçülerini bir araya getirmekten genelde daha zor olduğu düşünülür. Bu nedenle, tıbbi bakım literatüründe maliyet-etkinlik analizi maliyet-fayda analizinden daha sık kullanılır.

III.b.3. Maliyet-belirleme Analizi

Maliyet-fayda ya da maliyet-etkinlik analizinden daha az karmaşık bir yaklaşım tıbbi bakımın içerdiği masrafları basitçe tek tek saymak ve o bakımdan ortaya çıkan sonuçları yok saymak olacaktır. Bu yaklaşım maliyet-belirleme analizi olarak bilinir. Maliyet-belirleme analizi uygulayarak, araştırmacı bir hizmeti sağlamanın farklı yollarını belirleyebilir. Analiz sağlanan servisin birim başı maliyeti olarak ifade edilebilir. Örneğin, bir maliyet-belirleme çalışması bir antibiyotik tedavisi süresinin maliyetini ölçebilir ama klinik sonuçları (maliyet-etkinlik analizi) veya sonuçların değerini parasal olarak (maliyet-fayda analizi) hesaplayamaz. Farklı tedavilerin yalnızca maliyetleri temelli bir karşılaştırmasını içeren, maliyet-belirleme çalışmaları sadece tedavi sonuçları ya da faydaları değerlendirilen tedavilere eşdeğerse uygundur.

III.b.4. Duyarlılık Analizi

Çoğu maliyet-fayda ve maliyet-etkinlik analizi güvenilirlik, geçerlilik veya çalışmanın bütün sonuçlarının etkisi hususlarında çeşitlilik gösteren büyük miktarda veriyi gerektirmektedir. Bu özellikle ikincil veri kaynakları kullanılarak ekonomik analiz için model geliştirildiğinde, geriye dönük olarak veri toplama uygulandığında veya kritik veri ögeleri ölçülmediğinde ya da bilinmediğinde geçerli olan bir durumdur. Duyarlılık analizi, sonuçların değiştirilen özelliklere duyarlılığını test etmek amacıyla -bazı çalışmaların değişkenleri için- değişimli değerler kullanarak çalışmaların sonuçlarının yeniden hesaplandığı bir işlemler serisidir. Böyle bir analiz; belirli varsayımlar üzerinde sonuçların bağımlılığı veya bağımsızlığını göstererek, bir programı uygulamak yada reddetmekte kullanılacak bir tavsiyeyi etkileyen değişkenin maksimum ya da minimum değerlerini ortaya koyarak ve daha fazla araştırmayı gerektiren klinik ve ekonomik belirsizlikleri tanımlayarak birçok önemli sonuç sağlayabilir. Genelde, duyarlılık analizleri çalışmanın sonuçları üzerinde önemli bir etkisi bulunan ama değerlerinin belirsiz olduğu değişkenler üzerinde uygulanır.

III. MALİYET TÜRLERİ

Klinik uygulamanın ekonomik analizinin bir başka boyutu, figür 4.1 ile gösterilen, bir tedavinin masraflarının değerlendirmesidir. Ekonomistler üç tür maliyeti dikkate alırlar: doğrudan, verimlilik ve görülemez.

III.a. Doğrudan Tıbbi Maliyetler

Doğrudan tıbbi masraflar çoğunlukla parasal işlemlerle ilişkilendirilir ve bakımın tedariki sırasında maruz kalınan masrafları ifade eder. Doğrudan tıbbi masraf örnekleri, farmasötik bir ürünün satın alınmasını, doktor vizitesi için yapılan harcamalarını, bağlı sağlık uzmanlarının maaşlarını yada tanısal testlerin satın alınmasını içerir. Tıbbi bakım için masraflar (charge) tüketilen kaynakları doğru bir şekilde yansıtmayabileceğinden, doğrudan masrafları belirlemek için muhasebe yada istatistiksel tekniklere ihtiyaç duyulabilir. (Finkler 1982; Eisenberg et al. 1984; Bridges & Jacobs 1986; Granneman et al. 1986; Hsaio et al. 1992).

III.b. Tıbbi Olmayan Doğrudan Maliyetler

Hastalığı bulmak, önlemek ve tedavi etmek için bir hastalığın ya da sağlık bakımının sonucu olarak üstlenilen parasal işlemler doğrudan tıbbi masraflarla sınırlı değildir. Çoğunlukla gözden kaçırılan başka bir maliyet tipi vardır: tıbbi olmayan doğrudan masraflar. Bu masraflara hastalık yada sağlık bakımına araştırma ihtiyacı nedeniyle maruz kalınır. Bunlar, hastaneye ya da doktorun muayenesine nakli, hastalık nedeniyle ihtiyaç duyulan özel kıyafetin tutarını, uzak bir tıbbi tesiste alınan tıbbi tedavi için konaklama masraflarını ve özel barınmanın maliyetini (örn. hasta bir kişinin konaklaması için evin değiştirilmesinin masrafları) kapsar. Genellikle hastaların ve ailelerinin kendi ceplerinden ödedikleri tıbbi olmayan doğrudan masraflar üçüncü bir kurum tarafından karşılanan doğrudan tıbbi masraflar kadar maliyetlidir.

Doğrudan tedavi masrafları, hastaların kaynak tüketim modellerini değiştirme yeteneğine dayanarak bir tedavinin potansiyel etkilerini belirlemede yardımcı olacak biçimde daha başka sınıflandırılabilir. Eğer masraflar artan etkinlik hacmiyle artıyorsa, bunlar değişken maliyetler olarak tanımlanır. Ne var ki, eğer aynı masraflar aynı etkinlik hacmine aldırmadan tutuluyorsa, sabit maliyet olarak tanımlanırlar. Örneğin, her kopyalamada bir kağıt şeridi kullanıldığından, elektrokardiyogramda kullanılan kağıt değişken maliyettir. Oysa, elektrokardiyogram makinesi sabit bir maliyettir, çünkü bir ya da daha fazla kopyalama gereksin, o satın alınmak zorundadır. Tabii ki sabit maliyetler sadece belirli sınırlar içinde sabittir. Etkinlikteki büyük bir artış başka bir teçhizat parçasını satın alınmasını gerektirecektir. Bir hastane inşasının sabit maliyeti bile sadece belirli etkinlik sınırlarında ve belirli bir zaman çerçevesinde sabittir. Faaliyette yeterli artış olursa, yeni bir bina ya ihtiyaç duyulabilir. Alternatif olarak, eğer hasta bakımı yatan hastadan ayakta tedavi gören hasta düzenine aktarılırsa, binanın bir kısmı kapatılabilir ve çalışan sayısı düşürülebilir. Yine de, klinik uygulamadaki çoğu kararın gayesiyle maliyetler değişken yada sabit düşünülebilir.

III.c. Verimlilik Maliyetleri

Doğrudan maliyetlerin aksine, verimlilik maliyetleri mal ya da hizmet alışverişinden doğmaz. Bunun yerine morbidite (örn. işten kaybedilen zaman) ya da mortalite maliyetini (örn. işgücünden ayrılmaya neden olan erken ölüm) Bunlar maliyettir, çünkü alternatif şekillerde kullanılacak olan değerli bir kaynağı, bir hayatı, kullanma fırsatlarının kaybını ifade eder. Hastalıkların ve

sağlık bakımlarının verimlilik maliyetini tahmin etmede çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. (Shelling&Chase 1968; Landefeld&Seskin 1982; Rise & Hodgson 1982, Thompson et al. 1984; Mishan 1992) Zaman zaman, bağışıklık sistemini güçsüzleştiren virüsten mikrop alan hastalarda olduğu gibi (Lynn et al. 1992) bir hastalığın verimlilik maliyeti hastalığın doğrudan maliyetlerinden oldukça büyüktür.

III.d. Görülemez Maliyetler

Görülemez maliyetler, ağrı, acı ve üzüntüdür. Bu maliyetler hastalığın kendisinden ve iyileştirmek için kullanılan hizmetlerden kaynaklanır. Bunları farmakoeconomik çalışmanın bir parçası olarak ölçmek zor olmasına rağmen, potansiyel alternatif tedaviler düşünülürken hastalar ve klinisyenler tarafından açıkça dikkate alınır. Her ne kadar, araştırmacılar görülemez maliyetler ölçmek için, hastaların görülemez maliyetlere parasal bir değer biçmelerinin istendiği ödemeye gönüllük analizleri (Drummond et al. 1987) gibi yollar geliştirse de, bu maliyetler bugün klinik ekonomi araştırmalarında çoğu kez dahil edilmemektedir.

IV. ANALİZ PERSPEKTİFİ

Figür 4.1'deki üçüncü eksen tıbbi bakımın ekonomik analizinin perspektifidir. Maliyetler ve faydalar toplumun, hastanın, ödeyicinin ve tedarikçinin bakış açısına göre hesaplanabilir. Bir çalışmanın perspektifi maliyetlerin ve faydaların nasıl ölçüleceğini belirler ve ekonomistlerin katı maliyet tanımı (başka bir amaç olarak kullanılacak bir kaynağın tüketimi), toplumun genelin-den farklı bakış açıları kullanıldığında artık uygun

olmayabilir. Alınan bakış açısına bağlı olarak ekonomik müdahalenin etkisi farklı rapor edilecektir.

Örneğin, bir hastanenin bir hizmeti sağlama maliyeti, onun için istenen fiyattan daha ucuz olabilir. O zaman, hastanenin bakış açısından bazı hizmetler için istenen fiyat, tüketilen kaynakların abartılması olabilir. Buna rağmen, hasta fiyatın hepsini ödemek zorunda kalırsa, bu hizmetin maliyetinin hastaya doğru bir yansımasıdır. Alternatif olarak, eğer hastane hastaları önceden tahliye ederek maliyetini azaltırsa, maliyetini azaltabilir ama ayakta tedavi gören hastaların harcamalarına artan gereksinim nedeniyle hasta masrafları artabilir.

Benzer bir şekilde, topluma maliyeti de, tüketilen kaynaklar yüzünden kaçırılan fırsatların değeri, fırsat maliyetidir. Toplumun bakış açısı genellikle potansiyel verimli hayatların kaybını da içeren gerçek kaynakların tüketimini ölçülmesiyle elde edilir. Daha önce belirtildiği gibi, bu maliyet sosyal yardımlar gibi transfer ödemelerini hesaplamaz. (Halbuki hükümetin bakış açısından bu tür ödemeler maliyettir, çünkü hükümetin bakış açısı toplumun bakış açısı değildir.)

Tıbbi bakım maliyetlerine sadece ondan yararlanmaya uygun olan aynı şahıslar tarafından üstlenilmeyebileceği için, tıbbi bakımın ekonomik analizi eşitlik, kaynakların dağılımı ve toplumun öğelerinin sağlığı için sorumluluk gibi can sıkıcı ahlaki problemler çıkarabilir. (Strosberg et al. 1992; Sulmasy 1992)

Özet olarak, tıbbi teknolojinin ya da tıbbi bakımın ekonomik analizi; bir tıbbi hizmeti, parasal maliyetiyle parasal faydasını (maliyet-fayda) karşılaştırarak, sonuçlarıyla ilişkili olarak parasal maliyetini ölçerek (maliyet-etkinlik) ya da sadece dahil olan masrafları sıralayarak (maliyet-belirleme) değerlendirir. Doğrudan masraflar hizmetler sağlandığı sürece oluşur. Ayrıca, özellikle hastalığı veya ölümü azaltan bir hizmetin faydası belirlenirken verimlilik masrafları göz önünde tutulmalıdır. Son olarak, çalışmanın bakış açısı analizde ölçülen maliyet ve faydaları belirler ve duyarlılık analizleri tahmin edilen ölçümler üstüne çeşitli açıklamalardaki değişikliklerin çalışmanın sonuçları üzerindeki etkilerini test eder.

V.TEDAVİLERİN FARMAKOEKONOMİK DEĞERLENDİRMELERİNDEKİ METODOLOJİK KONULAR

V.a. Sorun

Klinik deneyler tedavi edici araçların etkililiğini belirlemede yararlıdır. Fakat geçerlilikten çok etkililiğe odaklanmaları, test ve tedavi etmek için tutanak kullanmaları maliyet-etkinlik analizi hususunda problemler arz etmektedir. Klinik deneyde son nokta olarak ilacın ekonomik etkisini değerlendirmede bir zorluk bir çalışmanın sonucunun varlığını veya yokluğunu belirlemek için rutin test etme işidir. Örneğin, trombolizm durumlarına karşı önlem çalışmasında, hasta bu durumların belirtisini gösterebilir ya da göstermez; tutanak bütün hastaların derin damar pıhtılaşmaları (örn. Fibrojen taraması, venogramlar ve Dopler testi) için test edilmesini açıkça belirtir. Bu

tanısal strateji uygun olabilirken, bu mutlaka yaygın bir uygulama değildir. Aynı zamanda, bakımın hesaplanan masraf ve sonuçları üzerinde geniş kapsamlı etkiye sahip olabilir.

Öncelikle, tutanak, hastaların olağan bakımında hiç tutanak kullanılmadığında fark edilmemiş kalacak durumlar olan ek durumların araştırılmasını teşvik eder. Bu durumlar/vakalar olağan bakımda olacağından daha önce ortaya çıkarılır. Yukarıdaki profilaksi örneğinde, tüm hastaların tekrarlanan testleri saptanan derin damar pıhtılaşmalarının sayısını muhtemelen artıracaktır, özellikle eğer olağan bakımda sadece derin damar pıhtılaşmasının klinik belirtilerini ortaya çıkardığında hastalar test ediliyorsa. Bu ek ya da erken saptama, bulunan her durumun ortalama maliyetini de azaltabilir, çünkü belirti göstermeyen ya da erken saptanan durumların tedavisi klinik olarak saptanan durumların tedavisinden daha az maliyetli olabilir. Her ne kadar, her biri daha az tutacak potansiyel iki eğilim ve daha fazla durum karşıt yönlerde işlese de, deneydeki hastaların bakımının toplam maliyeti olağan bakımda ortaya çıkacak maliyeti aşabilir ya da aşmayabilir.

İkinci olarak, tutanağa bağlı test etme başka yolla fark edilmeyecek olan olumsuz ilaç etkilerinin saptanmasını sağlayabilir. Yukarıdaki gibi, her birinin ortalama maliyeti daha az olabilir çünkü olumsuz etkiler daha hafif olacaktır. Ancak, sıklıkları açıkça daha fazla olacaktır ve ilave test ve tedavi ile sonuçlanabilecektir.

Üçüncüsü, tutanağa bağlı test etme, bir farmasötik üründen olağan bakımda olacağından daha az olumsuz durumun meydana gelmesi-

ni sağlayabilir. Tutanağa uyumlu yürütülen ilave testler klinisyenlerin olumsuz durumları ve bunların sonucu olan masrafları önlemede adımlar atmasını olanaklı kılarak, aksi taktirde ulaşamayacakları bilgileri onlara sağlar. Örneğin, bir antibiyotik protokolü kreatinin düzeylerinin olağan bakımda uygulanacak olandan daha sık test edilmesini talep edebilir. Bu testler ilaç dozajını veya antibiyotiği değiştirmelerini sağlayarak, doktorları (olması) yakın renal problemlere karşı uyarabilir. Böylece, olağan bakımda ortaya çıkacak nefrotoksik vakalar önlenabilir. Yan etkilerin ve olumsuz etkilerin maliyetini azaltma potansiyel eğilimi, olağan bakımla karşılaştırıldığında deneyde gözlemlenen bakımın bütün masraflarını azaltmaya yönelecektir.

Dördüncüsü, hastalar deneye kaydedildiğinde ortaya çıkan ahlaki yükümlülükler nedeniyle, deneyde bulgularan sonuçlara olağan bakımda olacağından daha saldırgan yaklaşılabilir. Deneylerde, beklenen doktorların bulgularan bütün işlenebilir sonuçları elden geçirmesidir. Olağan bakımda doktorlar sadece kararlarıyla klinik olarak ilişkili sonuçları elden geçirir. Bu potansiyel eğilim olağan bakımla karşılaştırıldığında deneyde gözlemlenen bakımın maliyetini artırmaya yatkın olacaktır.

Beşincisi, bir ürünün etkililiğini belirlemek veya bütün yan etkilerin -klinik olarak saptanabilir olsun yada olmasın- ortaya çıkışını izlemek için tutanağa bağlı test etme genellikle deneydeki tanısal testin maliyetini artıracaktır; çünkü bu testlerin birçoğu muhtemelen olağan bakımda gözden kaçırılacaktır. Alternatif olarak, tutanak

test etmenin aşırı kullanımının olduğu çevrelerde bu masrafları azaltacaktır. Eğitim ortamında, örneğin, bazı sakinler (resident) normal olarak gerekenden fazla test talep edebilirler ve bu aşırı test etme tutanağın test etme önerileriyle sınırlandırılabilir.

Altıncısı, klinik tutanaklar hastalara rutin olarak klinik uygulamada bulunmayan ilave kaynaklar sunabilir. Bu ek kaynaklar hastalara sağlık yardımı sağlayabilir. Örneğin, eğer hemşirelik müdahalesi hastanın rahatsızlığının yönetimini ilerletebiliyorsa kapsamlı ev bakım hizmetleri sunan tutanaklar, bir tedavinin gözlemlenen faydalarını etkileyebilir. Bu, eğer tedavideki ve bir deneyin kontrol kollarındaki hastalara sağlanan ev bakım hizmetleri miktarında farklılıklar varsa çalışmanın tasarımında bir eğilim veya bütün çalışma hastalarına ek sağlık yardımıyla sonuçlanır.

Yedincisi, deneylerdeki hastalar çoğu kez dikkatlice seçilir. Eğer çalışma, 45 yıl hasta yaş ortalamasına sahipse, deneyin sonucu çok yaşlı veya genç nüfuslara kolayca genelleştirilemez. Benzer şekilde, klinik tutanaklardaki hariç tutma kriteri özel klinik belirtileri olan (örn. 1. Tip diyabet) hastaları yok sayabilir. Bu hastalar ek kaynaklara gereksinim duyabilir veya yaşam süreleri kısa olduğu için tedaviden daha az fayda alabilirler. Bu hariç tutmalar etkililik çalışmaları bulguların genelleştirilmesini daha fazla sınırlandırabilir.

Farmakoeconomik deneylerle ilişkili bir konu çalışmadaki hastaların sağlık hizmetleri teslimat sisteminin genelleştirilebilirliğidir. Sağlık bakım örgütlenmesi- üyelerini denek olarak kullanan- aracılığıyla uygulanan bir farmakoeconomik ça-

lışma, uzman doktorlar için, başka bir uygulama ortamındaki aynı klinik deneyde olacağından daha az gönderme gözlemleyebilir. Bu etki, sağlık hizmet sistemlerinin, doktor eğitiminin ve hastanın tedaviden beklentilerinin farklı olduğu çok uluslu klinik deneylerde daha fazla vurgulanabilir.

Klinik deneylerin tasarlanmasındaki olağan bakıma göre diğer problemler, klinik deneylerdeki hastaların genellikle olağan bakımdaki hastalardan daha bütünüyle tedavilerine uymaları; öngörülen bakım modellerini kabul etmeleri ve plasebo etkisinin potansiyel varlığının aracının etkililiğini olağan bakımda kullanıldığında olacağından daha eksik gösterme eğilimi nedenleriyle ortaya çıkmaktadır.

Düzenli olarak klinik deneylere ekonomik değerlendirmeler eklemenin, sonuçları olağan bakım ortamlarında uygulanan maliyet-etkinlik analizinin sonuçlarından esasen farklı olan maliyet-etkililik analizlerini sağlaması olasıdır. Genelleştirilebilirlik sorunu klinik epidemioloji araştırmasında bulunan sorunla benzerlik gösterir. Ancak, klinik ekonomi, klinik tutanaklardan ve çok merkezli klinik deneylerdeki farklı sağlık sistemlerinin gözlemlenmesinden elde edilen, farklı kaynağa bağlı maliyet ve faydaya sahip olmanın ek karmaşıklığının açıkça farkına varmaktadır.

V.b.Potansiyel Çözümler

Bu probleme olası bir çözüm olağan bakım dalının klinik deneye eklenen üçüncü bir kol olarak dahil edilmesidir. Böyle bir üç kollu çalışmada, çalışmanın olağan bakım koluna rasgele yerleştirilen

hastalara, çalışma protokolüyle idare ediliyormuş gibi değil, deneyin dışındaymış gibi işlem yapılır ve olağan bakımdaki ekonomik veriler ve sonuç verileri böylece toplanmış olur. Bu veriler olağan bakımda saptanması muhtemel olan sonuçların sayısını ve bu sonuçların maliyetini ölçmeyi mümkün hale getirecektir.

Bu yönteme bir engel, deneydeki doktorların çalışmanın protokole dayalı veya olağan bakım kolunda olsun bütün hastalara benzer şekilde davranabilmeleridir. Bu bozulma (contamination) doktorların bu kollara rasgele yerleştirilmeleleriyle kısmen bakım alanlarının rasgele hale getirilmeleriyle (örn. çalışmanın farklı kolları için farklı hastaneler) de tamamen çözülebilir. Ancak, bu seçenekler çok sayıda doktor ya da bakım alanı gerektirir ve bu yüzden gerçekleştirmek maliyetlidir.

Bu sorunların üstesinden gelmede kullanılan ikinci bir yöntem (Eisenberg et al.1984) deneyde olmayan ama onun giriş kriterini karşılayan hastalardan geriye dönük olarak veri toplama ve bu verileri olağan bakımdaki olası sonuç ve maliyetleri tahmin etmede kullanmaktır. Bu hastalar bakımlarını deney öncesi (tarihsel karşılaştırma grubu) ya da deneyle aynı zamanda (eşzamanlı karşılaştırma grubu) almış olabilir. İki durumda da, deneyde kullanılabilir olan verilerin bir kısmı karşılaştırma gruplarındaki hastalar için uygun olmayabilir. Bu nedenle, olağan bakımdaki ve deneydeki hastalara ait verilerin karşılaştırılmasının sağlama alınması için deneydeki hastalar için olan verilerin de geriye dönük toplanması ek olarak gerekebilir.

Bir deneyin olağan bakıma göre sonuçlarını tasarlamak için eşzamanlı karşılaştırma grubu kullanırken iki problem ortaya çıkar. Birincisi yuvarıdaki rasgele hale getirme (randomization) şemasında olduğu gibi, deneyde protokol kullanımı deneyde olmayan hastalara verilen bakımı etkileyebilir. Eğer öyleyse, olağan bakım hastaları deney uygulanmadığı taktirde alacakları bakımın aynısını alamayabilirler. Bu nedenle deneyin sonuçları başka ortamlara genelleştirilebilme niteliğini kaybedebilir. İkincisi, eşzamanlı karşılaştırma grubuna dahil olması için, belki taraf bir örneği (örn.daha hasta ve komplike hastalar) kenarda bırakarak, deney özel bir tip hasta kaydedebilir (örn. araştırmacılar en az komplikasyonları gösteren en sağlıklı hastaları kaydederek yüzeysel bir şekilde gözden geçirebilir.) Bu potansiyel taraflılık (bias) olağan bakımda görülen tedavi masraflarının hesabını etkilemeye yatkın olacaktır. Tarihsel karşılaştırma grubunun benimsenmesi veri bozulması sorununu dengeleyecektir. Bu hastalar bakım aldığıında deney devam etmediğinden, bu onların nasıl tedavi edildiklerini etkileyememişti. Bir tarihsel karşılaştırma grubu seçme taraflılığını dengelemeye yatkın olacaktır: deneyde dahil edilecek olan hasta alt kümesi, eğer deney belirli tarihsel dönemde uygulanmış olsaydı karşılaştırma grubunun adayları olacaktı. Yine de, tarihsel karşılaştırma grubunun kullanılmasının, bu taraflılığı bütünüyle dengelemesi mümkün görünmüyor. Bu grup geriye dönük olarak tanımlandığından, özelliklerinin deneye kaydedilecek hastalar altkümesinden. (örn. eğer kaymak tabakayı alma meydana gelirse) ziyade deney için seçilebilir olan ortalama hastaların özelliklerini yansıtmaması muhtemeldir.

Bununla birlikte, deneydeki ve bu gruptaki hastalara sağlanan bakımlar arasındaki farklar bir çalışma protokolünün benimsenmesine olduğu kadar tıbbi bakımın sağlanmasındaki dünyevi yönelimlere de bağlıdır. Örneğin, ABD’de 1980lerin başından beri kalma süresi kısmen Prospektif Sağlık Sigortası Ödeme Sisteminin uygulanmasına bağlı olarak azalma göstermiştir. Bu yüzden, eski dönemlerdeki tarihi kohortların, yatan hastaların kalma süreleri klinik uygulamalarda bugün görüldenden daha uzun olmuştur. Bu veriler kişi gerçekten orada bulunmadığında, kalma süresinde protokole bağlı bir düşüşe işaret etmektedir.

Bu zorlukları önlemek için, olağan bakım karşılaştırma grubu hem tarihi hem de eşzamanlı karşılaştırma gruplarını içerebilir. Bu durumda, tarihi ve eşzamanlı karşılaştırma grupları arasındaki farkların yanında karşılaştırma grupları ve deneydeki hastalar arasındaki farkları kontrol etmek için çoklu regresyon analizi veya başka analitik teknikler gibi çok değişkenli yöntemler kullanılmalıdır. Örneğin, deneyde ve olağan bakımda kalma süresinin bir regresyon analizinde, her grubu temsil eden değişkenler seküler yönelimlerin büyüklüğünü, seçim taraflılığını ve deneyin protokol etkilerini işaret edecektir.

Klinik deneylerdeki kaynağa bağlı maliyet ve faydaların potansiyel taraflılığının üstesinden gelmeye yardım etmek için birkaç yöntem hala araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlar; ‘büyük ve basit klinik deneyler’in gelişimini, çalışma tasarımında hasta seçiminin genelleştirilebilirliğine artan bir ilgiyi ve farklı teslim/alım ortamlarında (örn: bü-

yük bir sağlık bakım/koruma organizasyonunun klinik test alanı olarak kullanılması) tedavinin etkisini değerlendirmek için deneyi eş zamanlı olarak farklı sağlık sistemlerinde uygulamayı kapsamaktadır.

V.c. Olası Farmakoekonomi Çalışmaların Tasarımındaki Konular

Farmakoekonomik çalışmaların tasarımı ve yorumlanmasındaki genel konuların bazılarını çoktan değindik. Şimdiye kadar, olası farmakoekonomi çalışmaları, özellikle faz III klinik deneydekiler, bu araçlar için geri ödemeleri ve formüller kapsamayı dikkate alan kararlar alınmadan önce, yeni terapötik ürünler üzerine bilgi toplama ve analizi için çoğu kez bizim tek şansımız olmuştur. Bugün bu çalışmaların tasarımında ortaya çıkan sorunları işaret ediyoruz.

V.c.1. Örnek Boyutu

Anlamlı bir ekonomik fark tanımlayabilmek için gereken örnek boyutu sıklıkla sorunludur. Bu klinik deneyleri kuranlar çoğunlukla öncelikli kliniksel soru olan örnek boyutu geliştirmenin ne zaman hesaplanacağına odaklanırlar. Deneyde ortaya atılan ekonomik sorulara değinmek için gerekli olan örneğin öncelikli klinik soru ihtiyacına göre değişebileceği olgusunu dikkate almakta başarısız olurlar. Bazı durumlarda ekonomik analiz için gereken örnek boyutu klinik soruya hitap etmek için gerekenden daha küçüktür. Buna rağmen, maliyet ve hasta seçimlerindeki değişiklik verilerinin klinik veriler için olanlardan daha büyük olduğu hususunda, çoğunlukla bunun tersi doğrudur. Dahası, bir çok durumda farmakoe-

ekonomik analize dair değişimler bilinmemektedir. Güç hesaplamaları uygulanabilir; ancak sabit bir hasta popülasyonunun verildiği çalışma kolları ile maliyet ve hasta seçimleri verileri etrafındaki değişim standart sapmalar arasındaki bulgulanabilir farkları belirlemede uygulanabilir. (Tablo 4.1). Daha yakınlarda, çeşitli araştırmacılar ekonomik değerlendirmeler için örnek boyutu hesaplamak için yöntemler önermektedir.

Tablo 4.1 Sabit bir örnek boyutu verilmiş saptanan çalışma farkları. Tablodaki sırada gösterilen standart sapma verili olacak şekilde, değerler, deney kolları arasında en az saptanabilen farkları ve deneyin her kolu için sabit bir örnek boyutunu göstermektedir.

Standart Sapma (kalış süresi/US\$)	Ortak değişkenler için saptanabilen fark r2			
n=150/grup	0.0	0.1	0.2	0.3
5	2	2	1	1
10	3	3	3	3
20	6	6	6	6
30	10	9	9	8
40	13	12	12	11
50	16	15	14	14
100	32	31	29	27
500	162	153	145	135
1000	324	307	289	271
2500	809	767	723	677
5000	1618	1535	1447	1354
n=300(grup)				
5	1	1	1	1
10	2	2	2	2
20	4	4	4	4
30	7	7	6	6
40	9	9	8	8
50	11	11	10	10
100	23	22	20	19
500	114	109	102	96

1000	229	217	205	191
2500	572	543	512	479
5000	1144	1085	1024	957
n=450/grup				
5	1	1	1	1
10	2	2	2	2
20	4	4	3	3
30	6	5	5	5
40	7	7	7	6
50	9	9	8	8
100	19	18	17	16
500	93	89	84	78
1000	187	177	167	156
2500	467	443	418	391
5000	934	886	836	782

V.c.2. Hastaların Katılımı

Faz III klinik deneylerini planlayanlar deneyin ekonomik sonuçlarından çok klinik sonuçlarına odaklanırlar; deneyi tamamlamak için gerekli merkezleri genellikle en az sayıda tutmak isterler ve geç bir zamandansa deneyi çok geçmeden bitirirler. Bu nedenle, hastaların klinik deneye katılmada anlaşılabildiklerini ama deneyin ekonomik kısmına katılmaya gönüllü olmayacaklarına dair bir kaygı taşırlar. Böyle bir durumda, araştırmacılar çoğunlukla hastaların deneyin klinik kısmına katılmalarına imkan verilmesi ama ekonomik kısmına dahil edilmemeleri gerektiğini iddia ederler. Kendi kendine seçim klinik deneyler için her zaman zorluklar ortaya çıkarırken, böyle bir öneri özel olarak kaygı verici. Ekonomik değerlendirme, örneğin bütününden sonuçların hesaplanmasıyla tüm örneğin rasgele olmayan bir altkümesinden maliyetlerin hesaplanmasını karşılaştırarak ve böylece önemli bir eğilimin/bias analize girmesine izin vererek biter. Bazen hastaların ekonomik

bilgilerine erişimi olanaklı kılan ikinci bir rızayı dahil ederken; protokoller kaynak tüketiminin ve hasta seçimi verilerinin olası birikimine izin vermelidir. Bu, hasta seçim önyargılarını engelleyerek, hastaların klinik protokole uymalarını ve ekonomik veri toplamaya katılımın düşmesini mümkün kılar. Ne var ki, ekonomik bilgilerin serbest bırakılmasının reddedilmesinin düşük oranlarına bakılırsa, bütün deney verileri için tek bir rıza formu hesaba katılmalıdır.

V.c. Veri Toplama

Birçok durumda, klinik araştırmacıların ekonomik değerlendirmeleri deneylerine dahil etmeyi düşünmeleriyle, veri toplayıcılardan çok fazla veri istendi. Bu veriler o kadar çoktu ki veri toplayanlardan herhangi bir ekonomik veri toplamalarını talep etmek neredeyse imkansızdı. Birincil veya ikincil kaynaklardan kaynak tüketimi verilerinin toplanması bir farmasötik tedavinin prospektif ekonomik değerlendirilmesi için zorunludur. Hasta seçimi değerlendirmeleri gibi bazı veri elemanları yalnızca prospektif bir temelde toplanabilir. Yatan hastanın ve ayakta tedavi gören hastanın tedavisinin ekonomik değerlendirmesine bağlı ayakta doktor tedavisi kayıtları veya merkezi bir fatura çıkarma sistemi olmayan hastaneler için hasta kaynak tüketim bilgisi gibi diğer veri elemanları, çalışmadaki veri toplama sürecini kolaylaştırmak için, beklenen şekilde toplanmalıdır.

Neredeyse bütün farmakoekonomik çalışmalarda birtakım prospektif veri toplama gerekliken, farmakoekonomik değerlendirme için toplanması için gereken veri miktarı bir çok tar-

tışmanın hala konusudur. Bugün bu konuyu işaret etmenin kesin bir aracı yoktur. Ekonomik değerlendirme analizlerinde esas olan hangi kaynak tüketim maddelerinin belirleneceğine yardımcı olacak verileri geliştirmek için faz II çalışmaları kullanılabilir. Öncelikli veri toplama için fırsat olmasından, gene de, çalışmada izlenecek başlıca kaynak tüketim maddelerini ileri sürmek için uzman bir görüşe itimat etmeliyiz. Veri toplama stratejilerinin kritik veri elemanlarını gözden kaçırmadığından emin olmak adına çift veri toplama stratejileri (hastane faturalarından alınan kaynak tüketiminin geriye dönük değerlendirmesinin olduğu çalışmanın durum rapor formundaki kaynak tüketiminin prospektif değerlendirmesi) kullanılabilir.

Kaynaklar prospektif veri birikiminin değerlendirmesinde özel kategorilere ayrılırlar: yatan hasta kaynak kullanımı, ayakta tedavi gören hasta kaynak kullanımı ve akut olmayan bakım kaynak kullanımı. Bu kategorilerin her birindeki veriler çeşitli alt kategorilere bölünebilir: uzman servisler (doktorlar, hemşireler, uzman yardımcılar), hastane ortamları (yoğun bakım üniteleri, step-down birimi, genel tıbbi döşemeler) temel tanısal testler (radyoloji testleri, laboratuvar testleri), temel cerrahi işlemler (operasyonlar ve kullanılmayan oda prosedürleri) ve ilaçlar. Son zamanlarda ekonomik çalışmalar için veri toplanmasına ilişkin konular incelenmektedir. (Brown et al. 1998)

V.c.4. Uygun Komparatörler

Bir çalışmada uygun tedavi alternatiflerinin seçilmesi farmasötik tedavinin yararlı bir ekonomik değerlendirmesi için zorunludur. Bu konu hem ekonomik hem klinik bir konu. Sıklıkla kullanı-

masalar bile komparatörler olası en düşük maliyet alternatifleri veya koşulu için en yaygın tedavi alternatifleri olabilirler. Ancak, farmakoeconomik çalışmalarda, tedavi komparatörleri, görece yüksek olan fiyatlarında olduğu gibi olası etkililiklerine göre uygunsuz bir şekilde seçilebilirler. Faz III çalışmaları bu bakımdan özel sınırlılıklara sahiptir ,çünkü araçlar aracının görece etkililiğini değerlendiren alternatif tedavilerle değil etkililiğini değerlendirmek için plasebolarla karşılaştırılacaktır.

V.c.5 Çokmerkezli Değerlendirmeler

Araştırma sonuçları, bir çalışmadaki hastaların maliyetinin genelde deneydeki herhangi bir merkezin temsilcisi olmadığı göz önünde tutularak tedavinin ortalama bir maliyet-etkinlik oranı rapor eder. Buradaki tartışma klinik sonuçların ulusal sınırlardan görece etkilenmeyen biyoloji üstüne olduğudur. Diğer taraftan, ekonomik sonuçlar bakımın alındığı ortama ziyadesiyle bağlıdır. Bu özellikle belirli klinik koşullardaki hastalar için farklı tedavi modellerine ve farklı sağlık sistemlerine sahip farklı ülkelerdeki farklı merkezlerdeki deneyler için geçerlidir.

Kaynak tüketimi ve kaynak fiyatlandırmaları arasındaki potansiyel farklara bakılırsa,kişi ekonomik sonuçların merkezler arası karşılaştırılmaması gerektiği sonucuna varabilir.Ancak bu argüman bir hastanın bakımında kullanılan kaynakların tedavinin sonucunu etkilemediği varsayımına dayanır.Böyle bir varsayımı destekleyen herhangi bir kanıttan habersiziz.Gerçekte, kaynaklar tedavi sonucuna doğrudan katkıda bulunabilir (örn. bir merkezdeki ek izleme kaynak yoğunluklu bir komplikasyonun gelişmesinin önlemek için bir

zamanda yeni bir tedavinin advers yan etkilerini keşfedebilir; ev bakıcılığı/hemşireliği ziyaretleri deney hastaları için ilave hastaneye yatmaları önleyebilir.)İnsanlar etkililik sonuçlarının alt analizlerini uygulamaya gönüllü olurlarsa, ekonomistler ekonomik sonuçların alt analizlerini uygulamaya gönüllü olmalılar. Buna rağmen, eğer klinik verilerin sadece kıta gibi çok büyük düzeylerde dağılımı ortaya çıkarsa, maliyetteki sadece kıtaya özgü farklılıklar beyan edilmelidir.

VI.KAYNAK TÜKETİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Farmakoeconomik araştırma temel bir varsayım olarak hastalığın klinik şiddetinin hastaların kaynak kullanımının yegane belirleyicisi olduğu önermesini kabul eder. Perrin ve diğerlerinin (1989) yaptıkları gibi bölgesel çeşitlilik çalışmaları, bu varsayımın eksikliklerini vurgu yapmışlardır. Bu sağlık hizmeti araştırmalarına ve özellikle de farmakoeconomiyeye önemli bir karşı çıkış yaratmıştır. Örneğin, bir ağrının şiddetini azaltacak yeni bir tedavi benzer şekilde hatalığın şiddetini azaltan doktor hizmetlerinin bir yedeği olmak üzere ortaya çıkarıldığında, eğer doktorlar klinik uygulamalarını korumak için hizmeti sağlamaya devam ediyorsa yada hizmet sağladığı hastanın özelliklerini değiştiriyorsa (örn. Daha az şiddetli hastalarla uğraşmak), yeni tedaviyle hasıl edilen potansiyel ekonomik avantajlara ulaşamayız.

VI.a. Ekonomik Veriler

Analistler genellikle kalma süresi, uygulana izleme testleri ve alınan farmasötik araçlar gibi kaynak kullanım verilerine ulaşabilirler. Fiyat ve-

rilerinden çok maliyet verilerini gerektiren bir bakış açısıyla bir tedavi değerlendirilirken ne ölçüde olursa olsun bu kaynakları maliyete dönüştürmek zor olabilir. Örneğin, hastabakıcılık zamanını serbestleştiren bir teknoloji maliyetleri azaltır mı yoksa hastabakıcılık masrafları teknolojinin hastanenin ücret bordrosu üzerinde muhtemel az etkisi olması yada etkisi olmaması bakımından sabit midir? Sosyal bakış açısıyla ekonomistler gerçek kaynak tüketiminin azaldığını dolayısıyla hastabakıcılığın değişken bir maliyet olduğunu savunacaklardır. Muhasebeciler veya diğer hastane bakış açısını benimseyenler, değişim tüm personel alımını veya fazla mesaiye ihtiyacı etkilemedikçe bunun bir kazanım olmadığını iddia edebilirler. Bu konu kısmen analistin aldığı geçici bakış açısına dayanmaktadır. Kısa vadede hastabakıcılık tasarruflarının geri alınması/telafi edilmesi olası görünmüyor ancak uzun vadede büyük olasılıkla hizmetlerin yeniden yönetilmesi söz konusu olacaktır. Bu analiz, daha fazla zamanı olan hemşirelerin hastalarına sağlayacakları bakım niteliğindeki potansiyel artışla karmaşık bir hale gelebilir. Hastane yatağı sıkıntısı çeken ülkelerde, hastane yöneticileri erken tahliyeden kazanılan personel tasarruflarının çok defa farkına varmazlar çünkü eski hastanın boşalttığı yatak kısa bir zamanda yeni hasta tarafından kullanılacaktır.

VI.b.Bakış Açısı

Toplumsal bakış açısından başka bakış açıları benimsendiğinde, hangi faydaların yada sonuçların analizde hesaplanması gerektiği belirsizdir. Örneğin, eğer bir idari kurumun bakış açısı benimsenirse emekli aylığı gibi transfer ödemeleri maliyet

olarak hesaplanırsa, 65 yaşındaki hızlı ölümlere uzun ve masraflı olan 75 yaşındaki ölümlerden daha çok önem atfedilir. Bu bakış açısına göz yumup yummayacağımızdan bağımsız olarak, sağlık durumunun bağımsız bir amaç olarak analizde dahil edilip edilmeyeceğini belirlemeliyiz.

Özet olarak, klinik protokolleri kullanımlarına, etkilik üzerine odaklanmalarına bağlı olarak, faz III deneylerine dayanan farmasötik ürünlerin ekonomik değerlendirmeleri sorunsuz değildir. Ne var ki, bu konular farmakoeconomik analiz planlarında yada klinik deneylerle eşzamanlı uygulanan tamamlayıcı veri toplama faaliyetleri aracılığıyla beklenen şekilde ele alınacaktır.

VII. MALİYET VERİLERİ İÇİN ANALİZ PLANI

Maliyet verilerinin analizi klinik veri analiziyle birçok özellik paylaşmaktadır. En önemlilerden bir tanesi analizi uygulamadan önce bir analiz planı geliştirme gerekliliğidir. Tablo 4.2 böyle bir planda değinilmesi gereken bir görevler takımı tanımlamaktadır. Analiz planı çalışma tasarımını (örn. Deneyin rasgele ve çift kör olduğu üzerine bir rapor, rasgele grupların belirtilmesi, toplama stratejilerinin taslağının çizilmesi, hasta değerlendirme kriterinin açıklanması) ve tasarımın maliyet analizleri üzerindeki her türlü implikasyonlarını (örn. Kişinin devirli kabul ve sabit durma tarihi gibi alım stratejilerini nasıl hesaba katacağı) açıklamalıdır. Ayrıca analiz planı hipotezi ve çalışmanın amaçlarını açıkça belirtmeli, birincil ve ikincil son noktaları tanımlamalı ve son noktaların nasıl kurgulanacağını açıklamalıdır. (Örn. Deney dışında ölçülen bir maliyet birim takımını deneyde ölç-

çülen kaynak sayılarıyla çarparak) İlâveten, analiz planı analizde kullanılacak olan potansiyel ortak değişkenleri tanımlamalı ve ilginin zaman aralığını açıkça belirtmelidir. (Örn. 6 aydaki maliyet ve klinik sonuçlar öncelikli sonuçlar olabilir, 12 aydaki maliyet ve klinik sonuçlar ikincil sonuçlar olabilirken)

Analiz planı kullanılacak istatistiki yöntemlerini ve hipotezin nasıl test edileceğini (örn. bir P değeri kesintisi veya 0ı dışlayan fark için güven aralığı) de tanımlamalı. Ve plan geçici/interim analizleri planlanıp planlanmadığını öncesinde açıkça belirtmeli, çoklu test etme konularının nasıl ele alınacağını göstermeli ve uygulanacak herhangi bir altgrup analizini öncesinde tanımlamalıdır. Son olarak, analiz planı örnek boyut ve güç hesaplamaları sonuçlarını içermelidir.

Eğer klinik ve ekonomik değerlendirmeler için ayrı analiz planları varsa, bunları mümkün olduğunca tutarlı hale getirmek için çaba harcanmalıdır. (örn., tedavi etme maksatlı analizin paylaşılan kullanımı, iki tür analiz için de ortak kullanılan değişkenler için istatistiksel testlerin ortak kullanımı, vb.) Aynı zamanda, klinik ve ekonomik çalışmaların sonucu farklılık gösterebilir (Örn. Klinik değerlendirmenin öncelikli sonucu olaydan bağımsız hayatta kalmaya odaklanabilirken, ekonomik değerlendirmenin öncelikli sonucu niteliğe göre düzenlenmiş hayatta kalmaya odaklanabilir) Dolayısıyla, iki planın özdeş olması gerekmemektedir.

Analiz planı analiste empoze edilecek olan körleştirme seviyesini de göstermelidir. Hepsisi olmasa da çoğu analitik karar tedavi gruplarına

körleştirilmiş. Bir analist tarafından alınmalıdır. (yani basitçe tedavi B'ye karşı tedavi A'ya körleştirilmiş değil tamamıyla körleştirilmiş.) Araştırmacılar hesaplanacak modelleri tam olarak açıkça belirtmediklerinde ama bu konularda karar vermede daha ziyade verilerin yapısına güvendiğinde, körleştirme özellikle önemlidir.

VII.a.Maliyet Analizi Yöntemleri

Kişi rasgele deneylerden türetilen maliyet ve-rilerini analiz ettiğinde, çalışmadaki gruplar için maliyet araçlarının yanında, araçlardaki farkları, değişkenlik ve doğruluk ölçütlerini -masrafların sıklık derecesi ve standart sapma (özellikle veriler çarpık olduğunda)- ve masrafların birbirinden ekonomik anlamda anlamlı bir farklarının olup olmadığının gösterimini beyan etmelidir.

Geleneksel olarak gruplar arasındaki masraflardaki bir farkın belirlenmesi öğrencilerin t-testi veya varyans analizi (ANOVA, tek değişkenli analiz) ve sıradan en küçük kareler regresyonu (çok değişkenli analiz) kullanılarak yapılmaktaydı. Son zamanlarda bu tarz belirlemeler yapmak için artan sayıda yöntemler kullanılmaktadır.

VII.a.1.Tek değişkenli Analiz

T-testlerin ve ANOVA'nın (parametrik testler) temelini oluşturan temel bir varsayım maliyet ve-rilerinin normal dağıldığıdır. Bu verilerin dağıtımının, bu varsayımı çoğu kez ihlal ettiğine bakılırsa, çok sayıda analist maliyetin temelini oluşturan dağılım hakkında hiçbir varsayımda bulunmayan Wilcoxon sıra toplam testi (medyan maliyet testi) ve Kolmogorov-Smirnov testi (maliyet dağılı-

mındaki farklar üzerine bir test) gibi parametrik olmayan testleri kullanmaya başlamışlardır. Wilcoxon sıra toplamaları testi dağılım normal dağıtıldığında t-testle karşılaştırıldığında %96 verimlilik rapor eder ve maliyetler normal dağılmadığında t-testten daha güçlüdür. (Eisenberg ve diğerleri 1984)

Tablo 4.3 araç alan kişiler arasında ölçülen hastane masraflarının tek değişkenli analizinin ve anevrizmal subaraknoid kanama tedavisi üstüne tetkiksel ilaç tedavisinin sonuçlarını göstermektedir. (Glick ve diğerleri 1998)

Tablo 4.3 Erkeklerdeki subaraknoid kanama için tirilizad mesylatein hastane maliyetleri

Değişken	Tedavi Grupları	
	Araç	Günde 6mg/kg Tirilizad
Maliyet (US\$)	20 287	25185
SD (Standart Sapma)	(22 542)	(22 619)
Dağılım		
5%	4506	10490
25%	9691	13765
50%	13773	18834
75%	23044	31069
95%	53728	51771
Farklılık Karşılaştırmaları (P)		
t-test	0.15	
t-test (maliyet kütüğü)	0.02	
Wilcoxon sıra toplamaları	0.001	
Kolmogorov-Smirnov	0.001	

Araç alan hastalar için ortalama maliyet 20 287US\$ (Standart sapma (SD); 22 542 US\$),

tetkiksel tedavi alan hastalar için ortalama maliyet 25 185 US\$(SD 22619 US\$)dolardı. Dağılım (iki grup için maliyet dağılımını gösteren Tablo 4.3'de bildirilen sıklık derecelerinde görüldüğü üzere) çarpıktır. Örneğin, 25. ve 50. yüzlük değerler arasındaki fark iki tedavi grubu için yaklaşık 4500US\$'dir ama bu 50. ve 75. yüzlük değerler arasında yaklaşık 10 000US\$'dir.

Önemli bir nokta da, 5.den 75.yüzlük değere, iki tedavi grubu arasında yaklaşık 5000US\$ fark varken; 95. yüzlük değerle, iki grubun maliyeti aynı olmuştur. Bu dağılımlar maliyetlerin iki grup arasında farklılık göstereceğine dair kanıt sağlamaktadır.

Ne var ki, parametrik ve parametrik olmayan istatistiksel testler, maliyet farklarının istatistiksel olarak birbirinden farklı olup olmadıkları çelişen sonuçlara yerini bırakmıştır. Gruplar arası ortalama maliyeti karşılaştıran t-testler önemsiz bir fark ($P=0.15$) gösterirken, maliyetlerin kütük ortalamasını karşılaştıran t-testler ve parametrik olmayan istatistiksel testlerin her ikisi de farklılık olduğunu ($P<0.02$) göstermiştir. Bu durumda, verinin normal olmama durumu göz önünde tutulursa, 0.15'lik P değerinin iki grubun masrafları arasındaki farkları gizlemesi ve maliyet kütüğü testi ve parametrik olmayan testler maliyetlerin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığını doğru bir şekilde göstermesi olasıdır. Benzer şekilde, masraflarda gözlemlenen farkların istatistiksel önemi üzerine çelişen sonuçlar başka çalışmalarda da belirtilmiştir. (Zhou et al. 1997)

Masrafların iki grup arasında farklılaşıp farklılaşmadığına karar vermek için maliyet kütüğü veya maliyet ortalamalarında istatistiksel testlerin kullanılması yeni tedavi maliyetinin değeri (örn. Maliyet-etkinlik oranı) için analiz adına önemli olan bir sonuç üzerine potansiyel bir karışıklığa neden olabilir. Bu belirlemede kullanılan istatistiksel testten bağımsız olarak maliyet-etkinlik oranının payında kullanılan sonuç her zaman ortalama maliyetteki farklılık olmalıdır. Başka bir deyişle, eğer teknik nedenlerle maliyet kütüğündeki veya medyanlardaki farkları -iki tedavi grubu arasında farklılaşma olup olmadığına karar vermek için- kişi istatistiksel olarak değerlendirirse, ilginin sonucu hala ortalama maliyetteki farklar olmalı, maliyet kaydı yada medyanındaki farklılık değil.

VII.a.2. Çok Değişkenli Analiz

Kısmen ekonomik farklılıkları bulmak için gereken örnek boyutu klinik farklılıkları bulmak için gerekenden büyük olabileceğinden, regresyon analizi çoğunlukla maliyetteki farkları değerlendirmek için kullanılır. (yani güç problemleriyle başa çıkabilmek için) Geleneksel olarak, sıradan en küçük kareler regresyonu tedavi grubunun bir fonksiyonu olarak, hastalık şiddeti rastgeleliğe öncel masraflar gibi ortak değişkenleri kontrol ederken, maliyetleri (yada onların kaydını) öngörebilmek için kullanılmaktadır. (Dönüştürülmüş masraflar tarafından ortaya çıkarılan, basitçe istatistiksel problemleri önleyen sonuç değişkeni olarak maliyet kayıtlarının kullanımını kişiyi bu

sonucun kendisiyle ilgilenmiyor oluşumuz problemiyle bırakır; biz daha ziyade dönüştürülmemiş masraflardaki farklarla ilgileniyoruz. Ek olarak, maliyet kayıtlarında öngörülen farkın maliyetlerde öngörülen bir farkın hesabına yeniden dönüştürülmesi değersiz değildir. [Duan1983; Manning 1998])

Tek değişkenli t-testleri ve ANOVA maliyet verilerinin normal dağılımını varsayarken, sıradan en küçük kareler regresyonu maliyet öngörüsü tarafından hata sürelerinin normal dağıldığını varsayar. Bununla birlikte, bu varsayımın potansiyel ihlalinin dolayı, son zamanlarda çok sayıda alternatif çok değişkenli yöntemler masrafları analiz etmek için önerilmiştir. Bunlar parametrik olmayan rizikolar (Dudley et al. 1993; Fenn et al. 1995,1996; Schulman et al. 1996; Lin et al. 1997) parametrik hata süresi modelleri(failure-time) (Dudley et al. 1993), Cox yarıparametrik regresyonu (Harrell et al.1996) ve maliyet ve hayatta kalmanın birleştirilmiş dağılımlarını (Lancaster&Intrator 1995) kapsamaktadır. Bu yöntemlerden birkaçının görece hünerleri Lipscomb ve diğerleri (1998) tarafından karşılaştırılmıştır ancak verili bir analitik durumda hangi modelin en iyisi olduğuna dair sonuçlandırıcı çok az kanıt vardır.

Tablo 4.4 araç kullanan insanlar arasında ölçülen hastane maliyetlerini ve anevrizmal subararaknoid kanama tedavisi üstüne tetkiksel ilaç tedavisini hesaplayan sıradan bir en küçük kareli regresyonun seçili sonuçlarını göstermektedir. Ortalama olarak, tetkiksel tedavi alanlar arasın-

daki maliyet, araç alan hastalar($P=0.03$) arasındaki maliyetten 6058 US\$ daha fazladır. Subaraknoid kanamanın nevrogradındaki çalışmaya giriş şartıyla artan düzey (subaraknoid kanama seviyesi- V'in en şiddetli olduğu- I ile V arasında oynamaktadır.) genellikle artan maliyetlerle ilişkilendirilmişlerdir; seviye V'tekiler arasındaki maliyetlerdeki düşüş çoğunlukla bu kategorideki çok sayıdaki hastanın hastanede ölmesinin sonucudur. Diğer hastane maliyetleri habercileri (prediktörleri) subaraknoid kanamanın başlangıcı ile deneyde, yaşta ve ülkede rasgele hale getirme süresi arasındaki ilave günleri de kapsamışlardır.

Tablo 4.4 Subaraknoid kanama için tirilized mesylate alanlar için seçili katsayılar ve hastane maliyetleri regresyonuna dair P değerleri.

	Katsayı	P
Kesişim	1747	0.90
Rasgeleme grubu	*	0.05
Günde 6mg/kg	6058	
Günde 2mg/kg	-100	
Günde 0.6 mg/kg	-247	
Subaraknoid kanamanın nevrograd(seviye)		0.0001
Seviye 2	3950	
Seviye 3	3904	
Seviye 4	9132	
Seviye 5	5406	

*Araca karşı günde 6mg/kg, 2mg/kg ve 0.6mg/kg, sırasıyla $P=0.03$, 0.03 ve 0.02 ; istatistiksel olarak başka herhangi bir karşılaştırma önemli değildir.

VIII. EKONOMİK DEĞERLENDİRMEDE BELİRSİZLİK

Ekonomik değerlendirmelerin sonuçlarını kuşatan çok sayıda belirsizlik kaynağı vardır. Kaynakların biri örnekleme hatasıyla (stokastik/türel belirsizlik) ilişkilidir. Hesaplanan noktalar bir popülasyondan alınan tek örneğin sonuçlarıdır. Eğer deneyi çok defa yaparsak, point estimatelerin değişmesini bekleriz. Bu belirsizliğe işaret ederken bir yaklaşım, hem etki ve maliyetlerin ayrı hesapları için hem de maliyet-etkinlik oranı sonucu için bir güven aralığı oluşturmaktır. Son zamanlarda, maliyet-etkinlik oranları için bir güven aralığı oluşturulmasına ilişkin güçlü bir literatür ortaya çıkmıştır. (Hayse&Cook 1992; O'Brien ve diğerleri 1994; Chaudhary& Stearns 1996; Willan & O'Brien 1996; Polsky ve diğerleri,1997)

Maliyet-etkinlik oranları için %95 güven aralığı elde etmek için en güvenilir kesin yöntemlerden biri parametrik olmayan önyükleme yöntemidir. (Polsky ve diğerleri 1997) Bu yöntemde kişi çalışma örneğinden tekrar örnekler ve çeşitli örneklerin her biri için maliyet-etkinlik oranını hesaplar. Böyle yapmak (1) ampirik dağılımdan yer değiştirmeye n boyutta bir örnek çizmeyi ve bir maliyet-etkinlik oranı hesaplarken kullanmayı; (2) bu örnekleme ve oran hesaplamasını tekrarı (güven aralığı için en az 1000 kez, toplama yoluyla); (3) tekrarlanan oran hesaplarını en alttan (en iyi) en yükseğe (en kötü) sıralamayı; ve bu sıraya göre dizilmiş dağılımdan bir %95 güven aralığı belirlemeyi gerektirmektedir. Bu yüzdelik yöntemi, bir güven aralığı belirlemenin en basit yollarından

birdir ama diğer yöntemler kadar kesin olmayabilir. 1000 kez tekrarlanmış hesapları kullanırken, yüzdelik yöntemi güven aralığını tanımlamak için 26. Ve 975. dizi maliyet-etkinlik oranları kullanır. (Efron&Tibshirani 1993)

Yukarıdaki çok değişkenli regresyon analizinde, tetkiksel ilaç tedavisinin olduğu tedavinin hastaneye yatış maliyetine 6058 US\$ eklediğini hesapladık (%95 güven aralığıyla, 693US\$'dan 11 423US\$'a), Ölümü hesaplayan bir lojistik regresyon, tetkiksel ilaç tedavisinin ölümün hesaplanmış olasılığı olan 0.225 olasılıkta bir fark ortaya çıkardığını göstermiştir. (Glick ve diğerleri 1998) Önlenen her ölüm için maliyet 26924 US\$ olmuştur. (6058/0.225US\$) Önyükleme analizinin sonuçları maliyet-etkinlik oranı için % 95 güven aralığının 4300US\$ ile 54600US\$ arasında değiştiğini (Duan 1983) göstermiştir. Önyükleme sonuçlarını Bayesian anlamda yorumlarken, tek başına türel belirsizliği değerlendirirken önlenen her ölüm için oranın 50000US\$'dan az olması için %96 olasılık vardır.

Türel belirsizlikten söz etmeye ek olarak, kişi değişkenler olmadan ölçülen parametrelere (örn. birim maliyet hesapları, iskonto oranları, vb.) ilişkin belirsizliğe, sonuçların deneyde çalışılanlar dışındaki ortamlara genellenebilir olup olmadığına ve kronik tedaviler için deneyde gözlemlenen maliyet-etkinlik oranının deney daha uzun bir süre uygulandığında gözlemlenecek oranın olası temsilcisi olup olmayacağına işaret etmek isteyebilir. Belirsizliğin bu kaynaklarına çoğu kez duyarlılık analizi kullanılarak değinilir.

Bu bölümün önceki kısımları, klinik ekonominin prensipleri ve farmasötik ürünlerin ekonomik analizini çevreleyen metodolojik meselelerle uğraşmıştır. Sonraki bölüm, bu yöntemlerin farmasötiklerin değerlendirmesine uygulamalı tatbikatını gösteren bir vaka çalışması sunmaktadır. Takip eden vaka Hindistan'da böbrek transplantasyonu geçiren hastalar için yüksek-doz ve düşük-doz immunoterapinin maliyet-etkinlik analizlerini açıklamaktadır.

VIII.a. Canlı-donör Böbrek Transplantasyonu Sonrası Immunoterapinin Maliyet-etkinliği: Bir Örnek

Böbrek transplantasyonundan sonra yüksek-doz cyclosporin'ine karşı düşük-doz cyclosporin rejimlerinin immunoterapötik etkilerini karşılaştırmak için Hindistan'da üçüncü-bakım öğretim hastanelerinde bloke rasgele hale getirme ile rastgele hale getirilmiş klinik denemeler yürütülmüştür (veri kaynağı Christian Medical College & Hospital, Vellore, Tamil Nadu, India). İlk böbrek transplantasyonuna maruz kalan, kronik renal yetmezlikleri ile, erişkin diyabetik olmayan hastalar, çalışma için uygundu. 236 uygun hastadan, 221'i (%94) iki tedavi kolunun içinde rasgele hale getirildi (119'u düşük-doz tedavi kolu içinde, 117'si yüksek-doz tedavi kolu içinde). Transplantasyon ve post-transplantasyon periyodları sırasında maliyet verileri prospektif olarak toplanmıştır. İki grup arasındaki temel karakteristikler benzerdi. Düşük-doz tedavi grubundaki hastalar, cyclosporin, azothioprine ve prednisolone rejimi aldılar.

Yüksek-doz grubu cyclosporine ve prednisolone aldı. Altı ay sonra, şiddetli komplikasyonlar geçirmeyen hastaların (yani ölüm, yeniden diyaliz) etkin bir şekilde tedavi edildikleri düşünüldü.

Şiddetli komplikasyonlar düşük-doz gruptaki hastaların %5.6'sında ve yüksek-doz grup hastalarının %9.6'sında gerçekleşti. Orandaki fark 0.26'nın *P* değeri ile %4'tü (güven aralığı 9.6-2.7). Altı aylık takipten sonra toplam toplumsal tedavi maliyeti yüksek-doz grup için 217 747 Rupı ve düşük-doz grup için 229 539 Rupı'ydı. Yüksek-doz tedavi için, ilave bir kazanç olmadan, artan maliyet 11 792 Rupı'ydı. Sensitivite ve eşik analizleri, varsayımların sağlamlığını doğruladı.

IX. GELECEK

Farmasötik ürünlerin değerlendirilmesi için bir ölçüt olarak maliyetin ortaya çıkması, karar alanlara yol göstermesi için sürekli gelişme ve araştırma yöntemlerinin kullanımını gerektirmektedir. Hastalar, ve doktorlar kendi namına hareket ederek, ilkesel olarak ilaçların etkinliği ve güvenliği üzerine düşündürülmektedirler. Halbuki, hastalar olarak, ödeyecek kimseler, ve toplum tıbbi bakımın maliyeti üzerine daha fazla düşünür oldu. Farmasötik ajanların klinik katkısı kendi maliyetleri karşısında bastırılacak, diğer en iyi alternatifi ile karşılaştırılacak. Üçüncü-parti olarak ödeyecek kimseler ilaç maliyetlerini artarak karşılamaktadırlar, farmasötik üzerine harcamaları ile ve para harcamak için elde edilen değer ile birlikte düşünülecekler. Artan sınırlı bütçe ile işleyen hastaneler ve diğer bakım tedarik edenler,

kendi farmasötik harcamalarının tahakkuklarını yükseltecekler.

Naif bir karar-alıcı ilaçlara, onların satın alma fiyatına göre itibar edebilir. Bu paradigma farmasötiklerin seçiminde iki temel unsuru gözardı etmektedir. Birincisi, ilacın maliyetini saptamakta, onun satın alma fiyatı sadece onun gerçek ekonomik etki kısmıdır. Hazırlık ve dağıtım maliyetleri olduğu gibi, denetleme için maliyetler, ve karşı tedavi ve yan etkileri, hastaların tedavi maliyetinde kaçınılmaz unsurlardır.

İkincisi, tam bir analiz maliyet saptamanın ötesine gitmelidir. Eğer sadece iki farmasötik ajanların güvenliği ve etkinliği eşdeğerse maliyet tek başına terapi seçimini belirler. Maliyet-etkinlik analizi, etkinliğe karşı maliyetin ağırlıkta olmasını ve iki veya daha fazla alternatif karşılaştırılırken her ilave etkinlik birimi için, ilave maliyet ölçümünü gerektirmektedir. Bu maliyet-saptama ve maliyet-etkinlik düşüncelerinin ötesinde, tam bir ekonomik analiz, ilaçların klinik katkısının net değerini, ya da faydasını tayin edecektir.

Doktorlara eşzamanlı olarak klinik servisleri tamahkarlıkla teslim etmeleri sorulurken, kendi hastalarının çıkarlarını temsil etmeleri sorulduğunda, doktorlar yeni terapötik ajanların değerlendirilmesinde epidemiyolojistlerin ve ekonomistlerin işbirliğine dayalı çabalarına destek için dönmeye ihtiyaç duyacaklardır. Epidemiyolojinin ve ekonominin birleşmesi ile (Eisenberg 1988), klinik karar-alıcılar için daha iyi enformasyon sağlanabilir, ve halkın sağlığı için sınırlı kaynaklar en etkin biçimde kullanılabilir.

AÇIKLAMALAR

Bu bölüm Eisenberg JM, Schulman KA, Glick HA, Polsky D (2000) 'nin "Farmakoekonomi: Farmasötiklerin ekonomik değerlendirmesi"nden uyarlanmıştır. *Pharmacoeconomics*, 3. Baskı. Strom B.(der.), John Wiley & Sons, Chichester, UK.

REFERANSLAR

Bombardier C, Eisenberg J (1985) Looking into the crystal ball: Can we estimate the life time cost of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* **12**, 201-4.

Bridges JM, Jacobs P (1986) Obtaining estimates of marginal cost by DRG. *Healthcare Financial Management* **40**,40-6.

Brown M, Glick HA, Harrel F, Herndon J, McCabe M, Moinpour C, Schulman KA, Smith T, Weeks J, Seils DM (1998) Integrating Economic Analysis into cancer clinical trials: The National Cancer Institute; American Society of Clinical Oncology Economics workbook. *J Natl Cancer Inst Monogr* **24**, 1-28.

Chaudhary MA, Stearns SC (1996) Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Statistical in Medicine* **15**, 1447-58.

Detsky AS, Naglie IG (1990) A clinician guide to cost effectiveness analysis. *Ann Int Med* **113**,147-54.

Drummond MF (1980) *Principles of Economic Appraisal in Health Care*. Oxford University Press, New York.

Drummond MF, Davies L (1991) Economic Analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assessment Health Care* **7**,561-73.

Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW (1987) *Methods for the evaluation of Health care programs*. Oxford Medical, New York.

Duan N (1983) Smearing estimate: a nonparametric retransformation method. *J Am Stat Ass* **78**, 605-10.

Dudley RA, Harrel FE, Smith LR, Mark DB, Calliff RM, Pryor DB, Glower D, Lipscom J, Hlatky M (1993) Comparison of analytic models for estimating the effect of clinical factors on the cost of coronary artery bypass graft surgery. *J Clin Epidemiol* **46**, 261-71.

Eddy DM (1992) Cost-effectiveness analysis: Is it up to the task? *JAMA* **267**, 3342-8

Efron B, Tibshirani RJ (1993) *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall, New York.

Eisenberg JM (1988) From clinical epidemiology to clinical economics. *J Gen Int Med* **3**, 299-300.

Eisenberg JM (1989) Clinical economics: guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* **262**, 2879-86.

Eisenberg JM, Koffer H, Finkler SA (1984) Economic analysis of a new drug: potential savings in hospital operating costs from the use of a pnce-daily regimen of paranteral cephalosporin. *Rev Infect Dis* **6**, S909.

Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connel ML, Loss LE, Talbot GH, Shusterman NH, Strom BL (1987) What is the cost of neprotoxicity associated with aminologycosides? *Ann Int Med* **107**, 900-9.

Fenn P, Mcguire A, Backhouse M, Jones D (1996) Modeling programme costs in economic evaluation. *J Health Econ* **15**, 115-25.

Fenn P, Mcguire A, Phillips V, Backhouse M, Jones D (1995) The analysis of censored treatment cost data in economic evaluation. *Medical Care* **33**, 851-61.

Finkler SA (1982) The distinction between costs and charges. *Ann Int Med* **96**, 102-9.

Glick HA, Connel ML, Koffer H et al (1988) The economic impact of of prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacament. *Clin Res* **36**, 337A.

Glick H, Wilke R, Polsky D, Llana T, Alves WM, Kassel N, Schulman KA (1998) Economic analysis of tirilizad mesylate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: economic evaluation of a phase III clinical trial in Europe and Australia. *Int J Technol Assess Health Care* **14**, 145-60.

Granneman TW, Brown RS, Pauly MV (1986) Estimating hospital costs. *J Health Econ* **5**, 105-127.

Harrel F, Lee K, Mark D (1996) Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Medicine* **15**, 361-87.

Heyse J, Cook J (1992) a new measure of cost-effectiveness in comparative clinical trials (abstract). American Statistical Association, Boston.

Hsiao WC, Braun P, Dunn DL, Becker ER, Yntema DK, Verrilli DK, Stamenovich E, Chen SP (1992) An overview of the development and the refinement of The Resource -Base Relative Value Scale: the foundation for reform of US physician payment. *Medical Care* **30**, Suppl., NS1-NS12.

Lancaster T, Intrator O (1995) Panel data with survival: hospitalization of HIV patients. Brown University Department Of Working Paper Series. # 95-36.

Landefeld JS, Seskin EP (1982) The economic value of life: linking theory to practise. *Am J Public Health* **72**, 555-65.

Libscomb J, Ancukiewicz M, Parmigiani G, Hasselblad V, Samsa G, Matchar DBJ (1998) Predicting the cost of illness: a comparison of alternative models applied to stroke. *Med Decision Making* **18**, S39-S56.

Lin DY, Feuer EJ, Etzioni R, Wax Y (1997) Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics* **53**, 113-28.

Lynn LA, Schulman KA, Eisenberg JM (1992) The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics* **1**,161-74.

Manning WG (1998) The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem, *J Health Econ* **17**, 283-95.

Mishen EJ (1992) *Cost-benefit analysis*, 3. Bası. George Allen&Unwin, Londra.

O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willian A (1994) Insearch of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost effectiveness studies in health care. *Med Care* **32**, 150-63.

Perrin JM, HomerCJ, Berwick DM, Woolf AD, Freeman JL, Wennberg JE (1989) Variations in rates of hospitalizations of children in three urban communities. *N Eng J Med* **320**, 1183-7.

Polsky DP, Glick HA, Willke R, Schulman K(1997) Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ* **6**, 243-52.

Rice DP, Hodgson TA(1982) The values of human life revisited. *Am J Public Health* **72**, 536-8.

Schulman K,Buxton M, Glick H, Sculpher M, Guzman G, Kong J, Backhouse M,Mauskopf J, Bell L, Eisenberg JM, ve İlk Araştırmacılar (1996) Results of economic avaluation of the FIRST study. *Int J Technol Assessment Health Care* **12**, 698-713.

Shelling TC, Chase SB (1968) The life you save may be your own. *Problems in Public Expenditure*

Analysis'in içinde, editörler TC Shelling, SB Chase SB. Brookings Institution , Washington.

Strosberg MA, Wiener JM, Baker R, Fein IA(düz./ed.)(1992) *Rationing Americas Medical Care: The oregon Plan and Beyond*. Brookings Institution , Washington.

Sulmasy DP (1992) Physiand, cost-control, and ethics. *Ann Int Med* **116**, 920-6.

Thompson MS, Read JL, Liang M (1984) Feasibility of willingness-to-pay measurement in chronic arthritis. *Med Decision Making* **4**, 195-215.

Warner KE, Luce BR (1982) *Cost Benefit and Cost Effectiveness Analysis in Health Care. Principle, Practise and Potential*. Health Administration Press, Ann Arbor.

Weinstein MC (1981) Economic assessmets of medical practise and technologies. *Med Decision Making* **1**,309.

Weinstein MC, Stason WB(1982) Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery. *Circulation* **66**,56-68.

Weinstein MC (1990) Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. . *Int J Technol Assessment Health Care* **6**, 93-103.

Willan AR, O'Brien BJ (1996) Confidence Intervals for cost effectiveness ratios : an application of Fieller's theorem. *Health Econ* **5**,297-305.

Zhou X-H, Melfi CA, Hui SL(1997) Methods for comparison of cost data. *Ann Int Med* **127**, 752-6.

FIP 2006 KONGRESİ BİLDİRİLERİ:

ECZACILIĞIN GELECEĞİ

Derleyen: **Ecz. Mehmet DOMAÇ**

Küreselleşme ve iletişim alanındaki gelişmeler sınırları giderek artan bir hızla azaltmaktadır. Bu nedenle, bir ülkede gerçekleştirilen uygulamalar en kısa süre içerisinde diğer ülkelerdeki uygulamaları da etkiler hale gelmektedir. Mesleğimizin eğilimlerini özümsemek için, hepimizin eczacılık alanında doğru bir uluslararası kültür elde edebilmemiz gerekmektedir. FIP Eski Başkanı Jean Parrot'un da ifade ettiği gibi; "Hastalıklar sınır tanımaz, bu nedenle tıp ve eczacılık da sınır tanımayan bir yapıya sahip olmalıdır".

Bu dosya, eczacılık mesleğinin çok çeşitli kısımlarında varolan eğilimleri siz değerli meslektaşlarımızla paylaşma amacı taşıyor. Bulaşıcı hastalıklara karşı mücadeleden, eczacılık eğitime, beyin göçü sorunundan eczacı işgücü ile ilgili verilere ve ilaç alanındaki yeni buluşlara kadar çok çeşitli konularda yapılan sunumların raportörler tarafından kaleme alındığı bölümlerden oluşuyor.

Yeni tedaviler eczacılara yeni beceriler geliştirme ve eczacılık hizmetlerini arttırma yükümlülüğü ve şansı getiriyor. Gen tedavisi, bu alanlardan bir tanesi. Ancak eczacılar, gen tedavisi ürünlerinin dağıtılması için kendilerine otomatik olarak sorumluluk verileceğini varsayamazlar. Pek çok DNA ve virüs ürünleri geleneksel olarak "ilaç" olarak tanımlanmıyor. Bu nedenle diğer sağlık bakım uzmanları bunların dağıtımı ve klinik kullanımı ile ilgili olarak sorumluluk alma potansiyeline sahip. Bu da eczacıların kendi rollerini korumak için savaşması gerektiğini gösteriyor.

Diğer yandan hastalık temel sebeplerinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması konusunda yasal düzenlemelerle birlikte sürdürülebilir politikalarla yatırım yapmak gerekiyor. Eczacıların toplum sağlığında uzun zamandır, direk hasta temas ve ilgisi, gerekli ilaçlara erişimi sağlayarak bağışıklığa katkı, ilaç geri dönüşümü ve dezavantajlı guruplara bilgi sağlama şeklinde önemli etkileri var. Eczacıların

toplum sağlığı ile ilgili konulara daha fazla dikkat etmeli ve dolayısıyla daha fazla dikkat çekmelidir. İşte bu dosya, dünya örneklerini önümüze koyuyor ve yeni bir yol haritası çıkartmayı kolaylaştırmaya hizmet ediyor.

Hastalıklar Sınır Tanımaz, Tıp ve Eczacılık da Öyle Olmalıdır

Jean Parrot'a göre Uluslararası Eczacılık Federasyonu dünya çapındaki eczacıların temsil edilmesine yönelik olarak ciddi ilerleme kaydetmiştir. Kongre'nin açılış oturumunda FIP Başkanı olarak veda konuşmasını yapan Parrot, FIP konseyinin geniş kapsamlı temsilinin, yeni birliklerin katılımı ile güçlendiğini ve FIP'in günümüzde 80'i aşkın ülkeden 120 üyesi bulunduğunu ifade etmiştir. Parrot; "Mesleğimizi küresel ölçekli ve gelecekte karşılaştığımız zorluklara karşı hazırlamak için, bir federasyon olarak vereceğimiz kararlarla ilgili olarak olabildiğince çok sayıda ülkenin temsilcilerine danışmamız zorunludur." şeklinde konuşmuştur.

Bay Parrot, FIP'in eczacılığı ve eczacılık bilimlerini dünya çapında temsil etme ve gelişmesini sağlama konusundaki amacı ile ilgili olarak kongreyi uyarmıştır. Bu, FIP'in, ilaç hazırlama ve toptan dağıtım ile ilgili faaliyetleri göz ardı etmeksizin, araştırmadan hasta kullanımına kadar tıpla ilgili tüm konulara karşı ciddi ilgi göstermesi anlamına gelmektedir. Her durumda eczacılar, dünya üzerinde bulunan her yerde yüksek kaliteli ilaçların dağıtımının ve kullanımının sağlanması için kendilerine uygulamak zorunda oldukları gereklilikleri ve güvenli prosedürlerin sağlanması ile ilgili

kişilerin mesleki becerilerini sorgulamak durumundadırlar.

Hükümet dışı bir kurum olarak FIP'in hedefi, uluslararası kurumlarla olan ilişkilerini geliştirmek ve arttırmaktır. Parrot'a göre, FIP'in WHO ile işbirliğinin güçlendirilmesi bir öncelik olmuştur. Bu, FIP üyelerinin çok sayıdaki WHO çalışma grubu ile entegrasyonu sayesinde elde edilmiştir. Bu çalışma grupların FIP üyeleri genellikle, dünya çapındaki hastaların ihtiyaçlarının karşılanması için eczacılık hizmetlerinin uygulanması ile ilgili politikaların dahil edilmesinden sorumlu olmuşturlardır.

Bay Parrot konuşmasında 6. Entegre FIP/WHO Forumu olan Afrika Eczacılık Forumu'nun kuruluş toplantısını organize etmiş olmaktan duyduğu gururu dile getirmiştir. Artık FIP tüm kıtalarda bu entegre FIP/WHO inisiyatiflerini yürürlüğe koyabilecektir ve WHO'nun alan ortaklarından biri olarak kendisini konumlandırabilecektir. Parrot konuşmasına şöyle devam etmiştir; "Forumlar bize son derece değerli platformlar elde etme olanağını tanımaktadır. Bu sayede hedeflenen topluluklara adapte edilen koordine sağlık politikalarının uygulanmasına eczacılar tarafından sağlanacak olan katkılarının değer ve miktarını geliştirmemiz ve bu konu üzerine odaklanmamız mümkün olabilmektedir. Eczacılar ve bu forumların yönetim kurullarının üyeleri bu konumlandırmanın ortaya koyduğu potansiyelin farkında olmalıdırlar ve bu potansiyeli yerel toplumların ve mesleğimizin faydalanmasına yönelik olarak, bir bütün halinde algılamalı ve keşfetmelidirler.

Bu forumlar, eczacıların ve forumların yönetim kurulları üyelerinin WHO ofisleri ile olan ilişkisini güçlendirmenin yanı sıra FIP yapıları ile daha iyi bütünleşmenin de sağlanmasına aracı olmalıdır”.

Sağlık alanında faaliyet gösteren tüm meslekler için bir öncelik olması gereken şey, disiplinlerarası inisiyatiflerin ve hasta merkezli protokollerin oluşturulmasıdır. Bu protokoller ve inisiyatiflerde her mesleğin uzmanlık alanı diğerinin devamlılığının sağlanmasına etkili olmalıdır. Bu nedenle, hastanede sağlanan sağlık bakımının toplumda sağlanan sağlık bakımı ile bağlantılandırılması gerekmektedir. Toplum ve hastane arasındaki ilişkinin eksikliği uyumsuzluğa ve kayıplara neden olmaktadır. Bu boşluk genellikle sağlık hizmetlerinin kalitesine olumsuz etki yapmaktadır ve hastaların iyileşmemesine neden olabilmektedir.

İşgücü ile ilgili hususlar

Küresel eczacılık işgücü ile ilgili olarak FIP, 2006 Dünya Sağlık Günü'nde belirtilmiş olan verilere tamamlayıcı katkı sağlayan son derece önemli bir çalışmanın hazırlanması için ciddi zaman ve emek sarf etmiştir. Her iki kuruluş da gerçek bir demografik zorluk üzerine vurgu yapmıştır. Bu zorluk hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkeleri etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkeler çok daha zorlu ve korkunç koşullarla karşı karşıya bulunmaktadır. Bunlar arasında özellikle sağlık koruma profesyonellerinin ve bu kişilerin istihdamı için gerekli olan yapıların eksikliği ve kolaylıkla tedavi edilebilen hastalıklar nedeni ile milyonlarca kişinin yaşamını kaybetmesine yol açan ilaç

eksikliği sıralanabilir. Gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere yapılan “beyin göçü” halihazırda kötü olan durumun daha da kötüleşmesine yol açmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki öğrenciler mesleki eğitim almak ve bu ülkelerde kalmak için gelişmiş ülkelere gitmektedirler. Gelişmekte olan ülkeler, bu öğrencilerin yurt dışında edindikleri bilgiden faydalanmak için bu öğrencilerin ülkelerine geri dönmesine yönelik motivasyonu sağlamalı ve bunun için gerekli önlemleri almalıdır. Bu nedenle, gelişmekte olan ülkelerde yeni eczacılık okullarının açılması bir zorunluluk halini almıştır. Bay Parrot konuyla ilgili olarak sözlerine şöyle devam etmiştir; “Bu sayede öğrenciler kendi ülkelerine dönerek burada çalışma konusunda cesaretlendireceklerdir. Bir diğer çözüm ise sağlık koruma ile ilgili ihtiyaçlar had safhaya ulaştığında, bu ihtiyaçları işaret edebilecek nitelikteki yeni sağlık koruma uzmanlarının yetiştirilmesidir. Bunun için basit sağlık sorunları ile ilgilenebilecek orta seviyedeki profesyoneller yetiştirilmelidir. Bu kişiler eczacılar ve doktorlar gözetiminde temel sağlık bakım hizmetlerini ifa edebilmelidirler”.

Gelişmiş ülkelerdeki eğitimle ilgili olarak Bay Parrot, sağlık profesyonelleri için bu ülkelerde oluşturulmuş olan eğitim sistemlerinin de sınırlar arz ettiğini belirtmiştir ve sözlerine şu şekilde devam etmiştir; “Pek çok durumda, üniversitelerdeki kota sistemi eczacıların, doktorların ve diş hekimlerinin sayılarının azalmasına neden olmaktadır. Çoğu gelişmiş ülkede artan yaşlı nüfus, sağlık uzmanlarının ve sağlık hizmetlerinin miktarında bir artış talebine neden olacaktır. Halen koruyucu önlemler geliştirmek ve mevcut insan kaynakları

nın rasyonel kullanımını sağlamak durumundayız. Devlet yetkilileri daha fazla sayıda uzmana duyulan ihtiyacın ve bu ihtiyacın son derece baskıcı ve geri dönülemez olduğunun farkına varmalıdırlar. Buna bağlı olarak toplumlar kendilerini bu duruma hazırlamak durumundadırlar”.

Uluslararası Sağlık

“FIP’in karşısında mücadele etmesi gereken çok sayıda sorun bulunmaktadır ve bunların arasında uluslararası sağlık özellikle önem taşımaktadır. AIDS, sıtma ve diğer evrensel nitelikli kronik hastalıkları durdurmak ve geri çevirmek için faaliyetlerimize devam etmemiz gerekmektedir. Ayrıca, yeni ortaya çıkmış olan kuş gribi ve benzeri hastalıklara karşı hazırlıklı olmamız şarttır”.

Ortaya çıkmasından bu yana 25 yıl geçmiş olan ve son derece yıkıcı bir hastalık olan AIDS halen korkutucu miktarlarda yayılmaya devam etmektedir. Bugün 65 milyon kişiye bu hastalığın bulaşmış olduğu bilinmektedir. Bunlardan 25 milyonu ölmüştür ve 40 milyonu halen hastalıkla savaşıyor ve devam etmektedir. Bu hastalığı taşıyan kişilerin yanı sıra AIDS aileleri ve toplumları ciddi sorunlarla yüz yüze getirmektedir. O zaman ne yapmalıyız? İnisiyatifler her geçen yıl artmaktadır, ancak bu korkunç felaketin miktarı halen sürüp gitmekte ve tıp uzmanlarına meydan okumaktadır. WHO tarafından uygulanan “3’e 5” programının hedefleri ancak kısmen elde edilebilmiştir. Neden?

Devlet seviyesinde, bu yıl yeni faaliyetler geliştirilmiştir. Uluslararası toplum anti-HIV tedavi-

lerine evrensel erişim sağlanması konusu üzerine odaklanmıştır. Bu, başarılı olunması için aşağıda verilmiş olan 4 ögenin birleştirilmesi için kaynak temini ile ilgilidir.

- Riskli davranışlarla mücadele etmek için toplumların eğitilmesi.
- Uygun bakımın sağlanması.
- Makul fiyatlarda güvenli ilaçların sağlanması.
- İlaçların, doğru kullanım ve doğru etki sağlayacak biçimde dağıtılması.

Bu konunun merkezinde eczacılara görev düşmektedir. Bunun yerine pek çok ülkelerdeki ilaçlara erişim devlet yetkililerinin iyi niyetine bağlıdır. Bu kişiler sağlık altyapılarının yozlaşmasını ve kötüye kullanılmasını engellemek ve yeniden organize edilmesini sağlamak durumundadırlar. WHO tarafından iki sene önce kurulmuş olan Endüstriyel Mallar, Yenilikler ve Sağlık Hakları Bağımsız Komisyonu tarafından hazırlanmış olan yakın tarihli rapor, fakir ülkelerdeki durumun geliştirilmesi ve değiştirilmesine yönelik önemli ipuçları sağlamaktadır. Belirtilmiş olan önerilerin yanı sıra, sağlık pratisyenlerinin eğitilmesine ve bunların yerel işlerde tutulmasına yönelik inisiyatifler vurgulanmıştır.

Uluslararası dayanışma da ayrıca, HIV/AIDS, tüberküloz veya sıtma bulaşmış kişilerin ihtiyaçlarına cevap vermek için devam eden mali kaynakların aranması için kullanılabilir. En son inisiyatiflerden biri olan Uluslararası İlaç Satın Alım Tesisi, hava seyahati biletlerine bir vergi eklemiştir ve bu sayede mevcut mali sistemler için bir rahatlama sağlanmıştır. Bay Parrot kongreye Brezilya’nın,

uluslararası ve hükümet dışı organizasyonlarla beraber bu faaliyetin destekleyicilerinden olduğunu bildirmiştir.

Neyse ki, bazı ülkeler kendi başlarına HIV/AIDS yaygınlığını kendi başlarına düşürmeyi başaramamıştır. Özel kurumlar AIDS ve diğer kronik hastalıklara karşı ciddi destek sağlamıştır. Somut sonuçlar ortadadır ve bunlar mücadeleyi devam ettirmek için gerekli olan motivasyonun sağlanmasına faydalıdır. “Ancak, sağlık riskleri ile ilgili olarak yeni bir döneme girdiğimizi kabul etmemiz gerekir. Bu dönemdeki riskler küreselmeye paralel olarak ilerlemektedir. Kuş gribi vakasında dünya üzerindeki tüm ülkeler salgından kendisini korumak için gerekli faaliyetleri koordine etme becerisine sahip olmalıdır. Bu, farklı faaliyet seviyeleri anlamına gelmektedir. Tekrar vurgulamak gerekir ki eczacıların bu noktada merkezi bir rol üstlenmeleri gerekmektedir.

- Denetim – salgın risklerinin gözaltında tutulması, hastalarla temas halinde olan sağlık profesyonelleri tarafından sağlanan raporlar esas alınarak gerçekleştirilmelidir ve bu gözaltında tutma tehditlere karşı derhal tepki verilebilmesi için zorunludur.
- Ön önlemler – Hijyen ve beslenme konusunda danışılabilir
- İkincil önlemler – aşılama ve tespit ile
- Müdahale şemalarında farklı bireylerin eğitilmesi ile

WHO, kuş gribi konusunda doğrudan uygulanabilir olan Uluslar arası Sağlık Yasalarını yakın zamanda tekrar gözden geçirmiştir.

Tüm ülkelerden ihtiyaçlarını değerlendirmeleri ve ulusal bir faaliyet planı geliştirmeleri istenmiştir. Bay Parrot; “Eczacılar bu sürece dahil olmalıdırlar ve sahip oldukları bilgi kapsamında bu planlarda kullanılmalıdırlar” şeklinde fikir beyan ettikten sonra sözlerine şu şekilde devam etmiştir; “Bunun için eczacıların mesleki organizasyonlarının ve konuyla ilgili devlet yetkililerinin önleyici tedbirler alıcı yaklaşımlar içerisinde olmasını gerektirmektedir”. Bay Parrot, kuş gribine karşı mücadele için gerçekleştirdikleri hazırlıkları ile ilgili olarak Fransız sağlık yetkililerinin temsilcilerinin ileri sürdükleri ilk şemaların kendisini şaşırttığını ifade etmiştir. Bay Parrot, bu şemaların potansiyel yardımcıların çok sayıdaki kategorilerinin yakınlık ve kullanılabilirliğine dair bir farkındalık içermediklerini ve eczacıların yeteneklerinin göz ardı ettiklerini belirtmiştir.

“Ancak, eczacıların temsilcilerinin müdahalesi, bu planların yeniden yapılandırılmasını ve kullanılabilir kaynakların daha iyi bir biçimde planlara dahil edilmesini sağlamıştır”.

Sahte İlaçlar

Sahte ilaçlarla ilgili olarak Bay Parrot, bu noktada mesleğimizin en hassas noktasından etkilendiğini belirtmiştir. ABD’de çok yakın zamanda yayınlanmış olan bir rapora göre 2010 senesi itibari ile, sahte ilaçların tahmini satış rakamı 75 milyar dolara ulaşacaktır. Sahte ilaçlara karşı alınacak önlemler eczacıları doğrudan ilgilendirmektedir. Diğer taraftan, eczacılar konu ile ilgili olarak toplumun eğitilmesini sağlayabilirler. Bu sayede herkes konuyla ilgili olarak son derece dikkatli olacaktır ve sadece eczanelerden ilaç sa-

tın alacaklardır. Ayrıca sağlık yetkililerini şüpheli ürünlerle ilgili olarak uyaracaklardır. Aynı zamanda, eczacılar, iyi tedarik ve izleme uygulamalarına sadık kalarak ilaçların dağıtımının bütünlüğünü sağlayabilirler.

Bay Parrot, sorunun üstesinden gelinmesi için, WHO tarafından gecikmeksizin tüm paydaşları bir araya toplamış olan uluslar arası bir çalışma grubu oluşturulması gerektiğini belirtmiştir.

FIP, halen Avrupa Topluluğu tarafından oluşturulmuş olan sahte ilaçlarla mücadele çalışma grubunun aktif bir üyesi olarak faaliyet göstermektedir.

Bay Parrot konuşmasını bitirirken bu alandaki pek çok FIP inisiyatifinin sahte ilaçlarla ilgili olarak, eczacıların kamu sağlığını korumak ve bütünlüğü sağlamak için gerekli becerilere sahip oldukları ve bu sayede ilaç tedarik zincirinin güvenli bir hale getirilebileceği ile ilgili olarak tüm dünya üzerindeki devlet yetkililerini bilgilendirmeye çalıştıklarını belirtmiştir.

Bay Parrot son olarak; "Sağlık sistemi içerisinde eczacıların rolünün tekamülü sonuç olarak bütün bir hal almıştır" demiştir.

Tüm dünya üzerindeki eczacılara yönelen tehditler

Dünya Eczacılık Kongresi'ne katılmış olan eczacılar iyi niyet elçileridir ve bu kişiler insanları etkileyen hastalıklara bilimsel cevaplar bulmak için ve bu hastalıkların çoğu tarafından oluşturulan zorlukların üzerinden devamlı olarak gelmek için cesur bir biçimde mücadele vermektedirler.

Yukarıdaki sözler, Brezilya Federal Eczacılık Konseyi Başkanı Jaldo de Souza Santos tarafından kongrenin açılış oturumunda sarf edilmiştir.

Kendisi, sarı humma, AIDS, Hepatit C gibi hastalıklar da dahil olmak üzere, bazı ülkelerde temel ve hastalığa özel ilaçlara ulaşım ile ilgili olarak çok çeşitli zorluklar bulunduğunu, genomik terapi ve eksikliği ile ilgili olarak acil bir ilerlemeye ihtiyaç bulunduğunu ifade etmiştir.

Bunların dünya çapındaki eczacıların karşılaştığı sorunlar olduğunu söylemiştir.

Günümüzde, tüm eczacılar, sağlık koruma profesyonelleri olarak, sosyal sorumlulukları ile ilgili daha fazla bilince sahiptirler. Eczacılar işlerine teknik ve bilimsel anlamda daha hazır bir görünüm arz etmektedirler ve bilgi edinmek için daha isteklidirler.

Eczacılar artık ilaç üretimine baş koymuş profesyoneller olmaktan öte, insanlara ilaç almaları gerekip gerekmediğine bakmaksızın önem veren profesyonellerdir.

Dr. De Souza Santos, "Kendimizi hem kalite hem de nicelik anlamında geliştirdik. İnsan olarak hasta ve hasta olarak insan arasındaki sınırlara ilişkin anlayışımızı genişlettik ve kendimize yeni misyonlar edindik ve uygulama alanlarımızı genişlettik. Eczacılık, aşılama programları da dahil olmak üzere eğitimsel sağlık kampanyalarına odaklanmalıdır. Bu kampanyalarda eczacılar hastalarla beraber çalışarak ilk olarak hastaların ihtiyaçlarını belirlemek ve daha sonra bu ihtiyaç-

ların karşılanması için hangi bakımın sağlanması gerektiğine karar vermelidirler”.

“Toplumun eczacıyı bir arkadaş gibi değerlendirdiğini aklımızdan çıkartmamalıyız. Bu nedenle, bizim sunacağımız hizmetler için toplum randevu almak zorunda olmamalıdır ve kendilerine sağlanan tedavi için para ödememelidir” şeklinde devam eden Doktor de Souza Santos Brezilya yazar Monteiro Labato’dan yaptığı bir alıntı ile sözlerine devam etmiştir: “Eczacıların ilkesi askerlerinki ile aynıdır – hizmet vermek. Biri vatanına hizmet verir, diğeri insanlığa”.

Ön saflarda çarpışan askerler olarak eczacılar her zaman topluma hizmet vermeye hazır olmalıdır diyerek sözlerini tamamlamıştır.

Büyük Avantajlar Sağlayacak Olan Yenilikler Çok Yakında

Kamunun yeniliklere ilişkin talepleri, sağlık alanında çalışan uzmanların üzerine ciddi bir yük getirmektedir. Kongrenin eczacılık uygulamalarına ilişkin dört sempozyum hasta tedavisindeki yenilikler, yenilikçi sağlık bakımının dağıtımı, hasta güvenliğinin geliştirilmesi için yeniliklerin kullanımı (**Pamela Mason** tarafından rapor edilmiştir) ve öğrenmede ve eğitimdeki yenilikler (**Steven Kayne** tarafından rapor edilmiştir) konularına değinmiş ve bu konularla ilgili geliştirilmiş olan olası çözümleri açıklamıştır.

Hasta tedavisindeki yenilikler konulu oturumun açılışı sırasında, oturum başkanı ABD, Ohio Üniversitesi’nden Philip Schneider, ilaç tedavisi

alanında hastalar için çok yakında bulunan avantajlara değinmiştir. “Eczacılar ya bu yeniliklere ulaşmak için çaba sarf edecekleridir, ya da alanın dışında kalacaklardır” demiştir.

ABD Colorado Üniversitesi Sağlık Birimleri Merkezinden Joseph Saseen, konuşmasında ilaç tedavisi ve hasta bakımı gerekliliklerinin geleceğine ilişkin görüşlerini belirtmiştir. Saseen, gelecekte uygulanacak ilaç terapileri için büyük hedeflerden birinin metabolik sendromlar olduğunu belirtmiştir. Metabolik sendromu bulunan hastalar, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma konusunda yüksek risk taşımaktadırlar. Diyabet kamu sağlığı için ciddi bir tehdittir. Diyabet hastası olan 35 – 64 yaş arası yetişkinlerde ölüm oranı 10’da 1’dir. Artmakta olan obeziteye paralel olarak bu hastalığın yaygınlığının da artmakta olduğu görülmektedir.

Ne yazık ki, geleneksel diyabet ilaçlarının obezite üzerinde negatif etkileri bulunmaktadır veya hiç etkisi bulunmamaktadır. Sulfonamid türevleri, thiazolidin türevleri ve insülin artan vücut ağırlığı ile birleşirken, biguanid, β -glükozid inhibitörler ve meglitin ağılık üzerinde bir etki yapmamaktadır. Bundan başka, bu ilaçların insülin eksikliğini ve insülin direncini arttırırken, yükseltilmiş glükagon sekresyonu, gastrik boşaltma ve β -hücre bozulması gibi diğer diyabetik parametreler üzerinde herhangi bir etki yapmamaktadır.

Ancak, tedavideki gelişmeler devamlılık arz etmektedir. Yeni bir ilaç hedefi glükagon benzeri peptid (GLP)-1’dir. Bu, insülin sekresyonunu uyaran gıdaya cevap olarak barsak tarafından

üretilen bir **incretin** benzeri bir hormondur. Diğer bir hedef ise hormon amilindir. Bu iki hormonun etkileri diyabetli hastalarda körelmiştir. **Incretin** taklitçileri (**exenatide**) ve amilo-mimetikler (**pramlintide**) damar içi preparatlardır ve geliştirilmişlerdir. Bu ilaçlar biyolojik faktörleri hedef almaktadır. Bunların arasında vücut ağırlığı, yükseltilmiş glukagon, gastrik boşaltma ve β -hücre bozulması sayılabilir. Bu faktörler eski ilaçlar tarafından hedeflenmemektedir. Diyabetin ilaçla tedavisi alanında geleceğe yönelik yenilikler arasında endojen GLP-1 bozulmasını önleyen dipeptidyl peptidase-4 (DP-4) inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin), diğer incretin mimetikleri (liraglutide), GLP-1 reseptör antagonisti ve GLP-1 reseptör agonist faaliyetleri ve glukagon reseptör antagonist faaliyetleri bulunan diyabet için çift etkili peptit (DAPD) bulunmaktadır.

Metabolik sendromu bulunan hastalar üzerinde faydalı etkileri olabilecek olan diğer bir ilaç rimonabanttır. Bu, oral bir tedavidir ve kilo kaybı, azalmış insülin direnci ve triglyceride ve yükseltilmiş yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve glukoz toleransı oluşturarak cannabinoid-1'i (CB-1) seçici bir biçimde engeller.

Profesör Saseen, romatoid artrit için ilaç tedavisinin tekamülü ile ilgili olarak hastaların, ilaçların yüksek zehirliliği nedeni ile agresif hastalık değiştirme tedavisini almasından önce ciddi hastalıklara maruz kalmalarını gerektiren (ciddi eklem ağrıları ve şişkinliğe neden olan kemik aşınması ve çarpılması semptomları) "eski tedavi paradigmasının" açıklamasını yapmıştır. Ancak deliller "yeni bir paradigmanın" gelişmesine yol açmış-

tır. Burada, romatoid artrit, temel kontrolün bir parçası olarak açık bir biçimde verilen hastalık dönüştürme tedavisi ile birlikte daha önceden kontrol altına alınmaktadır. Sitokinlerin romatoid artrit üzerindeki rolünün ve enflamasyonun bir sonucu olarak bunların yukarı regülasyona ilişkin farkındalığının artması 1998'den bu yana ciddi klinik faydalar sağlayan yeni ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. Bunlar arasında TNF- α blokörleri (etanercept, infliximac, adalimumab), interleukin 1 antagonisti (anakinra) ve T-hücre inhibitörü (abatacept) sayılabilir. Romatoid artrit biliminden ve hastalığın hedefleyen biyolojik işaretleyicilerden (biomarker) faydalanmak için bu ilaçlar özellikle ciddi hastalıklarda eklem hasarını azaltmaktadır, eklem entegrasyonunu sağlamaktadır ve yaşam kalitesini geliştirmektedir.

Hipertansiyonun ilaçla tedavisi konusu ile devam etmek gerekirse, Saseen, en sık kullanılan ilaçların angiotensin-renin yolunu hedeflediklerini, ancak bunun sadece yolun aktive edildikten edilmesinden sonra mümkün olduğunu belirtmiştir. Ancak gelecekteki yenilikler renin yolunu aktivasyondan önce hedefleyeceklerdir. Geliştirilmekte olan amiller arasında aliskiren (bir renin inhibitörü), dausentan (seçici bir endothelin reseptör antagonisti) ve nebolol (vasodilatör aktiviteyi olan bir beta blokör edici) sayılabilir.

Profesör Saseen, sözlerine son verirken, ilaç tedavisindeki yeniliklerin hasta bakımına ciddi etkileri olacağını, hayat kalitesini geliştireceğini, hastalık yayılımını azaltacağını ve ölüm oranlarında azalma sağlayacağını belirtmiştir. Birleşik tedaviler artan biçimde kullanılmaya başlanacak-

tır. Örnek olarak, diyabet için üç veya daha fazla ilaç kullanılacaktır. Yenilikler ayrıca eczacıların sağlık uzmanları, sağlık bakım koordinatörleri ve maliyet idarecileri olarak rollerinin genişlemesine yol açacaktır.

Gen Tedavisinin Etkisi

İngiltere, Reading Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Gavin Brooks, gen terapisini ve bunun eczacılık ve eczacılar üzerindeki etkilerine değinmiştir. Profesör Brooks konuşmasına dinleyicilere gen terapisinin, hastalık oluşumundan sorumlu hatalı genlerin düzeltilmesi için kullanılan bir teknik olduğunu hatırlatarak başlamıştır.

Profesör Brooks iki farklı tipte gen tedavisinin bulunduğunu belirtmiştir. Bunlardan birincisi somatik gen tedavisi (germline hücrelerden farklı olan hücrelerle ilgilenen) geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu yöntem sadece tedavi edilen hastayı etkilemektedir. İkinci olarak ise, germline gen terapisi (sperm veya yumurta hücrelerini kullanır) kuşaktan kuşağa geçen genler ile ilgili bazı ahlaki sorunların oluşmasına neden olmuştur. Ancak, bu yöntem kullanılarak kalıcı genetik tedaviler elde edilebilir. Bu yöntem, sonuç olarak ortaya çıkan patojenin tüm hücrelerine mutasyona uğramış genin fonksiyonel bir kopyasını dağıtarak iş görür. Başarılı bir gen tedavisi, klonlama / sıralama ile hastalıktan sorumlu olan genin izolasyonunu içerir. Gen daha sonra bir vektör içerisine yerleştirilir ve vektör etkilenmiş hücrelerin içerisine sokulur. Bu, sağlıklı genin içinin boşaltılmasına yol açar ve hastalık iyileştirilir. Sağaltıcı genin teslimi viral (ortak soğuk virüs, retrovirüs) veya viral olmayan (lipozomlar, DNA aşılı, anti sense oligonükleo-

tidler, DNA yemleri) yollarla elde edilir. Viral olmayan teslimat, düşük seviyelerdeki gen teslimatı ile birleşir. Ancak viral teslimattan daha az potansiyel yan etkileri bulunmaktadır.

Profesör Brooks, günümüze dek yaklaşık 1200 gen tedavisinin klinik sonucunun elde edilmiş olduğunu, bunların %67'sinin ABD'de, %29'unun Avrupa'da elde edilmiş olduğunu belirtmiştir. AB'de ki en çok sayıdaki çalışma İngiltere'de gerçekleştirilmiştir. Gen tedavisi, adenozin deaminazın (ADA) tedavisinde başarılı bir biçimde kullanılmıştır. İlk hastalar 4 ve 11 yaşındaki iki kız çocuğudur. Bunlar 1990'da ADA geni ile tedavi edilmişlerdir. Bu hastalar ayrıca düşük dozlarda standart PEG-ADA enzimi tedavisi almışlardır. Genel olarak tedavi gelişmiş sonuçlar sağlamıştır ve hastaların durumu halen iyidir.

Gen terapisi ayrıca kanser tedavisinde de kullanılmaktadır. Profesör Brooks 2005 senesinde yayınlanmış 3. aşama bir denemeyi açıklamıştır. Burada araştırmacılar 12 hastaya yinelenen glioblastoma multiform (bir kanser tipi), hücre üreten retro-viral'in intra-tümör enjeksiyonu ve bunları takiben intra-venöz ganciclovir vermişlerdir. Tedavi iyi tolerans göstermiştir. Sadece minör ters etkiler oluşmuştur ve hedeflenen tümörlü hücrelere tedavi edici genler etkin bir biçimde verilmiştir. Vakaların %50'sinde tümör cevabı alınmıştır. Gen terapisi için diğer bir potansiyel klinik kullanım vasküler hastalık tedavisidir. Daha az aşı oklüzyonu veya kritik stenoz ile, bypass damar aşılı alan hastalardaki intra-operatif E2F (edifoligide) gen tedavisinin aşama 1 ve aşama 2 çalışmalarından elde edilen sonuçlar, herhangi bir tedavi sağlanmayan durumlara kıyasla son derece umut

vericidir. Ancak aşama 3 çalışmasının sonuçları korener arter bypass aşı cerrahisini takip eden damar aşılama başarısızlıklarının önlenmesinde edifoligide'nin plasebodan daha fazla etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca düşük ekstremiteli damar aşılarının edifoligide ile *ex vivo* tedavisinin aşılama başarısızlığı için yeniden müdahale ihtiyacından koruma sağlamadığı görülmüştür.

Gen tedavisinin eczacılar için gerekliliklerine döndüğümüzde, Profesör Brooks, "...tüm yeni tedaviler gibi bu da eczacılara yeni beceriler geliştirme ve eczacılık hizmetlerini arttırma yükümlülüğü ve şansı getirmektedir. Ancak eczacılar, gen tedavisi ürünlerinin dağıtılması için kendilerine otomatik olarak sorumluluk verileceğini varsayamazlar. Pek çok DNA ve virüs ürünleri geleneksel olarak "ilaç" olarak tanımlanmamaktadır. Bu nedenle diğer sağlık bakım uzmanları bunların dağıtımı ve klinik kullanımı ile ilgili olarak sorumluluk alacaklarını varsayabilirler. Ancak eczacılar kendi rolleri için savaşmalıdırlar..." demektedir.

Eczacılar için, ilgili kişiler gen tedavisi klinik çalışmalarının standart küçük molekül ilaçları ile olan çalışmalardan farklı olduğunun bilincinde olmalıdırlar. Tüm çalışmalar standart çalışma prosedürleri (SOP) anlamında birbirinden farklıdır. Ancak gen tedavisi ile ilgili standart çalışma prosedürleri korumayı, temizlemeyi, dağıtımı, taşımayı ve atık imhasını içermektedir. Tüm gen tedavisi ürünleri onaylı biyolojik güvenlik kabinleri (Sınıf II) veya negatif basınç izalatöleri içerisinde saklanmalıdır ve çoğu kimseler aşırı düşük ısı (- 70°C) soğutucularını tercih etmektedir ve bunlar genellikle hastane ve eczanelerde bulunmaktadır. Tüm viral ürünler için dezenfeksiyon ve

zararlı maddelerden temizleme prosedürlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca dağıtım süreci sırasında aseptik tekniği kullanılmalıdır. Gen tedavisi ürünleri genellikle küçük hacimlidirler ve rekonstrüksiyon için çoklu ve kompleks dilüsyonlar gerektirirler. Bunu elde etmenin en iyi yolu ise iğneler ve şırıngalardan ziyade mikro-pipetlerdir.

Profesör Brooks, 1989'dan bu yana elde edilmiş olan 1200 klinik çalışmaya rağmen sonuçların genel olarak umut kırıcı olduğunu belirtmiştir. Halen, özellikle etkin dozlar ve tedavinin uzun vadeli etkileri ile ilgili olarak cevaplanması gereken pek çok soru bulunmaktadır. Viral olmayan dağıtım yönteminin geliştirilmesi gerekmektedir ve genetik malzemenin faaliyet merkezine yönlendirilmesi şarttır. "Bazı umut verici veriler elde edilmiştir, ancak tezgahı yatağın başucuna atlama çok çabuk olmuştur. Bu nedenle tedbiri elden bırakmamamız gerekmektedir. Ancak, vektör teknolojimizdeki gelişmeler ve RNA arabirim teknolojisinin gelişimi gen tedavisi için ciddi olanaklar sağlamaktadır ve geleneksel tedavilere ciddi bir alternatif getirmektedir".

Nanoteknolojinin Rolü

Almanya Saarbrücken'de bulunan Saarland Üniversitesinin Biyofarmasötikler ve Farmasötik teknolojileri Bölümünden Claus – Michael Lehr, biyolojik engellerin aşılmasında nanoteknolojinin rolünü ve ilaç dağıtımı için yeni rotaların sağlanması konularında fikirlerini beyan etmiştir. "Nano kozmos" son derece küçüktür (10^{-9} m). Ancak tarama güçlü mikroskopi kullanılarak bu ebatlardaki biyolojik yapıları (hücreler, atomlar, DNA çift heliks) görmek mümkündür.

Lehr, nano-teknolojinin çeşitli farmasötik uygulamalarına dikkat çekmiştir. Bunlardan birincisi olan kolitte ishal bunun yerine bir ilaç koyulmasını zorlaştırmaktadır. Ancak, küçük “nano” parçalar seçici bir biçimde tortu bırakabilir ve kızarmış barsak dokusunda birikebilir. Bu teknoloji, semptomlarda artış olan kolit dokusuna anti-enflamatuvar rolipram vermek için başarılı bir biçimde kullanılmıştır ve tek başına rolipram kullanımı ile kıyaslandığında ters etkilerin azalmasını sağlamıştır. Nano-teknoloji ayrıca deri üzerinden ilaç verilmesi için başarılı bir biçimde kullanılmıştır. Nano enkapsül flufenamik asitin deriye serbest molekülden daha hızlı bir biçimde nüfuz ettiği görülmüştür. Nano-tıbbın diğer bir yeni ve gelecek vaat eden alanı ise ilaçların doğrudan akciğerlere verilmesidir.

Profesör Lehr sözlerini nano-teknolojinin, ilaçların faaliyet alanına hedeflenen teslimi için ve deri ve akciğer gibi biyolojik bariyerler üzerinden modern biyo-farmasötiklerin (peptit, gen) gelişmiş teslimatı için büyük bir potansiyel sunduğunu belirterek tamamlamıştır. “Bu alan son derece hızlı bir biçimde gelişmektedir ve eczacılar ilaç uzmanları olarak konumlarını devam ettirmek için nano-teknoloji alanında eğitilmeleri gerekmektedir”.

Gen Terapilerinin Maliyeti ve Etik Yapısı

ABD, Ohio State Üniversitesinden Jerry Siegel, yeniliklerin masraflarının sağlık uzmanları için ne gibi ahlak ikilemleri oluşturduğunu tartışmaya açmıştır. Yeniliklerin geliştirilmesi ve üretilmesi son derece pahalıdır, ayrıca hangi hastaların bu yeniliklerden faydalanacağı bir bakış açısı soru-

nunu beraberinde getirmektedir. Bir doktor açısından bakıldığında bu konu herhangi bir sorun teşkil etmeyebilir, hastaneler sınırlı kaynaklarını idare etmek durumundadırlar. Eczacılar açısından bakıldığında konu ilacın doğru ve en ucuz mal olacak şekilde kullanımı önemlidir. Hastalar açısından bakıldığında ise herhangi bir fiyatta tedavi talep edilmektedir. Ancak bakış açıları değişmektedir. Doktorlar masraflarla ilgili daha bilinçli hal almaktadırlar, ve eczacılar için delile dayanan ilaçlar ve ilaç bütçeleri giderek artan bir önem kazanmaktadır.

Yüksek fiyatlı ilaçların kullanımı ile karşılaşan hastalar, eczacılar ve doktorların çeşitli opsiyonları bulunmaktadır. Doktorlar sadece hastayı tedavi edebilir ve masraflarla ilgili olarak endişelenmeyi başkalarına bırakabilirler veya masrafla ilgili bilgi edinip tedavinin risk ve faydalarını değerlendirip hastanın klinik ihtiyaçlarının belirlenmesi için sistematik ve gerçekçi bir yaklaşım geliştirebilir. Diğer taraftan, eczacılar ilaçları mümkün olan en düşük fiyattan elde etmeyi tedarik zincirinin bütünlüğünün sağlanmasına odaklanabilirler. Farma-ekonomik analizler yapabilirler, sağlık bakım profesyonellerini iade stratejileri ile ilgili olarak bilgilendirebilirler, ve bazı ülkelerde hastalara sanayi ve devlet programlarından ilaç elde etme konusunda bilgi sağlayabilirler. Hastaların da çok sayıda seçeneği bulunmaktadır. Ödemeyi kişisel olarak yapabilirler, borç alabilirler veya sanayi veya devlet desteği alabilirler, klinik çalışmalara gönüllü olarak katılabilirler veya tedavi olmak istemeyebilirler.

Karar verilirken çeşitli tiplerde tuzaklara düşülmesi mümkündür. Karar verirken düşülen en te-

mel tuzaklar arasında “çerçeve körlüğü” (nesnelerin kenarlarının görülmemesi ve yanlış problemin çözülmesi) “grup yanlış” (grup kararının kişisel olarak verilen karardan daha doğru olduğuna duyulan inanç), ve “kendini geri besleme konusunda kandırma” (uygun klinik verilerin tanımlanmasında hata, bir tedavinin gerçekte olduğundan daha iyi olduğuna inanılması ve hastanın sadece ailesi tarafından ödenebildiği için pahalı bir tedaviye başlaması). Profesör Siegel, bu tür “karar verme hatalarının” önlenmesi için bazı tavsiyelerde bulunmaktadır: İlk olarak “24/7” saat esasına göre çalışan bir ahlaki yapı komitesi oluşturulmalıdır. İkinci olarak karar vericilerin rol ve sorumluluklarının tanımlanması gerekmektedir (tıp, eczacılık ve hastane yöneticileri). Üçüncü olarak son kararın kim tarafından verileceğine karar verilmelidir. Bu kişi doktor mu, eczacı mı, yoksa hasta mı olacaktır? Karar konsensüs ile mi yoksa çoğunluk kararına bağlı olarak mı verilecektir? Bu sadece parayla ilgili bir konu mudur?

Hastaların evinde sağlık bakım hizmeti eşsiz ve yenilikçi bir fırsattır

Avustralya Sidney Üniversitesi, Eczacılık fakültesinden **Tim Chen** sağlık bakım hizmetlerinin sağlanmasında yeni ve gelecekteki değişikliklerin işlendiği bir oturumda evde sağlık bakım hizmeti verilmesinin eczacılar için eşsiz bir fırsat teşkil ettiğini belirtti. Evin sağlık hizmetlerinin sağlanmasında merkezi konumuna ve eczacının evde sağlık bakım hizmeti sağlanmasındaki rolüne değindi.

Evde sağlık bakım hizmetinin kapsamına karışık farmasötik ürünlerin (örn evde infüzyon

terapisi, evde diyaliz) tedarik edilmesi, hastanın evinde klinik izleme ve değerlendirmenin girdiğini açıkladı. Evde sağlık bakımı; hastane yataklarını boşaltabilir, sağlık bakım fiyatlarını düşürebilir, hasta iyileşme sürelerini azaltabilir ve hastane kaynaklı enfeksiyon riskini ortadan kaldırabilir. Ancak bakımın standartları göz ardı edilmemeli ve hastanede sağlanacak hizmetin evde de düzgün bir şekilde sağlanabileceğinden emin olunmalıdır.

İlaç (örn ağız yoluyla alınan ilaçlar, infüzyon terapisi, parenteral ve enteral beslenme) tedarikine ve klinik izleme hizmetlerine eczacılar için fırsatlar anlamında; eczacılar hastalara ve bakıcılara ilaçların ve cihazların kullanımı konusunda eğitim ve öğretim sağlayabilirler. Hastaneler ve kamu bakım ortamları arasındaki sınırlar ortadan kalmaktadır ama bu durum kesintisiz bakım sağlamadaki zorlukları arttırmaktadır diyerek sözlerine devam etti. Eczacılar sağlıklı dokümantasyon sistemlerinin uygulanması aracılığıyla hasta bilgilerinin etkin bir biçimde aktarılmasının sağlanmasına yardımcı olmak için kilit bir rol oynayabilirler. Çok öğretici işbirliği esastır ve bakım sağlayıcı, karar verici, iletişimci, lider, yönetici, hayat boyu öğrenici ve öğretici şeklindeki “yedi yıldızlı eczacı” üzerindeki beklentiler yüksektir, dedi.

Dr Chen sözlerine Avustralya’nın 1990’ların ortasında geliştirdiği evde hastane (HITH) programıyla başlayarak, evde sağlık bakım örnekleri vererek devam etti. Bu programa göre hastane bakımı hastanın kendi evinde verilmekte ancak hastalar hastane hastaları olarak algılanmakta, aynı tedaviyi görmekte ve günde en az bir kere

doktor yada hemşire tarafından muayene edilmektedirler. Yönetilen durum tiplerinin arasında kemoterapi, selülit, solunum şartları ve böbrek ve idrar yolu enfeksiyonları sayılabilir. Bu programın değerlendirilmesi onun güvenli, etkin, maliyet açısından avantajlı ve HITH olmayan bakıma göre daha ucuz olduğunu ortaya koymuştur. Maliyetler değişmeden karışık HITH'nin (hastane bakımı ile karışık) kalma süresi HITH olmayan bakıma göre daha fazlayken tam HITH bakımı için kalma süresi HITH olmayan bakıma göre daha kısadır.

Dr. Chen; "Evde hastane içinde bakıma karşı" başlıklı güncel bir Cochrane makalesinden bahsederek bu makalenin bu bakım sağlama yönteminin etkinliği hususundaki tartışmaları yeniden alevlendirdiğini söyledi. Tamamlanan 22 araştırma üzerinde yapılan meta analiz sonuçları arasında bir değişiklik olmadığını ve maliyetlerden tasarruf sağlanmadığını (ancak HITH bakım doğrultusunda pozitif eğilimler ile birlikte) ama HITH bakım ile daha fazla hasta memnuniyetine ulaşıldığını göstermiştir.

Ev ilaç incelemesi (HMR) Dr. Chen ileri sürdüğü ikinci evde sağlık bakım örneğiydi. HMR çok öğretilebilir bir takımın parçaları olarak eczacıların evde sağlık bakımına nasıl etkin bir şekilde katkı sağlayabileceklerinin iyi bir örneğini teşkil etmektedir. Avustralyalı eczacılar bu hizmetin karşılığında ücret almaktadır, dedi. HMR hastanın tercih ettiği yerel bir eczacıya hekim tarafından talimat verilmesi ve eczacının da bu talimat üzerine hastayı evinde ziyaret ederek ilaç kullanımını incelemesinden ibarettir. Eczacı daha sonra hekime bir HMRR raporu sunmakta, hekim ve hasta ise bir

ilaç kullanımı programı üzerinde anlaşılmaktadır. Ekim 2001'den beri 100.000'den fazla HMR eczacılar tarafından üstlenilmiş, hekimler tarafından denetlenmiş ve hizmetin sağlanmasında sabit bir artışla maliyetleri hükümet tarafından karşılanmıştır, diye ekledi. Hastalar genellikle yaşlı insanlardır (65-85 yaşları arasında).

ABD Hastaneleri ve hastane eczaneleri gelecek için nasıl bir değişim gösteriyor

ABD Wisconsin Üniversitesi Hastanesi Eczacılık Başkanı Thomas Tielke geleceğin hastaneleri üzerinde bir perspektif sunarak "eczacılık vizyonu zamana ayak uydurmalıdır" dedi. ABD'deki hastanelerin yapısı hastalarına öncelikle hastane içi hizmetler sunan bir tesisten muayyen bir süre içinde kabili rücu bakım (uzmanlık alanı, cerrahi ve ilk bakım), uzun süre bakım, evde sağlık bakım hizmeti, infüzyon ve diyaliz merkezleri, tele-ilaç ve yoğun perakende hizmet portföyü gibi geniş bir hizmet yelpazesi sunan bir sağlık sistemine dönüşmüştür, dedi. Perakende hizmetler eczacılık, klinik laboratuvar hizmetleri, yemek, diyet ve yiyecek içecek sağlama hizmetleri, mesleki terapi ve spor ilaçları, tamamlayıcı ilaçlar ve nutrasötikler ve teşhis görüntüleme hizmetlerini içermektedir.

Bu yeni hizmetleri sağlamak için hastanelerin kar amaçlı ve kar amaçlı olmayan işletme yapılarının bir kombinasyonu olarak stratejik iş birimleri halinde yeniden organize edildiğini açıkladı. Sözlerine; bu iş birimleri kanser, kardiyoloji ve nöroloji hizmetleri gibi mali sınırları arttıracığına inanılan çeşitli hizmetler aracılığıyla pazar-

lanacaktır. Geleceğin hastaneleri sağlıklı bakımı garantilemek için bakım ayarlamaları sırasında elektronik tıbbi kayıtlar, smart kartlar ve tele-ilaç gibi bilgi teknolojileri üzerine yoğun bir şekilde yatırım yapacaktır. Paylaşılmış bakım anlaşmaları ve paylaşılmış idare kanıt temelli uygulamayı garantilemek için tıbbi personel ve sağlık sistemleri arasında var olacaktır. Kanıt temelli hasta bakım uygulamaları paylaşılabilecek ve hizmetler ve bakım ayarlamaları arasında pazarlanacaktır, diye ekledi. Uzmanlık alanı hizmetleri güvenlik ve geliştirilmiş kalite hizmetlerini göstermek için kullanılan sonuç verileriyle (örn gerçek ölüm oranına karşı beklenen ölüm oranı, hastane içi enfeksiyon olayları, hasta memnuniyeti sonuçları, kardiyak ve diyabetik çıktı önermeleri) birlikte doğrudan tüketicilere pazarlanacaktır.

Geleceğin eczacılık yapısına bakıldığında onun sağlık sistemi yapısını taklit edeceğini söyledi. Hastane eczaneleri yeni iş akımları geliştirecek ve hastane içinden hastane dışına evde bakımdan uzun süreli bakıma kadar geniş bir hasta bakım klinik hizmetleri çeşitliliği sunacaktır. Ecza hizmeti eczacılık öğrencileri için öğretim alanları, sağlık sistemi için kâr alanları ve robotlar için yeniden dolum alanları oluşturacak perakendeci eczane kimliğinde olacaktır. Ecza hizmeti aynı zamanda posta yoluyla sipariş hizmeti, infüzyon merkezi, tele-ecza hizmeti, evde damar yolu terapisi, ilaç bilgi hizmeti, küçük hastaneler için ihale yönetim hizmeti, yaşlı kişiler için bakım, uzmanlık alanı bakımı (örn solunum, HIV, nakil) ve eczacılık araştırma merkezleri olarak hizmet ereceklerdir. Yeni reçete yazımı teknolojilerinin, bilgi teknolojilerinin kullanımında ve eczacıların hasta bakım

kimliklerinde bir artış olacaktır. Profesör Thielke sözlerini “ Eczacılar güncel yeniliklere uyumlu olmalı, vizyonlarını korumalı ve sağlık sistemi içerisindeki rollerini güçlendirmek için yeni stratejiler geliştirmelidir” diyerek noktaladı.

İlaç dağıtımı

Almanya Berlin'deki ABDA'de ilaç bilgi ve eczacılık uygulaması merkezi başkanı Martin Schulz değişik tedarik kanallarından sağlanan farmasötikler için reçete hazırlama maliyetleri üzerinde yoğunlaştı. İlaçlar geleneksel olarak üreticiden toptancılara, buradan da eczanelere ve sonunda ilaç için elinde reçete bulunan hastalara doğru dağıtılmaktadır, dedi ve, ancak geleneksel dağıtım zinciri hükümet politikalarındaki değişikliklerden doğrudan ve eczacılık sanayinde, toptancı ve ithalci firmaların ticari stratejilerinden ise dolaylı olarak etkilenmektedir, diye ekledi.

Daha sonra eczaneleri veya toptancıları veya her ikisini de dışarı da bırakan alternatif rota seçeneklerinin üzerinde durdu. Eczaneler dışındaki perakendeciler çeşitli ilaçları ve cihazları satabilirler. Örneğin ev içi bakım veya hastalık idare hizmetleri; şeker, astım, kanser, HIV/AIDS ve hipertansiyon gibi uzun süreli hastalıkların tedavisi için ilaç ve cihazların tedarikini içermektedir. Genetik eczacılığın daha yaygın şekilde kullanılması farmasötiklerin ileride tedarik zincirini değiştirebilir. Ayrıca reçeteli ürünlerden OTC statüsündekilere geçmek de etkili olacaktır, diye ekledi.

Konuyu ilaçlar ve posta yoluyla sipariş için paralel veya çapraz sınır ticaretine çevirerek

Avrupa'nın ortasındaki bir firmanın 600.000 öncelikli bakım hastasına birim doz/kabartı hizmeti sağlamak amacıyla olduğunu duyurduğunu söyledi. Her ne kadar sistemleri sadece 400 değişik katı, ağız yoluyla alınan doz şeklindeki ilaçlar için uygun olsa da firma önümüzdeki yıllarda sunacağı hizmetle birlikte 10 milyon hasta kazanmayı amaçladığını bildirdi. Profesör Schulz bu hizmetle ilgili bağımsız nitelikte bir analiz sigorta fonlarındaki potansiyel tasarrufun kabarcık başına 0.35 € fakat beklenen ek maliyetlerin kabarcık başına 2.65 € olacağını ifade ettiğini, söyledi.

Posta yoluyla eczacılık, smart kart teknolojisi ve elektronik reçetelerin de ayrıca tedarik zincirine etkisi olacaktır. 20 posta yoluyla sipariş karşılayan eczane üzerinde yapılan bir araştırma ile ilgili rapor sunan Profesör Schulz bunlardan dokuz tanesinin "iyi" bir tanesinin "tatminkar ve 10 tanesinin de "zayıf" performans sonuçları olduğunu (örn sipariş/teslim hizmeti, telefon üzerinden danışmanlık, web ana sayfası bilgisi) söyledi. Posta yoluyla siparişin genel olarak daha az maliyetli ve hastalar için daha ucuz olduğunu, ancak yardımcı ödeme kaybının reçete yazma ücretlerinden ve içerik maliyetlerinden tasarruflardan daha yüksek olmasından dolayı sağlık planı için daha pahalı olduğunu da sözlerine ekledi.

Onun görüşüne göre bu zorluklar eczacıların gelecekte güçlü bir strateji ve birden fazla tedarik zinciri olan yenilikçi bir iş modeli geliştirmeleri gerekecektir. Almanya'daki "aile eczaneleri" şeklinde gelişen bir modelden bahsederek sözlerine devam etti. Hastalar "aile eczanelerini" katılımcı yerel eczanelerin bulunduğu bir listeden seçerek

onlarla bir senelik anlaşma yapıyorlar. Tüm ilaçlar cihazlar ve ekler eczane bilgisayarına kayıt edilmekte ve eve teslim ve çevrimiçi sipariş hizmetleriyle beraber o eczane tarafından sağlanmaktadır. Bu hizmetlerin içine ilaçların kullanımı üzerinde danışmanlık, karşı belirtiler, etkileşim ve uyumluluk üzerinde düzenli kontroller, ilaç incelemesi ve hem hasta hem de doktor için ileri hizmetlerin de verildiği üç aylık dönemler halinde ilaç raporları da dahildir.

Haziran 2006'ya kadar Almanya'daki yerel eczanelerin %87'si hekim birliği ve sağlık sigorta şirketi (Barmer) ile sözleşme imzalamışlar ve söz konusu hizmeti vermek üzere eğitilmişlerdir. "Bu aile eczanesi sistemi eczacıların ilaçların kalitesini koruması ve kontrolü ve onların hastalara sağlanması – başka bir deyişle ilaç artı kişisel hizmet, için parlak bir çözüm sunmaktadır.

Başka bir sunumda IMS Sağlık kurumunun stratejik ortaklık yardımcı başkanı Per Troein doğrudan hastaya sağlanan posta yoluyla sipariş, evde bakım, uzmanlık alanı eczaneleri ve hastane reçete yazma hizmetlerinin bir çok vakada mali çıkar üzerinden hareket ettiğini ve sadece ek değeri ifade ettiklerinde başarılı olduklarını söyledi. Bu yeni kanalların potansiyel faydaları geliştirilmiş hasta bilgisi, uzmanlık alanı ilaçları ile ilgili derinlemesine bilgi, hemşire bakımı, hasta güvenliği ve uyum programlarını içermektedir. Ancak birçok insan güvendikleri bir insanla, örneğin eczacılarıyla konuşmayı tercih etmektedir, dedi. Ama etkileşim kontrollerinin ve hasta uyumunun gerekliliği ve eve teslim şeklindeki hasta güvenliği ile birlikte standartlar yükselmektedir.

“Yerel eczaneler (reçete yazamama) çok pahalı ilaçların ve aynı zamanda hasta kayıpları riskine maruz kalmaktadır, ayrıca jenerik ilaçların artması diğer ilaçların fiyatlarını düşürecektir. Bu mali riskler kısmen de olsa reçete yazma ücretlerinden hizmet temelli ücretlere geçişle yönetilebilir, diye sözlerine ekledi.

Yönetimsel Yenilik

BK, Glasgow'daki Strathclyde Üniversitesinden Steve Hudson yeniliği yönetmeye yardımcı olmak için uygulama araştırmasının değeri üzerindeki konuşmasında yeniliğin servis sağlanmasının bütünlük bir parçası olduğunu ve *sağlık bakımının* evrimine yardımcı olduğunu söyledi. Ancak yeniliklerin daha etkili olmalarının yanı sıra daha güvenli olduklarını göstermelerinin zaman içerisinde olacağını kaydetti. Yeni tedavilerin veya varolan tedavilerin yeni kullanım alanlarının takdim edilmesi klinik hizmet yeniliklerinin sunulmasına bağlıdır. Her ne kadar yeni tedaviler veya varolan tedavilerin yeni kullanım alanları takdim edilmeden önce değerlendirilseler de klinik hizmet yenilikleri, uygulama araştırması naderen takdim edilmelerinden önce gerçekleştiği için resmi bir şekilde değerlendirilmeden önce yerlerine yerleştirilmelidirler.

Uygulama araştırmasının rolüne bakılacak olursa Profesör Hudson bunun tedavi değişikliğinin etkisini göstermesine yardımcı olduğunu söyledi. Bu durum daha sonra klinik hizmetler içindeki ilaç değişikliğinin birleştirilmesine yol açacaktır. Takım çalışması hasta ihtiyaçlarına göre evrimleşen ve değişimlere tepki veren en iyi uy-

gulamanın genel ilkeleri dahilinde değişiklikleri ortaya çıkartacaktır. Buna göre araştırma hasta ihtiyaçlarına en iyi tepki veren en iyi uygulamanın anlaşılmasıyla genişlemektedir. Uygulama araştırması ayrıca sürekli gelişimi haber vermekte ve hizmetlerin yeniden üretilmesini etkilerken en iyi uygulamanın değerlendirilmesine de yardımcı olmaktadır.

Sözlerine Strathclyde Üniversitesi'nde tasarlanmış, kanser kemoterapi, romatizmal artirit ve şeker hastalığı tedavisindeki bakım yeniliklerini göstermek için farmasötik araştırma programlarının bazı örneklerini sunarak devam etti. Her üç durum için de bakım konularını kayıt etmek için farmasötik bakım planları geliştirilmiştir. Bakım konuları hakkında bir veri tabanı oluşturma yerel eczane konseptinde bakım planı uzantısıyla birlikte değişik ortamlardaki eczacılık uzmanları tarafından sağlanan mevcut hizmetlerin profillerinin çıkartılmasına izin vermektedir. Bakım konuları hakkında veri tabanları ayrıca hastaların tedavi çerçevesine bağlılığını sayıya dökmeye, yeni tedavilerinin kullanımını standartlaştırmaya ve ilaç geçmişleri ve yan hastalıklar, ters ilaç tepkileri ve tedavinin uygunluğu dahil olmak üzere hasta karakteristikleri üzerinde doğru bilgi toplamaya izin vermektedir. Araştırma farmasötik bakım modelleri konusunda bir İskoç modeli oluşturmaya, hastaların ihtiyaçlarını ve beklentilerini belirlemeye ve eczacıların devam eden eğitim gerekliliklerini tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Araştırmanın ayrıca hastalar ve sağlık bakım profesyonelleri arasındaki takım çalışmasını geliştirmesi beklenmektedir. Birleşik bir program ihtiyacı şu anda eczacılık okulları ve sağlık hizmet

organizasyonları arasındaki ortaklık anlaşmalarıyla resmiyete dökülmektedir. Profesör Hudson “Benim kanımca eczacılık alanındaki hizmet gelişmelerinin geleceği iyi uygulama araştırmasına ve başarılı sağlık hizmeti/üniversite ortaklıklarına bağlıdır” dedi.

Hastayla iletişimi ve güvenliği arttırıcı icatlar

İnternet, ilaçlar hakkında hastalara bilgi akışını geliştiren ve ilaç sektörü için eşsiz fırsatlar sunan olağanüstü bir ortamdır. ABD Ulusal Eczacılar Kurulu’ndan Eleni Anagnostiadis bir konuşmasında internetin, profesyonel sağlık personeli ile hasta arasındaki iletişimi geliştirecek yenilikçi metodlar ve efektif tedavi ile hasta güvenliğine etkilerinden bahsetmektedir. Anagnostiadis aynı zamanda; bir hastalığı ve tedavisini araştırırken internet sayesinde hastalar da yerinde, ilgili ve önemli sorularını online olarak sağlık personeline sorabilme imkanına kavuşmuşlardır. İnternetin hastalar için diğer kullanım amaçları da online olarak rezervasyon yapabilmek ve kendi kendini izlemek suretiyle elde ettiği sıhhi sonuçları ilgililere iletmektir. Birçok tüketici de erişim kolaylığı, fiyat, doktora gitmeyi istememek ve bazı durumlarda, reçeteyle satılan bir ilacı reçetesiz alabilme imkanından dolayı ilaçları internetten almakta; fakat dolandırıcı internet siteleri ve taklit ilaç tehlikesini de göz ardı etmektedirler.

Dünya Sağlık Örgütü’nün rakamlarına değişen Anagnostiadis; taklit ilaçlar toplam dünya ilaç üretiminin de %10’unu oluşturduğunu sözlerine ekledi. Taklit ilaçlar özellikle az gelişmiş ülke-

lerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin bu oranın %30’lara %40’lara çıktığı Brezilya’da, son zamanlarda 20 kadar gebelik vak’asının oral doğum kontrol haplarının karışımına buğday unu karıştırılmasından kaynaklandığı ortaya çıktı.

“Tekrar Amerika’daki taklit ilaç konusuna dönersek diye” sözlerine devam eden Anagnostiadis: “Her ne kadar Amerika’da bu oran %1 gibi küçük gibi göründe bile bu %1 her yıl 32 milyon doğum kontrol hapi gibi ciddi bir rakama tekabül ediyor” dedi. Taklit ilaç işi oldukça kârlı ve hızla artan bir sektör. 2005 rakamlarında %92 lik artış gösteren bu sektörün 2010 yılına kadar 75 milyar dolarlık bir büyüklüğe ulaşacağı tahmin ediliyor. Eleni Anagnostiadis, taklitçilerinin çok zeki ve ilaç farklarının da çok az olabileceğini de sözlerine ekledikten sonra; eczacıların da farkı tespit için uyanık olmalarını istedi. Aynı şekilde hastaları da dikkatli olmaya davet etti. Amerikan Yiyecek ve İlaç Dairesi’nin başlattığı ve 1997’de 9 olan taklit araştırmaları 2004 de ikiye katlanıp 58’e çıkmadan önce 2003’de 30 olmuştur. Anagnostiadis buna rağmen, Amerika’da halen birçok taklit ilacın fark edilemediğini tekrar belirtti.

Anagnostiadis; ABD Ulusal Eczacılar Kurulu’nun (NABP) bu konudaki icraatlarına baktığında ise; Aralık 2003 ile Ocak 2004 arasında yürütülmüş ve NABP’nin 5 şüpheli siteden 8 ilaç aldığı bir çalışmadan da sözlerinde yer verdi. Bu çalışmanın sonucunda hiçbir ilacın sipariş edilen web sitesinin kayıtlı olduğu ülkeden gönderilmediği ve ilaçların kutu etiketlerinde yabancı dilde yazılar olduğu tespit edildi.

NABP'nin Ekim 2004'de gizli olarak yaptırdığı başka bir araştırmada; dört hafta boyunca eBay'deki çeşitli müzayedeler takip edilerek sentetik hormon (anabolic steroid) olduğu iddia edilen dört ürün alındı. Bu dört ürün de Amerika'daki farklı satıcılardan reçete sorulmadan gönderildi. eBay'de bir ürüne: "Book of test propionate Sustanon", yani: "10 bölümlük açılmamış kitap" gibi 100mg testosteron propionat için çok faydalı bir açıklama yapılmaktaydı. Bütün ilaçlar bağımsız analistlere gönderildi ve hiçbirinde içinde olması beklenen bileşenlerin bulunmadığı ortaya çıktı. NABP'nin araştırmaları sonucunda eBay sitesinden steroid içeren yasa dışı ilaç satışını engellemek için kurallarını sertleştirip izleme sürecini geliştirmiştir.

Anagnostiadis ayrıca 2004 yılının sonlarında NABP'nin Eli Lilly ve FDA işbirliğiyle yaptığı bir başka araştırmayı da dinyelenlerle paylaştı. Bu araştırmada; güya sitelerinde reçeteli ilaçları iddiaya göre orijinal veya "taklit"(orijinal markalı ilaçla aynı veya benzer) ilaç olarak satılması konusunun araştırıldığını belirterek sözlerine devam etti: "Taklit ilaçlar dünyanın her yerindeki ülkelerde bulunabilir. Özellikle Latin Amerika ve ABD dışındaki birçok ülkede taklit ilaçlar yasal kabul edilir ve patentli ilaçlara ucuz bir alternatif olarak görülür." Anagnostiadis; birçok taklit ilacın ABD ilaç tedarik zincirine internet ve diğer yollarla girmekle tehdit ettiğini ve hatta zincire girmiş olabileceğini de sözlerine ekledi. NABP; toplam 13 web sitesinden içlerinde Cialis, Evista ve Zyprexa'nın da bulunduğu pek çok ilaç sipariş etmiş; fakat hiçbir siteden reçete sorulmamıştır. FDA gönderilen ilaçlardan şüpheli iki tanesini

analiz ettirmiş ve örneklerden bazılarının ABD'de izin verilen limitlerin çok üzerinde olduğu tespit edilmiştir. İçindeki aktif maddelerin ciddi oranda farklı olduğu ve en azından bir örnekte Fenilox ("jenerik Evista")nın içinde hiçbir aktif madde bulunmadığı gözlenmiştir. Mayıs 2005'de FDA; NABD'nin aldığı Evista'lara ithafen bir tavsiye bildirisi yayımlayarak tüketicileri uyarmıştır. Aynı bildiride Meksiko'nun birçok kasabasında rahatlıkla bulunana Lipitor ve Viagra taklitlerine yapılan testlerin sonuçlarına da yer verilmiştir. NABP projesindeki Evista örneğinde olduğu gibi ne Lipitor ne de Viagra taklitlerinde olması gereken aktif maddelere rastlanmamıştır.

Anagnostiadis bu ilaçların genellikle hastaların ABD veya Kanada sitesi olduğunu iddia eden veya ABD veya Kanada'ya sözde bağlantılı görünen web sitelerine verdiği siparişlerle veya normal dağıtım kanallıyla ABD tüketicisine ulaştığını belirterek sözlerine devam etti: "NABP'ye hastalar tarafından çok sayıda taklit ilaç rapor edilmiştir. Pek çok taklit ilaç da hastaların yanlış bir şey yapıyor olma korkusu (ilaçları kanunsuz yollardan ülkeye sokmak) veya taklidin artık ABD de satılmasına izin verilmediği için rapor edilmediği de tahmin edilmektedir." dedi. Üçkâğıtçı sitelere karşı alınan tedbirlere gelindiğinde Anagnostiadis: "NABP 1999 yılında kısaca VIPPS adı verilen sanal ortamdaki eczanelerin denetlenip sertifikalanmasını sağlayan bir programı devreye sokmuştur. Bir sanal eczanenin VIPPS sertifikasını alabilmesi için, bütün lisansları olması ve her eyaletteki şubelerinde denetlemelerden başarıyla geçmiş olması gerekir. Diğer sağlanması gereken şartlar ise, tüketici gizlilik haklarının korunması, reçeteli

ilaç siparişlerinin kontrol güvenliği, geçerli kalite güvence politikalarının uygulanması ve hasta ve eczacı arasında konsültasyon tedarikinin sağlanmasıdır. ABD’de bugün itibarıyla 12 sanal eczane VIPPS sertifikası alabilmiştir” dedi.

NABP aynı zamanda kısa adı VAWD olan Tasdikli Akredite Toptan İlaç Dağıtıcıları Programı’nı da devreye almıştır. Anagnostiadis bu sertifikayı alıp akredite olmak için bir toptancının VAWD kriterlerine uygun olması gerektiğini belirtip kriterlerden bazılarını şöyle sıraladı: personel, kalite kriterleri, veri saklama, ruhsat, otantikasyon / verifikasyon, zarar görmüş veya tarihi geçmiş ilaçların iadesi ve desteklenen politika ve prosedürlere uygunluk. VAWD eyalet ilaç konsülüne ve hastalara, üreticiden eczane ve diğer kurumlara toptan ilaç dağıtımının güvenli ve kontrollü şekilde yapılması huzur ve rahatlığını vermektedir.

Gelişen Uyunç

Hasta iletişimi konusunun devamı olarak, Danimarka Eczacılık Fakültesi girişimi olan, Pharmakon AR-GE Direktörü Hanne Herborg; amacı hastalar arasında anti-hipertansif ilaçlara uyum ve öz-yönetimi geliştirmek olan bir Danimarka araştırma programının sonuçlarını açıkladı: “Uzun dönemli terapilere katılım kompleks bir konudur ve bu konuda çalışmak da kompleks bir yaklaşım gerektirir.” dedi ve, anlatılan çalışmaya adapte olmanın uyunç problemi için anahtar olduğunu, bunun yanı sıra kasıtlı ve kasıtsız devamsızlık durumlarının da net bir şekilde ayrıştırılması gerektiğini sözlerine ekledi. Bireysel danışmanlık ve koçluk vesilesiyle hasta ile iyi bir ortaklık ilişkisi

kurmak ise özel önem arz eder. Diyerek sözlerine devam etti: “İlk safha hastanın katılmama durumunun kısa bir gözlemi ve problem türlerinin belirlenmesinin hastanın kendi hikayesi dinlenerek yapılmasıdır. Akabinde, değerlendirme ve ilaç tedavisi uygun şekilde yapılır. Bir motivasyonel görüşme tekniği süreciyle, hastanın bireysel ihtiyaçlarını karşılamak üzere kullanım konusunda yönlendirilir. Bilgi yazılı formda olabileceği gibi, sanal ortamda veya video formatında da olabilir. Benzer hatırlatma teknolojileri (örneğin ilaç doz yardımı, cep telefonu hatırlatma fonksiyonu, elektronik ilaç izleme, kan basıncı kontrolü, hasta günlüğü) en uygununu seçmesi için hastaya sunulur. Aynı zamanda hasta izlenir ve hastanın hekimiyle yakın işbirliği sağlanır.

Mrs Herborg; ana WHO yaklaşımı olan “model sistem” kapsamında programın pek çok araç ve gereçle desteklendiğini belirtti ve; “Bu modelde; bağlı olmama bir bilgi eksikliği, eksik motivasyon veya tarz tercihi olarak tanımlanır. Bunlardan hiçbirisi olmadığı ortaya çıkarsa modelin “dış çember”i uygulanmalıdır. Bu hasta semptomları, hayat tarzı problemleri, kişisel çevre, hatta hastanın sağlık sistemiyle ilişkisi bile bağlı olmamayı etkileyen faktörlerden bazılarıdır.” diyen Mrs Herborg sözlerine şöyle devam etti:

“İyice detaya inilmediğinde bir eczacının uyunç göstermeyen bir hastayı ve sebeplerini kaçırmaması an meselesidir. Yüzeysel sorular problemin ortaya çıkmasını sağlamayacağından hastanın kendi hikayesine odaklanan sorular sorulması problemin tanımı için çok önemlidir. Belirlenemeyen problemler için hastalardan bilgi almak

için bir metoddur. Herkesin hikayesi farklı şekillerde anlatılabilir ve farklı açılardan görülebilir. Probleme yani uyumsuzluğa çözüm olacak bilgi muhtemelen bulunmuş olur.”

Çalışmadan çeşitli sonuçlar aktaran Herborg: “1426 antihipertansif ilaç kullanıcısı denek arasında 563’ü (%39) uyumç problemi yaşadılar. Yüksek tansiyon, hekimden veya tıbbi tedaviden memnun olmama, yan etkiler, bazı günler ilacın alınmaması; bu duruma birkaç örnektir. 240’ı eczacı yardımıyla seçilmiştir (kısa veya açıklayıcı). Yüksek tansiyon; ilaçların yan etkilerinden dolayı ilacı almayı bırakmak veya ilacı nasıl kullanacağını bilemediği içine veya kullanım açıklamalarını anlayamadıkları için bırakan hastalar arasında en çok karşılaşılan durumdur. Çalışma büyük ölçüde ilaçla ilgili problemleri ortaya çıkarmıştır ki bunların içinde de problemlerin %34’üyle yan etkiler en büyük yeri kaplamaktadır. Az dozaj (%15.2), ilaçsız göstergeler (%8.8) ve ilaç kullanımı sırasında uyumç problemi (%8.8) da geri kalan önemli problemlerin dağılımını gösterir.”

Herborg sözlerine müdahalelerin çoğunun düşük teknolojili olduğunu açıkladı ve şu açıklamaları yaptı: “Düşük teknolojili metotların başında %75 ile bilgi ve danışma gelirken onu, %52 ile yazılı materyaller, %36 hasta eğitimi, %30 koçluk ve hekim ile iletişim önerisi de % 22’yle son sırada yer aldı. Yüksek teknolojili hatırlatma sistemleri ise, örneğin doz yardımı, e-mail ve SMS pek popüler metodlar değildir” dedi.

Sonuç olarak; Mrs Herborg: “Çalışma, programın kısa veya kapsamlı uygulanmasıyla, hasta risk

faktörlerinin reçete idaresiyle entegre edilmesinin Danimarka toplumunda mümkün olduğunu göstermiştir” dedi ve kapsamlı versiyonun potansiyel olarak daha başarılı olurken, kısa versiyonun ise daha ekonomik olabileceğini ekledi.

Toplum Sağlığı

İsviçre Cenevre’deki Dünya Sağlık Örgütü’nden (WHO) Kwok-Cho Tang, eczacıların toplum sağlığı açısından çok kritik bir rol oynadığını açıkladı. Tang, değişen global sağlık bağlamında artan bulaşıcı ve kronik hastalıkların ve sağlık adaletsizliğinin toplum sağlık odağını, sağlık eğitimi yerine hastalıkların temel sebeplerinin belirlenmesi ve bu temel sebepleri etkilemeye doğru yöneldiğini belirtti. Aynı zamanda, Ağustos 2005 de adapte edilen ve toplum sağlığı için aksiyon ve vaatleri belirleyen bir Bangkok Sözleşmesi’nin de altını çizen Tang: “Daha sağlıklı bir dünya için politik aksiyonlar, kararlılık, geniş katılım, kamusal, bireysel, sivil inisiyatif ve uluslararası organizasyonların işbirliği şarttır.” dedi. Hastalık temel sebeplerinin belirlenmesi ve bertaraf edilmesi için yasal düzenlemelerle birlikte sürdürülebilir politikalara yatırım zarardan korunma ve bütün insanlık için sağlıklı olma fırsatı olduğunu belirten Tang; eczacıların toplum sağlığında uzun zamandır, direk hasta temas ve ilgisi, gerekli ilaçlara erişimi sağlayarak bağışıklığa katkı, ilaç geri dönüşümü ve dezavantajlı guruplara bilgi sağlama şeklinde önemli etkileri olduğunu da ekledi. “Gelecekte eczacılar için toplum sağlığı açısından en önemli hedef; toplum desteğini medya, ve bölgesel yandaşlık ve hareketlilik vesilesiyle kazanmaktır” diyen Tang, Eczacıların sağlık sistemi değişiklik ve politikalarına çok yoğun bir şekilde katılmaları gerektiğini ekledi.

Eczacıların çok daha yoğun olarak katılabileceği toplum sağlığı aktivitelerine dönüldüğünde; “Sağlık problemlerinin altındaki sebeplerle mücadele için; eczacıların hem sistemle hem de bireylerle birlikte çalışmaları gerekir. Eczacıların sadece sağlık eğitimcisi değil aynı zamanda bir sağlık avukatı da olmaları gerekir”

Portekiz Sağlık Diyalogu Platformu’ndan Rosa Goncalves hasta organizasyonlarının artan öneminden bahsederek; “Hasta organizasyonları, hastalardan veya hasta temsilcilerinden oluşan ve hastalığı hakkında hastaya bilgi veren, yanında olan ve sağlık eğitiminde profesyoneller ve kendi muhataplarıyla birlikte önemli bir rol oynamaktadırlar” demiştir.

Hasta organizasyonları bütün dünyada doktorlar, eczacılar, sağlık hizmetleri ve hükümetler tarafından kabullenilmiştir. Uluslararası Hasta Organizasyonları Birliği’nin (IAPO) 4175 üyesinin temsil ettiği 39 ülkeden 368 milyon hasta-sıyla gerçekten büyük bir organizasyondur. Fakat ne kadar çok hasta organizasyonu oluşursa yapacak da o kadar çok iş ortaya çıkıyor diyor Goncalves: “Bu bağlamda eczacıların desteğine ihtiyacımız var” diyor.

Hasta güvenliği, ilaç hataları, farmakovijilans ve sağlık eğitiminde işbirliği elzemdir, diyor Goncalves: “Portekiz’de sadece doktor ve eczacılar hataları rapor ediyor, hastaların da buna katılması gerek” diyerek sözlerini tamamlamıştır.

Sağlık hizmetlerinde yenilikler sadece eğitim ve öğretimde yeniliklerle olacaktır.

Sağlık hizmetlerindeki pek çok yenilikle alakalı olarak, eğitim ve öğrenmenin de pek çok açıdan iyileştirilme ihtiyacı doğmuştur. Ancak bu sayede sağlık alanındaki yeniliklerin sonucu yeni düşünce tarzını yerleştirebiliriz.

Dört Konuşmacı, “Eğitim ve öğretimde yenilikler” konulu sempozyumda hasta ve sağlık çalışanlarının bu konudaki durumlarını gözden geçirmişlerdir.

İsveç’teki Lund Üniversitesi Rehabilitasyon Mühendisliği ve Tasarım Profesörü Bodil Jönsson bu konuda: “Hastayı yetkilendirme, öğrenme ve güçlendirme tamamen bilgi teknolojisindeki gelişmelere bağlıdır” diyen Profesör, sözlerine şöyle devam etti:

“Sağlık hizmetlerinde ve ilaç sektöründe temel operasyonel değişiklik ve yenilikler; daha iyi bilgi, ikincil görüşler, elektronik reçete ve dağıtımın yeni formları hızlı değişen çevremize önemli ölçüde katkı yapmaktadır. Artık bir hasta teşhis ve tedavi için veya nadiren bilgi ve daha iyi ilaç tedavisi için bir vak’a olarak görülmemelidir. Hastalar içlerinde hastalıklarıyla ilgili gerçeği taşıyorlar ve bu gerçek de öğrenmeye adapte olabilir.”

Profesör Jönsson bu konuda daha iyi bir hayat için günlük ihtiyaçlar, dilek ve rüyalara odaklanılmasını önerdikten sonra; katılımcılara insanoğlunun sadece bir kimyasal ve biyolojik reaktör olmadığını çevresel bağlamda kültürel birer canlı

olduğunu hatırlatmıştır. İşbirliği içinde çalışmaya iyi bir örnek ahenk ile sağlanabilir. Buna standart prosedür yerine; hasta ihtiyaçları, profesyonel tavırlar ve hastayla samimiyet kurarak başlanabilir.

Uzman hastalar ve hasta organizasyonları hastanın konu içindeki kilit kişi olduğu bilincini yaymada temel oyunculardır. Fakat, daha çok şey yapılması gerekli, örneğin İsveç Apoteket başlangıç olarak bir kitapçıkla konunun altını önemle çizmiştir. Kitabın adı: "İlaçlar yardım ediyor mu?" (by Stefan Carlsson, Eva Fernvall ve Bodil Jönsson). Profesör Jönsson bu kitabın ilaç kullanan hastalar tarafından yönlendirildiğini ve sahte ilaç (hastaya ilâç diye verilen tesirsiz madde), güvenlik, uyum ve yan etkilerle ilgilenmekte olduğunu ve kitabın bir bölümünün de yaşlı ilaç kullanıcıları ve deneyimlerine adandığını da belirtmiştir.

Genel Öğretim Programı

Öğrenci eğitimine dönersek; Brezilya Ulusal Sağlık Gözetim Merkezinden Adriana Mitsue Ivama'nın sorusu: "Bütün sağlık çalışanları için Üniversite Eğitimi bir rüya mı yoksa gerçek mi?" Ivama sözlerine sağlık çalışanlarının eğitimi sadece şu noktalara odaklanmıştır:

- Hastalıklar – sağlık hizmetlerine değil
- Şifalı Sağlık Hizmetleri – toplum sağlığı faaliyetlerine değil
- Bireysel bakım – toplum değil
- Biyolojik açıdan ilgi – kişinin sosyal durumuyla çok az ilişki
- İçerik – kompetans geliştirme için önemli olabilecek öğretiler değil

- Prosedürler – "aksiyon-reaksiyon-aksiyon" temelli değil
- Özel profesyonel bilgi – akademik çalışmalarda çok az profesyonel katılım

Dr Ivana birçok ülkede eczacı eğitimlerinin aşağıdakileri kapsadığını belirtti:

- Ecza pratikleri yerine; temel bilimler
- İlacın etkili kullanım bilgisi yerine ilaç üretimi
- Sağlık ekibinin parçası olmak yerine izolasyon pratiği

Brezilya'daki yüksek eğitim reformunu takiben, akademik ulusal eğitimle ilgilil bir düzenlemeler yönetmeliği hazırlanmış ve buna göre bütün sağlık personelinin ortak bir eğitim platformuna sahip olması için gerekli çalışmalar başlatılmıştır. Aşağıda bunlardan bazılarını bulabilirsiniz:

- Karar alma
- İletişim
- Liderlik
- İdari ve yönetim yetenekleri
- Ömür boyu öğrenme

Dr Ivama aynı zamanda Enstitü yapıları ve güç dağılımlarının öğretme sınırlarını eğitimcilerin yeni öğreti korkusuyla birlikte yeni yapının uygulanmasında ve tasarımında bazı zorlukları da beraberinde getirdiğini ekledi.

Temel Güçler

Sağlık çalışanları için temel güç temasını adresleyenlerden biri de Arizona Üniversitesi Eczacı-

lık Dekanı John E. Murph'dir. Sunumuna eğitimin fonksiyonel olduğu sağlık hizmetleriyle başlayan Profesör Murphy: "İlaçlar hastalık ve ölüm oranını, hayat kalitesini arttırır, semptomatik rahatlama sağlar, komplikasyonları önler veya azaltır. Aynı zamanda işten geri kalmama ve verim artışı gibi bazı dolaylı faydaları da vardır. Fakat Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 "Dünya İlaç Durumu" başlıklı yayımına göre 1999 yılında dünya nüfusunun %30'u gerekli ilaçlara ulaşamadı (1.3 ila 2.1 milyar insan). Bu ilaca erişim problemi daha büyük bir problem olan sağlık hizmetlerinin organizasyonu, finansmanı ve sunumu konularının da aslında bir göstergesidir.

ABD'de önemli boyutlarda bir kapasite kullanım sıkıntısı yaşanmaktadır. Örneğin hipertansiyon hastalarının sadece %27'sinin durumu kontrol altında tutulurken; diyabetlerin %46'sının HbA1c seviyesi 7'nin altındadır. Profesör Murphy Dünya Sağlık Örgütü 2006 İstatistiklerine dayanarak şunları da önemle belirtmiştir: "Dünya çapındaki tecrübeler göstermiştir ki; son 25 yılda ölüm dağılımlarında gençten yaşlıya; bulaşıcıdan, bulaşıcı olmayana doğru dramatik bir geçiş yaşanmıştır." Bu durum sağlık personelinin çalışma şekillerini bir an önce geliştirip değiştirme gereğini de, ki bu sadece eğitimle olur, açıkça ortaya koymaktadır.

Profesör Murphy, sözlerine ABD sağlık hizmetlerinin altı önemli alanda geliştirileceğine dair verilen taahhüdü hatırlatarak bu altı noktayı belirtmiştir: güvenli, etkili, hasta odaklı, zamanında, verimli ve adil.

Maalesef şu an itibarıyla birçok sağlık personelinde eksiklikler de mevcuttur örneğin:

- Kronik hastalık tedavisi için takım olarak çalışmaya uygun olmamak
- Delil bazlı bilgiye dayalı uygulamaları kullanacak bilgi eksikliği
- Karma popülasyonu kapsamamak
- Kalite problemlerinde temel sebep ve hata analizi yapamamak
- Bilişimi hasta bakımı için gerektiği şekilde kullanma konusunda bilgi eksikliği

Bu problemlerin ortadan kaldırılması için kısaca kapsamlı bir eğitim şart. Sağlık personelinde olmazsa olmaz vasıflar; problem çözme, iletişim, literatür değerlendirme, yenilikçi ve yaratıcı olma (girişimcilik) ve bilişimi etkili şekilde kullanabilme. Profesör Murphy bu özelliklere sahip olmanın daha fazla hasta odaklı bir sağlık hizmeti için şart olduğunu belirtmiştir.

İlaç hatalarını önlemek de eğitimle çözülecek diğer bir konudur. ABD'de yılda ortalama 1.500.000 adet (maliyeti 3.5milyar dolar) önlenbilir ilaç yan etkisi vakası gözlenmektedir ki bu sadece hastanelerde oluşan durumları kapsar. Amerikan İlaç Enstitüsü, sağlık sisteminin hastaları eğitmesi ve böylece hastaların kendi sağlıkları üzerinde daha fazla inisiyatif alması gerektiğini önermektedir. Aynı zamanda ilaçların etiket ve paketlenmesinde de iyileştirmelere ihtiyaç vardır.

İlaç eğitimini göz önünde bulundurarak Profesör Murphy, akademisyenlerin sağlık hizmetleri

ve ilaçla ilgili konularda problemlerin belirlenmesi ve gerekli uygulamaların gerçekleşmesi için aktif rol almaları gerektiğini sözlerine eklemiştir. Eğitim kapsamı pozitif bilimlerdeki bilgi birikimini içerirken aynı zamanda profesyonel kabiliyet, tutum ve değerleri de geliştirmelidir.

“Eğitim mezuniyetle bitmemelidir” diyen Profesör sözlerine “Hayat boyu eğitim şarttır” eklemiştir.

Yeni bilginin katlanarak artmasının etkisiyle bugün bizim “DOĞRU” olarak bildiğimiz pek çok şeyin 5 yıl içinde “YANLIŞ” olduğu ortaya çıkmaktadır. Literatür okumak, klinik açmak ve devamlı eğitim seanslarına katılmak eczacının güncel hasta beklentilerini karşılamak için yeterli olduğunu da Profesör Murphy konuşmasında belirtmiştir.

Hollanda’da bir yenilikçi eğitim aracı

Hollanda Groningen Üniversitesi Eczacılık Bölümü’nden Profesör Han de Gier, bu aracın eğitim ve öğrenmeyi nasıl arttırdığını açıkladı. Açıklamalarına modern deneysel öğrenmenin öğrenmeyi tanımla başladı: “Bilginin yaratıldığı süreç aslında tecrübenin transformasyonundan ibarettir. Dört kademeli bir öğrenme çemberinden bahsederek: somut öğrenme ⑧ reaksiyonlar ⑧ aksiyon için yeni implikasyonlar ⑧ yeni tecrübe test etmek ve yaratmak. Profesör Han de Gier, eğitimde gelişme sağlayacak kalıcı çalışmaların sadece eğitimi; bilim, sosyal bilimler ve idari bilimlere entegre eden bir düşünce sistemiyle mümkün olacağını sözlerine ekledi.

Günümüzün öğrencilere “gerçekliği” aktaran ve anlamalarını sağlayan yaygın yöntem vak’a analizi ve stajyerlik sürecidir. Bir stajyer olarak öğrenciler halihazır ilaç uygulamalarını alır ve kullanırlar. Fakat yeni ve alternatif bir uygulama için herhangi bir çalışma yapmazlar. Profesör Han de Gier “güvenli” bir oyun yardımıyla çok daha gerçekçi tecrübeleri ve alternatif düşünce tekniklerini öğrencilerine sunmaktadır. Eğer bu oyunlar iyi hazırlanmış, iyi uygulanmış ve iyi değerlendirilmişse faydaları da gerçekten çok ciddi olabilir.

Groningen’de geliştirilen bu eczacılık pratiği oyunu “mnemonic GIMMICS” olarak bilinir. (Tedavi Hizmetleri Yönetiminde Groningen Enstitüsü Modeli). Oyun 4 hafta boyunca devam eder. Oyun her biri beş öğrenciden oluşan dört veya beş takımla oynanır. Her takımın bir sınıfı vardır ve her takım kendi “eczanesini” çalıştırmaktan sorumludur. Her biri rutin görevleri de tamamlamak zorundadırlar. Örneğin reçete hazırlamak, hastalara danışmanlık yapmak, aktörler yardımıyla yaratılan (hileli) problemlere çözüm bulmak gibi. Aynı zamanda bazı uzun dönemli projeleri de tamamlamak zorundadırlar. (doktorlarla tartışmak ve ev bakım pazarlığı yapma gibi) İyi bir ölçüm kriteri olarak da bir ecza denetçisinin ziyareti organize edilir.

Sonuçlar açıklanmazken – öğrencilerin kendi davranışlarını hem bireysel hem de içinde bulundukları takım açısından değerlendirmeleri beklenir. Oyunun sonunda bir açıklama yapılır ve birinci olan grup ilan edilir. Öğrenciler GIMMICS oynamanın çok eğlenceli olmasının yanı sıra öğrendiklerini de uygulamak için muhteşem bir fırsat olduğunu belirtmektedirler.

Eczacılık lisans eğitiminde yardımcı olarak sanal hastalar

Monash Üniversitesi Victoria Eczacılık Okulu'ndan Jennifer Marriot, eczacılık öğrencilerinin klinik bilgilerinin değerlendirilmesinde sanal hastaların kullanıldığı yeni bir girişim açıkladı.

Marriot, hastalıklarının koşulları ve aldıkları ilaçlar da dahil olmak üzere kurmaca hastalardan oluşan bir veritabanı hazırladı. Öğrenciler sadece kendilerinin hastası olacak bir hasta seçmekte ve eczacılık eğitimlerine devam ederken iki yıl boyunca bu hasta ile ilgilenmektedirler. Bn. Marriot'un sanal hastalara yüklediği çeşitli senaryolar, öğrencilere sorun çözme yoluyla klinik becerilerini uygulamada yardımcı olurken, kendisi de öğrencileri sürekli olarak değerlendirebilmektedir.

Her bir sanal hastanın dört tıbbi durumu bulunmaktadır ve her bir hasta en fazla altı ilaç almaktadır. Öğrenciler ayrıca ilgili test sonuçlarına da erişebilmektedirler. Şu anda sistemde 22 çözüm yolu ve 23 dermatoloji hastalığı senaryosu mevcuttur ve Marriot ürogeniter ve kas-iskelet hastalıkları alanlarında başka senaryolar uygulamayı planlamaktadır. Sanal hastaların avantajlarından biri, öğrencilerden bir vaka çalışması yapmalarını istemekten daha özgün bir uygulama oluşudur ve her bir öğrenciye benzersiz bir hasta ayrıldığı için, kopya çekme ve intihal fırsatı çok azdır. Öğrenciler, klinik durumları bir bağlama oturtma ve klinik yargılarına göre hareket etme olanağına sahiptirler.

Dr. Marriot, bu programın çok sayıda öğrenci için uygun olduğunu ve senaryoların gerçek ya da canlandırma hastalara göre daha esnek olduğunu söylemektedir. Senaryolara beklenen tepkiler standart ve kestirilebilirdir ve kendisi bunun değerlendirilmeden geçen öğrenciler için daha adil olduğunu belirtmektedir.

Dr. Marriot ayrıca bu programın ve ilişkili hasta veritabanının üniversite içindeki diğer birimler ya da disiplinler için de yararlı olabileceğini belirtmektedir.

Bir soruya yanıt olarak Dr. Marriot, ağ tabanlı olan programı dünyada bu programı kullanmak isteyebilecek diğer eczacılık okullarına da ulaştırmanın yollarını aradığını belirtti.

Bir lisans derecesi neden yaşam boyu yeterli değildir?

Jennifer Archer, Hastane Eczacılık Bölümü ile Genç Eczacılar Topluluğu tarafından ortaklaşa düzenlenen bir oturumdan bildiriyor.

Bu oturumda yer almayı tercih eden katılımcıların sayısına bakılırsa, reakkreditasyon konusu büyük ilgi çekti. Üç konuşmacı bu konuyu farklı yönlerden ve kendi ülkelerini perspektifine ve deneyimlerine dayalı olarak ele aldı. Bu, izleyenlerin ufkunu genişlemesini, onlara pratik tavsiyelerde bulunulmasını, ipuçları verilmesini ve diğerleri ile deneyimlerini paylaşarak yeni şeyler öğrenme fırsatı bulmalarını sağladı.

Büyük Britanya Kraliyet Eczacılık Derneği'nin Sekreteri ve Kayıt Görevlisi olan Ann Lewis, "Res-

min belirlenmesi – neden akreditasyon?” başlıklı ilk sunumu yapan kişiydi. Lewis izleyenlere meslekten kişilerin akreditasyonunun 150 yıldır süregelen bir uygulama olduğunu hatırlattı. Herkes akreditasyonun temel amacının kamuyu korumak ve tanınma, mesleği uygulama hakkı, ayrıcalıklar ve sorumluluklar bakımından standartlar getirme olduğunda hemfikirdir. Lewis, profesyonellerin – eczacılar, doktorlar ya da avukatlar – çoğunun iyi profesyoneller olmak istediğini vurguladı.

Lewis, izleyenleri geçen yüzyılın başlarına götürerek ve onlara eczacıların o zamanlar çoğunlukla terkipler hazırlamak, ilaçlar hazırlamak ve formülasyonlar oluşturmak ile ilgilendiklerini hatırlatarak, akreditasyon ile ilgili gelişmelerin bir resmini ortaya koydu; 1920’lerde hazırlanmış bir reçetenin 1950’lerde de kabul edilebilir olduğunu belirtti.

Lewis 1950’lerde *secundum artem*’in hâlâ bir eczacının en belirgin becerisi olmasına ve profesyonellerin çoğu için ilk yeterliğin yaşam boyu yeterlik olarak düşünülmesine karşın bunun o zamanlardan değişmek üzere olduğunu belirtti. O zamanlar endüstrinin ilaç üretimini üstlenmesinin ardından 1986’dan 2005’e kadar yaşanan önemli bilimsel ve teknolojik gelişmeler, “bilim adamının şehrin göbeğinde” yer almasını gerektirdi. Değişimin hızla büyüyen adımları, kimyasal maddeler yerine biyolojik maddelere dayalı yeni ve yenilikçi ilaçların ortaya çıkması ve eczacın rolünün proaktif klinik müdahaleler ile birlikte bilimsel hizmetler sunmaya doğru evrilmesi, aynı zamanda güncel kalma ve bunun gösterilmesi ihtiyacını da beraberinde getirdi. Bn. Lewis, “dolayısıyla, bir birinci derece yaşam boyu yeterli değildir” dedi.

Bn. Lewis eczacıların uygulamalarda formlarını korumaları gereksinimini, şu destekleyici nedenleri ve etkenleri açıklayarak örnekledi. Yeni uygulama alanları, yeni hizmetler, yeni terminolojiler ve uygulamanın yapıldığı kültür, yer ve uygulama biçimi, riskin asgariye indirilmesi gereksinimi, Kennedy Raporu’nun, Ledwar’ın, Shipman’ın etkileri ve – son olarak belirtilmesine karşın önemi küçümsenmeyecek – düzenlemedeki odak noktaları ve değişiklikler.

ABD Eczacılık Eğitimi Akreditasyon Konseyi yardımcı müdürü olan Mike Rouse, akreditasyon standartlarının belirlenmesi ve rekabetin sağlanması üzerine konuştu ve bunun sorumluluğunun kimde olduğu sorusunu yöneltti. Bunun sorumluluğunun hepimizde olduğu konusunda bir fikir birliği olduğunu belirtti. Ardından eczacıların eğitim ve uygulamalarının düzenlenmesine yönelik modellerini ele aldı ve ABD’de akreditasyona ilişkin bir örnek verdi. Kalitenin nasıl tanımlanıp sağlanacağı hakkında ve, herkesin önündeki güçlüğü ve gönüllü akreditasyon kuruluşlarının rolüne vurgu yaparak, yaşam boyu rekabeti sağlamayı amaçlayan yeni ortaya çıkan modeller hakkında konuştu. Bu, karmaşık bir alandır ve Bay Rouse da, bir ülkenin aynı kelimeleri kullanmasına karşın bu kelimelerin yorum aşamasında genellikle farklı bir anlam taşıyabileceklerinin anlaşılması ve kabul edilmesi için kullanılan bazı terimleri tanımladı.

Rouse kısaca “eğitimin devamlılığı”ndan ne anladığını açıkladı. Tüm profesyoneller için olduğu gibi eczacılar için de eğitimin bir devamlılık olarak görülmesi gerektiğini belirtti. “Uygun ve

rekabete dayalı bir eğitimin bir eczacıyı uygulama için hazırlayabilmesine karşın, bir eczacının sürekli ihtiyaç duyacağı bilgileri, becerileri, tutumları ve değerleri herhangi bir mesleki programın sağlaması ya da geliştirmesi mümkün değildir.

“Uygulama, engeller ve yeniden lisans vermeye tepkiler” başlıklı son sunum, Portekiz’den Ivana Silva tarafından yapıldı. Silva’nın sunumu, Portekiz için bir yeniden lisans verme sürecinin

tasarlanması ve uygulanması deneyimine dayanıyordu. Öğrenilen derslerin odak noktası bu alanda yapılan diğer çalışmaların odak noktalarından farklıydı ve Silva’nın tartışması, hâlihazırda incelenen bir konu üzerinde yeniden çalışmak yerine “yeni bir sayfa açmak” temeline dayanıyordu. Yeni süreç, eczacılar ve eczacı meslek örgütleri ile birlikte tasarlandı. Yapılan çalışma, yasal onay almayı ve ardından bunun sürece uygulanmasını içeriyordu. Çalışma Kasım 2001’de başladı.

Portekiz’deki akreditasyon sürecinin SWOT analizi

Güçlü Yönler	Zayıf Yönler	Fırsatlar	Tehditler
CPD’ye ilişkin ülke çapında araştırma	Ancak altı ayın ardından uygulamaya geçilmiştir	Eğitim öğretim ihtiyaçlarının belirlenmesi	Zihniyetin odak noktasının “zorunluluk” yerine “ihtiyaç” olarak değiştirilmesi
Ülke çapında tartışma oturumları	Bilgi yönetiminde verimsizlik söz konusudur	Genişleyen eğitim ve öğretim seçeneklerine ilişkin farkındalığın artırılması	(Yalnızca yeni tescil olmuş eczacıların değil) mesleğini icra eden tüm eczacıların sisteme dahil edilmesi
Eczacıların kademe kademe sisteme dahil edilmesi	(İhtiyaç duyulan rötuşlar ve ayarlamalar nedeniyle) akreditasyon sürecinde değişikliklerin devam etmesi	Meslek için stratejik alanların (QA, eczacılık bakım hizmeti) güçlendirilmesi	Dahili eylemin koordine edilmesi (bölgesel yapı ve meslek okulları)
Farklı meslek alanlarından insanların (temel insanlar) oluşturduğu komite	Üyeler arasında daha iyi iletişim kurulması ihtiyacı	Yetkiler ve mesleğin geleceği hakkında tartışmaların desteklenmesi	İzleme ve denetim
Zorunlu eğitim alanlarının dayatılmaması	İdari yük	CPD kanıtlarının sunulması	Uyum sağlamayanların ele alınması
Gayri resmi/mesleki faaliyetlerin dahil edilmesi			Sağlık alanında kazançlar bakımından etkinin değerlendirilmesi

Silva, süreç üzerinde herkesin birlikte çalışmasına ve sonuçlar üzerinde mutabık kalmasına karşın, 2001-2004 yılları arasında şu türden yorumların sıkça dile getirildiğini söyledi: “Geçmişte birçok ders aldım ve siz şimdi bunu değerlendirmeye başladınız.” “Üniversiteden yeni mezun oldum.” “Bunun benim için maliyeti ne olacak?” “Benden meslek lisansımı alacak mısınız?”

Daha sonra 2004 yılında bir şeyler değişti ve şu türden yorumlar daha çok işitilmeye başladı: “X dersi almayı düşünüyorum; bu ders akreditasyonda kabul ediliyor mu?” “Ne kadar kredim var?” “Bilgilerimi aldınız mı?” Bn. Silva bunların eğilimin değişmekte olduğuna işaret ettiğini söyledi. “Reakreditasyon zaman içinde kabul ediyor ve insanlar sonunda bunu kabul ediyorlar” şeklinde bir fikir birliği oluştu. Daha sonra Silva, Portekiz’deki çalışmada yer alan bazı bulguları paylaştı (Panel’e bakınız).

Silva sözlerine şu vurgu ile son verdi: “Davranışların değişmesi zaman alır ama hareketi eylem ile karıştırmamak ve sessizliği bir eylemsizlik olarak düşünmemek gerekir.”

Okullar “devrimciler yetiştirmeli”

Imogen Savage Topluluk Eczacılık Bölümünün eczacılık uygulamalarında değişimin yönetilmesine ilişkin oturumundan bildiriyor

AmerikanSağlıkSistemiEczacılarDerneği’nden Christine Nimmo, kongrede eczacılık mesleğinin değişmek istiyorsa “devrimciler yetiştirmesi” gerektiğini söyledi.

ABD PharmEd danışmanlarından Ross Holland ile ortaklaşa gerçekleştirdiği sunumu izle-

yenler, kamuoyunun ve meslekten kişilerin “iyi eczacı”nın nasıl olması gerektiğine ilişkin zihniyetinin değiştirilmesinin, değişimin yönetilmesinin hayatı bir unsuru olduğu yönündeki görüşleri dinlediler. Eczacılık değişmek istiyorsa, o halde meslek örgütleri okullarda verilen mesleki rehberlikler yoluyla ve eczacılık okullarına lisans düzeyinde kabul edilme kriterlerini değiştirerek, gelecekteki eczacıların görüşlerini ve beklentilerini etkilemelidir.

Dr. Nimmo, eczacılıkta dominant kişilik türünün güçlü bir sorumluluk duygusuna sahip olan, vicdanı olan, pratik ve mantıklı olan ama dışadönük ya da “sosyal” olmayan kişili olduğunu açıkladı. Araştırmalar, her beş eczacıdan birinin sözlü iletişimden çekindiğini ortaya koymaktadır. Değişimin gerçekleşmesi için bazı kişilerin “tutumlarının yeniden ayarlanması” gerekecektir ve ulusal eczacılık birliklerinin, kamuoyunun iyi bir eczacıyı iyi yapan niteliklere ilişkin anlayışını değiştirerek ve şirketleri ve eczane sahiplerini değişimin hem arzu edilir hem de gerçekleştirilebilir olduğuna inanmalarını sağlayarak yardımcı olabilecekleri nokta burasıdır.

Etkin iletişim becerisi önemlidir çünkü uygulamaların değiştirilmesi, örneğin yeni mev-kiler yaratarak ya da yeni iş tanımları yaparak “halledivermek”ten çok daha fazlasını gerektirir. İlk adım, toplumun ihtiyaçları üzerinde çalışmak ve uygulama ortamını daha geniş olan sağlık hizmetleri sistemi bağlamında ele almaktır.

Dr. Nimmo, “koza içinde yaşamıyoruz; toplum ile etkileşim halindeyiz” dedi. Dolayısıyla değişimin gerçekleşmesini sağlamak için eczacıların hem kamuoyunu hem de diğer sağlık meslek

mensuplarının görüşlerini etkilemesi gerekmektedir. Mesleğin “[paydaşlarını] sahaya davet etme”si ve hastaların mevcut sistem kapsamında optimal düzeyde bakım hizmeti alamadıklarını göstermek için araştırmalar yapmaları gerekir.

Üçüncü şahıslar tarafından ödeme yapılan sağlık sistemlerinde, eczacıların diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları ile birlikte çalışmaları halinde sağlık hizmetlerinin maliyelerinin düşeceğinin gösterilmesi kritik önem taşımaktadır. Dr. Nimmo, bunun yeni hizmetlerin masraflarının ödenmesine yönelik mekanizmanın oluşturulması açısından temel teşkil edeceğini söyledi.

Değişimin gerçekleşmesi için ayrıca Dr. Nimmo ve Dr. Holland’ın “destekleyici uygulama ortamı” olarak adlandırdıkları ve personelin yeni roller ile birlikte kaliteli eğitim almalarını sağlayacak zaman ve fiziksel alanın temin edildiği bir ortama ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konu, eczane sahiplerinin liderlik görevini üstlenmesini gerektirmektedir. Eczane sahipleri personelin eğitim ihtiyaçları konusunda net olmalıdırlar ama devamlı eğitim programları temin etmek için ulusal eczacılık örgütlerini ve eczacılık okullarını kullanmaktan korkmamalıdırlar.

Finlandiya’daki İlerlemeler

Finlandiya’da TIPA projesi, kamuoyunun eczacılık hizmetine yönelik algısını değiştirdi ama Virkkala’da Apple Eczanesi’nden Eava Terasalmi bunun “20 yıldır canla başla sürdürülen çalışmanın” sonucu gerçekleştiğini söyledi. “Elde etmek istediğiniz şeyi güçlü bir şekilde istemelisiniz.”

Finlandiyalı Eczacılar Derneği tarafından yönetilen proje, 1980’lerde, topluluk eczacılığının

giderek daha savunmasız hale geldiği bir dönemde başlatıldı. Amaç, eczacılara ve eczanelere ilişkin profesyonel bir kavram geliştirmek ve kaliteli bir kamusal sağlık hizmetini desteklemektir. Uygulanan strateji lobi faaliyetlerini, temel eczacılık faaliyetlerini destekleyecek yayınları, eczane personeline yönelik devamlı eğitim programlarını ve okullarda verilen temel eğitimde bir değişiklik yapılmasını içeriyordu.

Terasalmi, değişim sürecine katılmak zorunda olanların yalnızca yaşlı pratisyenler olmadığını söyledi. Bn. Terasalmi, “mesleğe yeni girenlere de açık bir görüş kazandırmalı ve onları eczanelerdeki eski çalışma yöntemlerine karşı koyma konusunda eğitmeliyiz” dedi.

Eczacılık lisans eğitiminin müfredatı, 1994 yılında hazırlandı; bir sonraki yıl da “kalite para eder” programı başlatıldı. 1998 yılında topluluk uygulamalarına özgü etik kurallar yayınlandı. Temel amaçlardan biri, kamuoyunun eczacını yerel sağlık hizmetleri ekibinin bir parçası olarak rolünü anlamasını sağlamaktı ve eczacıların etik kuralları ve kendi kendine ilaç tedavisi ve sağlığın desteklenmesi gibi konularda eczacıların rolü gibi başlıklarla yayınlanan kitapçıklar, karar mercilerine geniş ölçüde dağıtıldı.

Terasalmi, son 10 yılda kamuoyunun algılarında büyük bir değişiklik gerçekleştiğini söyledi. Tüketicilerin beklentilerine ilişkin ülke çapındaki ilk araştırma, eczacılara “danışmanlık görevi” verildikten beş yıl sonra, 1988 yılında gerçekleştirildi. O zamanlar mahremiyet, kamuoyu için birinci kaygı unsuruydu. Daha sonra proje, eczacıların kendi kendine ilaç tedavisindeki rolünü destekleme üzerine çalışmalar yaptı.

2001 yılına gelindiğinde, eczacıların yüzde 65'i hasta danışmanlığı için kılavuzlara sahipti ve eczacıların yarısından fazlası diğer yerel sağlık hizmeti sağlayıcıları ile düzenli olarak işbirliği yapma durumuna geldi. 2001 yılında yapılan ikinci tüketici araştırmasından, kamuoyunun uygulamadaki bu gelişmelerin sürmesini istediği yönünde açık bir mesaj çıktı.

Terasalmi, değişimin sürdürülebilmesi için tüm eczacıların değişim ihtiyacını kabul etmeleri ve fiilen değişimi gerçekleştirmeleri gerektiği uyarısında bulundu. "Bu bir değişim döngüsü ve bunun yavaş olduğunu kabul etmeliyiz" dedi.

Almanya'da Karşılaşılan Güçlükler

Almanya Frankfurt Üniversitesi'nde bulunan ilaç bilgilendirme ve eczacılık uygulamaları merkezinden Martin Schultz, ürün yönelimli uygulamalardan hasta yönelimli uygulamalara geçişin hâlâ meslek önündeki en büyük güçlük olduğunu söyledi.

İlaç tedavisine bağlı kalmama konusu, topluluk eczanelerinin "büyük bir rol" üstlenmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır ve bu sorunun çözümünde bir ilaç uzmanı olarak eczacıların rol üstlenmesi göreceli olarak daha kolaydır. Ancak dünya çapında kaydedilen ilerlemeler "hayal kırıklığı" yaratmıştır. Bay Schultz bunun nedeninin siyasetçilerden ödeme yapan kişilere ve eczane personeline kadar her kesimde değişim ile ilgili görülen isteksizlik olduğunu belirtti.

Profesör Schultz toplantıda "değişmek zorundayız, olduğumuz yerde kalmak, toplulukta eczacılık uygulamalarını güvence altına almayacaktır" dedi. Bu, değişimin önündeki engellere değil, de-

ğişimi kolaylaştıracak etkenlere odaklanmak anlamına gelmektedir.

Uruguay: "Artık hiç değilse bir tekнемiz var"

Uruguay, Cumhuriyet Üniversitesi'nden Eduardo Savio, Mart 2005'te "iyi eczacılık uygulamaları" için pilot bölge olarak önerilmesinin ardından ülkesinde meydana gelen hızlı değişiklikleri anlattı.

Toplantıda, önceki yıllarda ülkesindeki eczacılık uygulamaları ile diğer yerlerdeki uygulamalar arasında "okyanus kadar büyük bir boşluk" olduğunu düşündüğünü söyledi. "Artık en azından bir tekнемiz olduğunu düşünüyoruz" dedi.

Yarısı başkentte olan 1.250 eczanenin bulunduğu Uruguay'da, şehirdeki ve kırsal kesimdeki uygulamalar arasında büyük bir rekabet ve ayrılık mevcuttur. Özel sağlık hizmetleri ile kamusal sağlık hizmetleri arasında 40:60'lık bir paylaşım söz konusudur ve özel klinikler ve hastaneler, ilaç dağıtımının yüzde 50'sini karşılamaktadır. Hastanelerin topluluk eczanelerine göre satın alma güçleri çok daha fazladır ve hastaneler ilaçların fiyatları ile ilgili olarak pazarlık yapma şansına sahiptir. Hastalar açısından büyük bir rekabet söz konusudur ve personele yatırım yapma yönünde bir teşvik söz konusu değildir. Eczacılar, sağlık kuruluşları, yetkili makamlar ve hastaneler üzerinde yapılan bir araştırmada, eczacılık ile ilgili güncel düzenlemeler hakkında önemli bir farkındalık eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Bu yönetmelikler eczanede bir eczacının hazır bulunmasını şart koşmamaktadırlar ama eczacıların yüzde 40'ı ve idarecilerin yüzde 80'i bunu bilmemektedir.

Proje için ilk adım, iyi ilaç hazırlama uygulamaları, kendi kendine ilaç tedavisi ve rasyonel ilaç kullanımına yönelik hukuki çerçeveyi iyileştirmek ve ulusal profesyonel standartlar geliştirmek olmuştur. Lisans düzeyindeki eğitim müfredatı, terapötiğe daha fazla yer verilmesi ve hastaya daha fazla odaklanılmasının sağlanması için yeniden tasarlanmaktadır ve eczane sahiplerine ve eczane asistanlarına yönelik bir eğitim programı ile ilgili pilot uygulamaya hâlihazırda başlanmıştır.

Profesör Savio, katılımcılardan alınan geribildirimün yüreklendirici olduğunu ama değişimin çok etkenli bir süreç olduğunu ve “çok uzun bir yolun başında” olduklarını söyledi.

Eczacılık müfredatları öğrencileri endüstrideki kariyerleri için nasıl hazırlıyor?

Jean Curtis, Endüstriyel Eczacılık Bölümü tarafından düzenlenen oturumdan bildiriyor.

California, Stockton'daki Thomas J. Long eczacılık ve sağlık bilimleri okulundan (TJL) Ziba Ansari-Jaberi, ABD'de ve İran'daki eczacılık müfredatlarının karşılaştırılmasına ilişkin bir sunum yaptı. Seçilen eczacılık okulları Tahran Tıp Bilimleri ve Sağlık Hizmetleri Üniversitesi ile ABD'den TJL idi.

Her iki müfredatın da mezunlara yetkin eczacılar haline gelme yönünde bol deneyim kazandırmasına karşın, giriş şartları, program onayı ve eczacı olarak yeterliliğin alınması için gerekli süre bakımından önemli farklılıklar olduğu belirtildi. TJL'de giriş niteliğindeki dersleri çoğu kabul öncesinde tamamlanırken, Tahran'da temel giriş

derslerinin sayısı daha fazladır. Bu, ABD'deki müfredatın daha kısa sürmesine – ABD'de eczacılık eğitimi sadece üç yıl sürmektedir ve mezunlar genellikle dört yılın ardından tescillenmektedir – olanak sağlamaktadır; öte yandan Tahran'da bir eczacı olarak yeterlik kazanmak altı yıl sürmektedir. TJL'de müfredatın içeriği daha klinik yönelimli olan ama eczacılık endüstrisinde klinik dışı roller üstlenebilmelerini sağlayacak donanımları daha düşük düzeyde olan mezunlara, geniş bir bilgi temeli kazandırılmaktadır; öte yandan Tahran'da müfredat, eczacılık alan çalışmalarını, ilaç kalite kontrolünü ve farmakognoziyi içermektedir ve bunların tamamı, mezunların eczacılık endüstrisinde kariyer yapmalarını kolaylaştırmaktadır.

Kahire Alman Üniversitesi'nde eczacılık lisans öğrencisi olan Sally Makady, ABD'deki (Cincinnati Üniversitesi), Almanya'daki ve Mısır'daki (Ain Shams Üniversitesi) müfredatları karşılaştırdı. Bir önceki konuşmacı gibi Bn. Makady'de ABD, Almanya ve Mısır üniversiteleri arasında giriş şartları bakımından bir farklılık olduğunu tespit etti ve ABD'deki üniversitelerin bir “eczacılık öncesi” programının tamamlanmasını şart koymasına karşın Alman ve Mısır üniversitelerinde bu şartın bulunmadığını belirtti. Yine ABD'ndeki programların daha klinik yönelimli mezunlar çıkardığı tespiti yapıldı. Ancak müfredatın endüstriyel bileşeni bakımından, Mısır üniversitesinde önemli bir teorik üretim ve kalite kontrol unsuru olmasına karşın çok pratik çalışma yapılmaktadır; ABD'ndeki sistemde teori ve pratik çalışma miktarı sınırlı olduğu ama Alman üniversitesinde hem teori hem de pratik unsurların önemli boyutlarda olduğu belirtildi. Almanya'daki müfredat, endüstriyel eczacılık müfredatına en yakın müfredat olarak tespit edildi.

Jamaika'dan bir eczacılık stajyeri olan Keon Gren, Küba'daki Havana Üniversitesi ile ABD, Indiana'daki Purdue Üniversitesi arasında bir müfredat karşılaştırması yaptı. Mısır'da olduğu gibi Havana'da endüstriyel eczacılık uygulamalarının teorisine önemli ölçüde yer verildiği ama pratik unsurlar bakımından araç ve ekipmanlara erişim imkânının sınırlı olduğu belirtildi. Müfredatın bu bölümün zorunlu olduğu ama Purdue'daki endüstriye yönelik derslerin çoğunun seçmeli olduğu dile getirildi. Purdue'da endüstriyel eczacılık dersi almanın mümkün olmasına karşın bu, daha sonradan eczacı olarak tescile olanak sağlayan bir ders değildir.

Dünya genelinde müfredatlar

Sunumların ardından, izleyenler arasından bazı kişiler kendi ülkelerinde uygulanan eczacılık lisans eğitim müfredatlarını anlatmak üzere başkan tarafından davet edildiler.

Brezilya, Eczacılık müfredatı, bir eczacı için asgari olarak ihtiyaç duyulan derslerden ve ek olarak alınan seçmeli derslerden oluşmaktadır.

Çek Cumhuriyeti, Üç yıllık bir müfredatın ardından öğrenciler topluluk eczacılığı, klinik eczacılık ya da teknik (endüstriyel) eczacılık arasında tercih yapmaktadırlar.

Danimarka, Hükümet, endüstriye odaklı bir müfredat içeriği belirlemiştir.

Arap ülkeleri, Dünya Sağlık Örgütü, her bir ülkede müfredat üzerinde çalışmalar yapılması yoluyla 22 Arap ülkesi (ve Afganistan) için ortak bir temel müfredat geliştirme çalışması yürüt-

mektedir. Büyük farklar tespit edilmiştir: Suudi Arabistan'da müfredat klinik çalışmalara odaklı iken, diğer bir dizi ülkede endüstriyel çalışmalar öne çıkmaktadır.

Oturum sırasında, farklı ülkelerde eczacılık müfredatları arasında farklılık olmasının nedenleri üzerine kısa bir tartışma yapıldı. Eczacılık endüstrisinde daha fazla iş olanağının bulunduğu ülkelerde lisans öğrencilerinin, endüstriyel çalışmalara uygulanabilecek derslerden daha fazla alma eğiliminde oldukları tespit edildi. Ancak iş imkânlarının daha az olduğu ülkelerde ekipman olanakları daha sınırlıdır ve bu da pratik çalışmalar yapılmasını güçleştirmektedir.

"İdeal endüstriyel eczacılık müfredatı" kavramı kısaca tartışıldı. Eczacılık endüstrisinin büyük ölçüde küresel olarak örgütlenmesinden dolayı, mümkün olduğu takdirde çeşitli ülkelere en iyi dersler seçilerek uluslararası uyumluluğa sahip bir müfredat geliştirmenin mümkün olabileceği düşüncesi dile getirildi. Ancak bu müfredatın içeriğini ülkelerin kendi ihtiyaçlarının belirleyeceği vurgulandı.

Dünya ile uyumun desteklenmesi

Eczacılık Bilgi Bölümü ve Uluslararası Eczacılık Öğrencileri Federasyonu tarafından düzenlenen oturumlardan birinin konusu, "danışmanlık, uyum ve iletişim" ve bunun dünya çapında desteklenmesi ve öğretilmesi idi. **Graeme Smith** bildiriyor

Hollanda'da Uluslararası Eczacılık Federasyonu'nda proje koordinatörü olan Tana Wuliji, oturumu açarken uyum ve uyma arasındaki farkı

açıkladı. Bn. Wuliji, Birleşik Krallık İlaç Ortaklığı'nın uyumu kısaca bir hasta ile bir sağlık meslek mensubu arasında yapılan görüşmenin ardından varılan ve hastanın ilaçların alınıp alınmayacağına, ne zaman alınacağına ve nasıl alınacağına ilişkin inançlarını ve isteklerini göz önünde tutan bir anlaşma olarak tanımladı.

Uyumu gözetken bir yaklaşımda hastalar ve sağlık meslek mensupları eşittirler, hasta tartışmaların aktif bir katılımcısıdır ve kendi hastalığı ve ilaç kullanımı konularında bir uzman olarak kabul edilir. Bu, hastaların edilgin oldukları ve sağlık meslek mensuplarının talimat verdikleri uyma yaklaşımının zıddıdır.

Wuliji, uyuma ulaşılabilmesi için hastaların kendi durumları ve tedavi seçenekleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları ve alacakları ilaçlara ilişkin tartışmalara ve kararlara katılabilecek kadar kendilerine güven duymaları gerektiğini belirtti. Sağlık meslek mensuplarına gerekli iletişim becerilerinin kazandırılması ve bu kişilerin hastayı aktif bir katılımcı olarak kabul edip ortaklaşa kararlar alabilmeleri gerektiğini, ayrıca ilaçlarını alırken hastalara destek vermeye hazır olmaları gerektiğini sözlerine ekledi.

Wuliji, IPSF ve FIP Eczacılık Bilgi Bölümü tarafından ortaklaşa hazırlanan ve Ağustos'ta başlayan "Danışmanlık, uyum ve iletişim" başlıklı ortak bir yayından söz etti. Bu yayın, hastalara verilen danışmanlık hizmetine uyum yaklaşımının dahil edilmesi için geliştirildi. Bugüne kadar bu yayın Çince, Japonca ve Portekizceye çevrildi ve diğer çevirileri de hazırlık aşamasında; ayrıca bu yayın

eczacılık öğrencileri, eczacılık okulları ve eczacılık meslek birlikleri tarafından bir araç olarak kullanılıyor. Yayın, FIP'nin www.fip.org adresindeki internet sitesinin yayınlar bölümünden indirilebilir.

Hasta danışmanlık toplantıları – eczacılık öğrencilerine uyum yaklaşımını nasıl benimseyeceklerinin öğretilmesi

Uluslararası Eczacılık Öğrencileri Federasyonu'nun bir önceki başkanı olan Finlandiya'dan Katja Hakkarainen, "Uyum, uyma ve iletişim" başlıklı kitapçıkta ifade edilen teorinin eczacılık lisans eğitimi müfredatında danışmanlığa ilişkin formel eğitim eksikliğinin olduğu düşünülen dünyanın bazı bölgelerinde pratikte nasıl uygulamaya konduğunu açıkladı.

Hakkarainen, hasta danışmanlık toplantılarının (PCE'ler) 2005-06'da IPSF üyesi ülkelerin yaklaşık yüzde 20'sinde gerçekleştirildiğini belirtti. PCE'ler, öğrencilerin klinik bilgilerinden çok iletişim becerilerine odaklanmalarına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Öğrencilerin eczacılar oldukları ve akademisyenlerin, aktörlerin, eczacıların ve tüketicilerin hasta oldukları varsayımsal vakaları kullanmaktadırlar. Senaryolar özel odalarda ya da izleyici önünde oynanmaktadır ve bunun ardından öğrenciler birbirlerini değerlendirmekte ya da video kayıtları aracılığıyla kendi kendilerini değerlendirmektedirler.

PCE'ler Singapur, Finlandiya, Hollanda, Roman, Tayvan ve başka ülkelerde gerçekleştirilmiştir.

Singapur Singapur'da 100 eczacılık öğrencisi bu uygulamaya katıldı. PCE, bir hastane eczacısı ile işbirliği içinde gerçekleştirildi ve öncesinde eczacılar ve kıdemli bir psikolog tarafından profesyonel sunumlar gerçekleştirildi. Rol oynama alıştırmaları küçük gruplar içinde yapıldı ve kıdemli eczacılar tarafından değerlendirildi.

Finlandiya Finlandiya'da, ulusal eczacılar konferansı sırasında müsabaka biçiminde bir PCE düzenlendi ve bu organizasyon, eczacılık fakülteleri ile işbirliği içinde gerçekleştirildi. Profesyonel bir aktris "hasta" rolünü oynadı ve oynanan roller, eczacılar tarafından ve bir işim becerileri uzmanı tarafından değerlendirildi.

Hollanda Hollanda'da da PCE müsabaka biçiminde gerçekleştirildi ve kazanana 2006 IPSF kongresine katılma ödülü verildi. PCE, Hollanda Kraliyet Eczacılık Derneği ile işbirliği içinde düzenlendi.

Romanya Romanya'da, öğrencilerin roller oynadıkları ve jüri oluşturdukları bir atölye çalışması biçiminde bir PCE gerçekleştirildi ve daha önceden küçük odalarda oynanmış olan oyunların video kayıtları değerlendirildi.

Tayvan, Eczacılık müfredatında hasta danışmanlığına ilişkin spesifik bir dersin yer almadığı Tayvan'da yedi eczacılık okulundan 200 öğrenci PCE'ye katıldı. Kampanya koordinatörü şöyle dedi: "Öğrenciler PCE'ye büyük ilgi gösterdiler. Başlangıçta rol oynamaya alışmasalar da, buzki-

ran olarak işlev gören eczacılarımızın yardımı ile, öğrencilerin, eczacı olsun hasta olsun, karakterin içine girmeleri kolaylaştı.

Hakkarainen, PCE toplantıları başladığından beri, Temmuz 2006'da İngiltere'de Oxford'da gerçekleşen Uluslararası Sosyal Eczacılık Seminerinde bir hasta danışmanlık oturumu düzenlenmesinin ardından, bir çalışma grubu oluşturulduğunu belirtti. Çalışma grubunun amacı, hasta danışmanlığına yönelik uyum yaklaşımını dikkate alan uluslararası olarak kabul edilmiş yeni kılavuzlar hazırlanmasını sağlayarak danışma sürecini kolaylaştırmaktır.

Hakkarainen geleceğe yönelik olarak, IPSF'nin hasta danışmanlığı becerilerinin örneğin ilaç gözden geçirme gibi spesifik alanlarda uygulanması yönünde çalışmalar planladığını belirtti. IPSF ayrıca uyuma ilişkin kitapçığın diğer tercümelerinin kolaylaştırılması ve bu kitapçığın Afrika ve Latin Amerika gibi az ölçüde temsil edilen bölgelerde desteklenmesi için finansmanın artırılması amacını da taşımaktadır.

Ancak bazı güçlükler mevcuttur. Meslek örgütleri, uygulayıcı eczacılar ve fakülteler ile işbirliği, başarılı bir PCE yapılandırabilmek için çok önemlidir. Özellikle geleneksel bilime dayalı müfredatların geçerli olduğu ülkelerde, öğrencilerin birlikte çalışabilecekleri ehil ve destekleyici insanları bulma konusunda güçlük yaşanmaktadır.

Hakkarainen, kongre oturumunda hazır bulunan eczacıları da bu çalışmalara katılmaya davet etti.

Avrupa'da Serbest Eczacıların SAĞLIK SİSTEMİNE KATKISI

Derleyen: **Ecehan BALTA**

Serbest eczacılar hizmet verdikleri toplulukların sağlığının desteklenmesi, korunması ve geliştirilmesinde her zaman önemli bir rol oynamıştır. Eczacılar –kırsal kesimde veya kentsel alanlarda, şehir merkezlerinde veya varoşlarda- her daim bu toplulukların merkezinde yer almıştır.

Geleneksel olarak eczacının rolü bireysel düzeyde hastalara ilaç tedarik etme ve hastanın ihtiyaçları doğrultusunda tavsiyelerde bulunma biçiminde şekillenmiştir. Geçtiğimiz yıllarla birlikte eczacının rolü birçok açıdan genişlemektedir. Diğerlerinin yanı sıra farmasötik bakım ve farmakovijilans gibi hastaların ihtiyaçlarını daha yetkin bir biçimde cevaplayabilmek için yeni farmasötik kavramlar geliştirilmektedir. Ayrıca ilaçlar geliştirmekte ve eczacılar bilgilerini yeni teknolojilerle

uyumlu hale getirmektedir. Toplumsal yapı içinde sağlık merkezi olarak serbest eczane, ilaç provizyonu ve sağlık kampanyalarının hayata geçirilmesinde diğer sağlık otoriteleriyle işbirliği içinde devlete yardım eden önemli bir sağlık partneri haline gelmiştir.

Sağlık merkezleri olarak serbest eczaneler hastaların, bakıcıların ve vatandaşların korunma ve tedavi ihtiyaçlarıyla birlikte genel sağlık hizmeti vermek için tasarlanmış entegre organizasyonlar olarak görülmelidir. Serbest eczaneler hastanın ve hizmet verdikleri topluluğun ihtiyaçlarına göre şekillenen ve hayli yetkin profesyoneller tarafından yönetilen geniş bir bakım ve hizmet spektrumu sağlarlar.

Sağlık bakımı organizasyonu içinde serbest eczaneler ağı temel bakım sektörünün bir parça-

sıdır ve sağlık yardımına ihtiyacı olanlara sürekli bakım sağlanmasında hayati bir öneme sahiptir. Çok sık olmamakla birlikte bazı farklı durumlarda serbest eczaneler sağlık bakım sistemine giriş kapısı işlevi görüp hastaneler, diğer sağlık merkezleri ve ev bakımı arasındaki bağlantıyı sağlayabilir.

1. Sağlık Zenginliktir

Bu bölümde eczacının sağlık sistemine genel katkısı ele alınmakta ve temel eczacı hizmetleri tarif edilmektedir.

1.1 İlaçların Doğru Kullanımı

Eczacı ilaçların insan vücuduyla nasıl bir etkilere geçtiğini bilen uzmandır. Dolayısıyla ilaçların rasyonel ve güvenli bir biçimde kullanılması için asıl odak noktasını teşkil eder.

Herhangi bir ilaçla tedavinin düzgün bir biçimde ilerlemesi için doğru uygulanması gerekir. Eczacı reçeteli bir ilaç verdiği zaman tedavinin doğru uygulanmasını sağlamak için bir dizi aktiviteyi yerine getirir: Reçeteli ilacın hastaya iletilmesi, son kullanma tarihinin kontrolü, doğru seçim olup olmadığının teyidi, tavsiye ve yazılı enformasyon sağlanması ve diğer ilaçlarla olası etkileşimlerin tetkik edilmesi.

Avrupa Birliği'ndeki eczacılar hastalık yönetimi programları ve farmasötik bakım ile kısmen ilaç yönetimi ile ilgilenmektedir. İlaç yönetimi ilaç kullanımından kaynaklı sorunları belirlemeyi,

incelemeyi ve engellemeyi amaçlar. İlaç yönetimi için gerekli aktiviteler arasında reçete ile ilgili öneriler, ilaç tedavinin izlenmesi ve tekrar gözden geçirilmesi, yeniden reçeteleme sistemlerinin yönetimi ile reçeteleme ve ilaç kullanımı eğitimi bulunmaktadır.

İnsanların eczanelerden aldığı reçeteli ilaç tedavisinden maksimum terapötik fayda sağlaması ve aynı zamanda güvenli ve sorumlu bir biçimde kendi bakımlarını - koşullar uygunsa ilaç tedavilerini- gerçekleştirebilmeleri mümkün kılacak tavsiyelerin verilmesi için bu aktiviteler hayli önemlidir.

Özellikle astım, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik koşulların yönetiminde tedaviye uyum ve maksimum terapötik fayda sağlamak için ilaçlar kadar tıbbi cihazların da doğru kullanılması çok önemlidir.

Örneğin Tip 1 diyabeti olan insanlar açısından bu konu çok önemlidir çünkü insülin tedavi rejimine uyumun önemi ortada olmakla birlikte diyabeti olan birçok insan hastalığın komplikasyonlarıyla baş etmek için bir dizi ilaç tedavisi uygulamaktadır.

Tip 2 diyabeti olan insanlara sunulan farmasötik bakım provizyonu üzerine yapılan bir araştırma ilaç veya sağlıkla ilgili problemlerin belirlenmesinde böylesi bir müdahalenin önemli katkı sağladığını kanıtlamıştır. Diyabet ve ilaçlar

hakkında daha fazla bilgi edinmek, kendi başlarına nasıl kullanacaklarını öğrenmek hastalar tarafından fayda olarak nitelendirilmiştir (neredeyse % 30'u kilo verebileceğine dair cesaretlendiğini belirtmiştir).¹ Böyle bir sonuç sadece kamusal bir sağlık probleminin üstünden gelmek için değil aynı zamanda ilaç harcamalarında maliyet kontrolü açısından da önemlidir. Ayrıca Tip 2 diyabeti olan insanlara sağlanan eczacı konsültasyonlarının sağlık bakımı harcamalarını % 20 azalttığına dair bulgular mevcuttur.²

1.2 Reçeteleme Hatalarının Kontrolü

Eczacılar doğru reçeteli ilacın verilmesinden sorumludur. Ulaşılabilir reçeteli ilaç tedavi sayısının artmasıyla birlikte marka isimlerine, paketlemeye, endikasyonlara ve advers olaylara ilişkin hata ihtimalleri de artmaktadır.

Bir ilaç yazılırken eczacılar doktorlardan gelen reçetelerin uygunluğunu özellikle doz ve diğer ilaçlarla etkileşim açısından kontrol etmekle yükümlüdür. Ek olarak, eczacılar reçete veya yazım hatalarının raporlanmasına katılım açısından önemli bir pozisyona sahiptirler.

Eczacılar hataların engellenmesinde ve mevcut hataların hastalara zarar vermesinin önlenmesinde önemli rol oynarlar.

1 Kahmen, U. Schaefer, Marion, *Pharmaceutical Care for patients with non-insulin dependent diabetes mellitus*, Working Group Pharmacoepidemiology / Social Pharmacy, Humboldt University Berlin (Prof. M. Schaefer), and Chamber of Pharmacists Baden-Württemberg, Germany

2 Gerber et al, *Impact of pharmacists consultation provided to patients with diabetes on healthcare cost in a health maintenance organization*. American Journal of Managed Care 1998; 4: 991-1000

Hükümet politikaları gittikçe sağlık bakımı alanında hataların azaltılmasını daha çok hedeflemektedir. İlaç tedavisi açısından yanlış ilacın kullanılması ya da doğru ilacın yanlış yoldan uygulanması, doğru ilacın yanlış oranda kullanılması, hasta ile sağlık bakımı profesyoneli arasındaki iletişim sorunlarından dolayı ilacın yanlış kullanımı, ilaç yazımında hata, reçeteleme hatası ve ilacın eksik kullanımı gibi geniş çaplı advers olaylar için potansiyel mevcuttur. İlaç uzmanları olarak eczacılar bu çapta ilaç tedavisi hatalarını tanımlama ve engellemek; ayrıca ilaç kullanımının daha iyi sonuçlar vermesini sağlamakla yükümlüdür. İlaçları hastalara teslim etme yükümlülüğüne sahip sağlık bakımı profesyonelleri olarak eczacılara kısmen de olsa hastanın güvenliği açısından önemli görevler düşmektedir.

Dolayısıyla serbest eczacılar hataların tanımlanma ve engellenme ihtimalini artıran kalite güvencesi, raporlama ve öğrenme sistemleri geliştirmektedir. Ayrıca Avrupa Birliği'ndeki serbest eczacılar giderek daha fazla e-reçete uygulamasıyla ilgilenmektedir.

1.3 Tedaviye ve Uzun Süreli Tedaviye Uyum

Uyum derecesi birçok faktör tarafından belirlendiği için uzun süreli ilaç tedavisi rejimine uyum problemlidir. Birçok durumda reçeteli tedavi uygulanan hasta aynı zamanda kendi kendine de tedavi uygular. Özel olarak yaşlı insanlar genellikle çoklu tedavi görür; belirli süreli tedavi uzun süreli tıbbi tedavi ve hatta kendi kendine tedaviyle aynı anda uygulanır. Eczacı bilgisini ve mesleki

konumunu bu tür karmaşık durumlarda ortaya çıkabilecek advers reaksiyonları ve kontrendikasyonları engellemek ve ilaçların farklı tedavilerle uyum sağlayarak etkili bir biçimde kullanılması için kullanabilir.

Uyum sağlanamamasının maliyeti atık ve kullanılmamış ilaçlar, ek tıbbi konsültasyonlar ve bazı durumlarda hospitalizasyondur. Hasta uyumunun artırılması sağlık profesyonelleri için çok önemli bir problemdir.

Kronik durumda olan hastalar açısından tedavi uyumsuzluk ciddi bir sorundur. Bu hastaların % 30-50'si tedavilerini öngörüldüğü biçimde yerine getirememektedir.³ Tedaviye uyumsuzluğun implikasyonları hayli kapsamlıdır: Hastaların sağlık harcamalarına ek olarak tedaviye uyumsuzluğun sağlık bakım sistemlerine maliyeti çok ciddi boyutlardadır (örn. ABD için bu rakam 100 milyar doların üzerindedir). Somut bir örnek olarak osteoporoz tedavisinin küresel olarak sağlık bakım sistemlerinin maliyeti üzerinde çok ciddi bir etkisi vardır: Avrupa Birliği'nde sadece bir yıl içerisinde sağlık hizmetlerinde osteoporoz maliyeti 4.8 milyar Euro'nun üzerindedir.⁴

Tedaviye uyumsuzluğun azaltılmasının gelecekteki biyomedikal tedavideki yeni ilerlemeler-

den ziyade sağlık üzerinde daha büyük bir etki yaratacağı düşünülmektedir.⁵

Kronik bir durum için yeni bir tedaviye başlayan hastalar ciddi problemlerle karşı karşıya kalır. Hastaların yaşadıkları problemler genellikle enformasyon ve destek konularında cevaplanamayan somut taleplerle ilgilidir. Eczacılar tedavi esnasında bu problemlerin birçoğunu düzeltecek potansiyele sahiptir. Bu alanda yapılan bir araştırma hasta bakımının kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur ve bazı durumlarda, tedavinin ilk günlerinde hastaya destek ve tavsiye sağlayabilmek ya da gerekli olduğu takdirde reçete kararlarını değiştirmek için yeni bir hizmet tanımlamaya kadar varmıştır.⁶ Böylesi bir durum İngiliz Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) Planı için geçerlidir. Bu plan eczacılar için yeniden reçeteleme ve yaygın reçeteleme sistemlerini içermektedir. Bu somut ihtiyaca cevap verebilmek için reçete yazanlarla işbirliği içinde yeni eczane hizmetleri geliştirilebilir.

Eczacıların uyumu artırma çabaları ve mevcut müdahaleleri raporlamaları sağlık sisteminin daha etkili işlemesi yönünde katkılardır. Aslında sağlıkla ilgili sonuçlar ağırlıklı olarak kaynak kullanma göstergeleri ve müdahalelerin etkililiği ile ölçülürse doğru bir biçimde değerlendirilemezler. Tedavi etki mekanizması tarafından ölçülen nüfus

3 Horne R. Adherence to medication: a review of the existing literature. In: Myers LB, Midence K, eds. *Adherence to treatment in medical conditions*. Amsterdam: Harwood Academic Press, 1998.

4 International Osteoporosis Foundation (IOF) *Staying Power: Closing the Adherence Gap in Osteoporosis*, May 2006.

5 Haynes RB, Montague P, Oliver T, et al. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.

6 N Barber, J Parsons, S Clifford, R Darracott and R Horne, *Patients' problems with new medication for chronic conditions* Qual Saf Health Care 2004; 13:172-175

sağlık göstergeleri planlama ve proje değerlendirme için gerekli uyum oranları kullanılmadan elde edilemez. Yapılan çalışmalar tutarlı bir biçimde, tedaviye uyumu artırmak için yapılan düşük maliyetli müdahalelere binaen önemli maliyet düşüşleri ve sağlık müdahalelerinin etkisinde artış tespit etmektedir. Tedaviye uyumun belirleyenlerini ortaya koyan bir sistem olmaksızın biyomedikal teknolojiye ilerlemeler kronik hastalığın yarattığı sıkıntıları azaltmayı başaramayacaktır. İlaç tedavisine ulaşım gerekli olmasına rağmen tek başında hastalığın başarılı bir biçimde tedavi edilmesi için yeterli değildir.⁷

Birçok müdahalenin (örn. kendini idare eğitimi; eczacı yönetim programları; hemşire, eczacı ve diğer tıbbi olmayan sağlık profesyonelleri müdahale protokolleri; danışmanlık; davranışsal müdahaleler; takip ve hatırlatma vb.) uyum derecesini artırmada etkili olduğu kanıtlanmış olsa da, bu yöntemler genel olarak tek başına uygulanmaktadır. Tek faktörlü bir yaklaşımın sınırlı bir etkisi olduğu bilinmektedir, eğer uyumu artıran faktörler birbirleri ile etkileşim içinde olur ve birbirlerinin etkisini artırırlarsa çok daha iyi bir sonuç elde edilir. En etkili yaklaşımlar çoklu düzeyde gerçekleşmektedir -bu yaklaşımlar birden fazla müdahale ile birden fazla faktörü hedeflemektedir. Aslında yenilikçi, geliştirilmiş sağlık bakım sistemlerinin kullanılmasını desteklemek için yeterli derecede

kanıt bulunmaktadır.⁸ Çeşitli müdahaleler hayli yüksek sayıda serbest eczacıyı da içeren farklı sağlık bakım aktörleri tarafından uzun süredir hayata geçirilmektedir. Eczacıların bu müdahalelerinin odaklandığı temel nokta sadece hastalara daha iyi bakım sağlamak değil, bunu yerine getirebilmek için diğer sağlık profesyonelleri ve sağlık kurumlarıyla bir çok düzeyde koordinasyonu artırmaktır.

1.4 Farmasötik Kanal ve İzlenebilirlik Kodlarının Dağıtımının Güvenlik Ağı

Bazı AB üyesi ülkelerde serbest eczacılar formal olarak ilaçlara ve yan etkilere verilen şüpheli advers reaksiyonları raporlama sistemine dahil edilmiştir. Bu uygulama farmakovijilans olarak bilinir. Bu uygulama çok mantıklıdır çünkü insanlar eczacıları ile reçeteli bir ilaca -muhtemelen reçetelerini yeniledikleri zaman- ya da daha önceden aldıkları reçetesiz bir ilaca ilişkin karşılaştıkları bir problemi tartışmak istemektedir.

Ek olarak, serbest eczacılar sahte ilaç dolaşımını engelleyerek ve ilacın geri çağırılmasını -zararlı ya da sağlık riski taşıyan ilaçların piyasadan kaldırılmasını- sağlayarak bir güvenlik ağı oluşturur ve ilaçların izlenebilirliğini garanti altına alır.

Bu noktada İngiltere'den bir örnek verilebilir: Reye sendromu riski dolayısıyla artık küçük çocuklara aspirin verilmemesi gerektiğine karar

7 World Health Organization, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*, 2003

8 Public Health: a practical guide for community pharmacists, jointly prepared by Pharmaceutical Services Negotiating Committee, National Pharmaceutical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and PharmacyHealthLink <http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/pubhlthguidcommph.pdf>

verildiğinde çocuklara yönelik aspirin ürünleri 24 saat içerisinde satıştan kaldırılmıştır. Ek olarak, gerekli uyarıları içeren ambalajlar hazır olana kadar yetişkinler için hazırlanan aspirinlerden almak isteyenler preparasyonun çocuklara verilmesi hususunda bilgilendirilmiştir. İki yıldan fazla bir süre sonra bile Royal Pharmaceutical Society kontrolörleri bugün hâlâ bazı büyük dükkanlarda çocuklara yönelik aspirinlerin satılmakta olduğunu belirtmektedir.

1.5 Serbest Eczacılık ve Çevresel Yenilenme

Serbest eczacılık yerel topluluklar açısından önemli bir fark yaratabilir ve bu katkı serbest eczacılığın kısmi olarak kamu sağlığı üzerindeki etkisi bağlamında göz ardı edilmemelidir.

Serbest eczacılar hizmet verdikleri toplulukların sağlığının desteklenmesi, korunması ve geliştirilmesinde her zaman önemli bir rol oynamıştır. Bunun nedeni bu toplulukların merkezinde yer almalarıdır. Mevcut bir araştırma küçük topluluklarda üç temel işin varlığının sürüp sürmemesinin iş toplulukları açısından önemli bir fark yarattığını ortaya koymuştur.⁹ Bu üç iş sağlık merkezi, eczane ve nakit kaynağı (genellikle postane tarafından sağlanmaktadır) olarak sıralanmıştır. Bu üçünün olduğu yerde iş topluluklarının kalıcı ve büyümekte olduğu; eğer herhangi birisi eksik ise bu toplulukların gerilediği, bununla birlikte yerel-

de yaşayan insanların genel sağlık durumlarında gerileme gözlemlendiği ve taze yiyecekler ile yerel hizmetlere erişimin azaldığı belirtilmiştir.

Herhangi bir genel cerrahın yer değiştirmesi ya da yerel eczanenin kapanması buradaki yerel alışverişe ulaşımın sonu olabilir. Bağımsız bir think-tank kuruluşu olan The New Economics Foundation tarafından yayımlanan *Ghost Town Britain: A Lethal Prescription*¹⁰ (Hayalet Kasaba İngiltere: Ölümcül Bir Reçete) adlı rapor hükümeti yerel hizmetlerin desteklenmesinde eczanelerin rolünü tanımaya çağırıyor. Bu rapordan önce aynı isimle yayımlanan diğer çalışma¹¹ ise köylerde ve kasaba pazarlarında yerel hizmetlerin nasıl hızlı bir biçimde yok olduğunu ortaya koyuyor.

The New Economics Foundation'ın argümanına göre perakende satış yapan dükkan sayısının kritik eşik altına düşmesiyle birlikte insanların tam anlamıyla alışveriş yapmaları imkansız hale geliyor, dolayısıyla başka bir yere gidiyorlar ve yerel ekonomi içinde dolaşıma giren para azalıyor. Bu iyi ayarlanmış bir mekanizma çünkü insanlar tek bir hizmet için başka bir yere gitmek zorunda kalınca diğerleri için de başka yerlere gitmeye başlıyor ve sonuç olarak yiyecek ve nakit sıkıntısı gibi yerel problemler baş gösteriyor. Bu durumun toplumsal ve ekonomik etkisi ciddi boyutlardır ve en çok yaşlı insanları, yalnız eşleri ve özel ulaşım

9 Department of Health (1999). Improving shopping access for people living in deprived neighbourhoods – a paper for discussion. Department of Health: London.

10 New Economics Foundation (2003). *Ghost Town Britain: A Lethal Prescription*. New Economics Foundation: London. Available at www.neweconomics.org

11 New Economics Foundation (2002). *Ghost Town Britain*. New Economics Foundation: London. Available at www.neweconomics.org

imkanlarına sahip olmayanları etkilemektedir. Eczanelerin ana cadde üzerinde olması hayati bir hizmettir ve özellikle özel arabası olmayan insanlar için tam anlamıyla bir cankurtaran işlevi görür. Örneğin cerrahlar başka yere gidince eczaneler de kapanırsa, mevcut yereldeki insanların sağlık hizmetlerinden yoksun kalma tehlikesi vardır. Bu durum insanların azalmasını hızlandıracaktır.

Genel cerrahi ve eczanelerin kaybedilmesi ana caddeler üzerinde hükümetlerin tahmin edebileceğinden daha büyük bir etki yaratabilir. Perakende satış yapan dükkan üzerindeki zincir etkisi çok ciddi olabilir. The Countryside Agency'nin tahminlerine göre her postanenin kapanması kırsal kesimdeki yerel dükkan sayısında yaklaşık % 15'lik bir düşüşe neden olmaktadır. Eğer herhangi bir genel cerrahinin ya da eczanenin kapanması aynı derecede etkili ise yerel dükkanlar üzerindeki etki ciddi biçimde tahrip edici olabilir. Eczaneler insanları yerel dükkanlarda alışveriş yapmaya teşvik etmelerinin (dolayısıyla insanların yerel dükkanlarda paralarını harcadıkları gelişken ve çeşitlenmiş bir ekonomi yaratılmasına katkıda bulunurlar) yanı sıra ayrıca istihdam olanakları da yaratmaktadır.

Toplumsal olarak dezavantajlı bölgeler kısmen böylesi bir gerilemeye karşı daha savunmasızdır ve bu durum kamu sağlığı açısından çeşitli sonuçlar yaratır. Topluluğun hastalık dereceleri zenginlik tarafından belirlenir ve zenginlik dereceleri de yerel topluluğun ekonomik kapasitesinden etkilenir.

İronik bir biçimde toplumsal olarak dezavantajlı bölgelerde yaşayan insanlar temel bakım hizmetlerini daha yüksek sosyo-ekonomik gruplara mensup olanlara kıyasla daha sık kullanmaktadır. Ulusal İstatistik Merkezi'nin verileri düşük gelirli ailelerin yüksek gelir grubuna mensup profesyonellere oranla genel cerrahiye iki katı daha fazla ziyaret ettiğini gösteriyor. Muhtemelen bu gelir grubuna mensup insanların eczanelere de en az iki katı daha fazla gittiği düşünülüyor. Dolayısıyla sağlığa erişim ve ekonomik nedenlerden dolayı toplumsal olarak dezavantajlı bölgelerde sağlık hizmetlerinin eve yakın olması özel bir önem kazanmakta.

2. Sağlık Sistemi için Hizmetler

Avrupa Birliği'nde toplulukların hızla yaşlandığı ve sağlık harcamalarının arttığı bir dönemde siyasetçiler ve sağlık ekonomistleri sağlık bütçelerini budamanın yollarını araştırıyor. Bu bölümde eczacının sağlık bakım sistemlerinde maliyet azaltıcı rolüne dikkat çekilecektir.

2.1 Eczacıların Sağlık Bakımı Müdahaleleri

Birçok Avrupa ülkesindeki serbest eczane ağı organizasyonu eczane hizmetlerinin sigortasını dahi kapsayacak şekilde tasarlanmıştır. Amaç kentsel ya da kırsal alan, nerede yaşarsa yaşasın bütün vatandaşların eczane hizmetlerine ulaşımını garanti altına almaktır. Bütün üye ülkeler yeni eczaneler kriterlere sahiptir (coğrafi ve nüfusa ilişkin kriterler dahil olmak üzere, bölgedeki sigorta şirketi ile hizmet kontratı edinme (Hollanda)

veya bir sosyal güvenlik kurumu ile kontrat yapma gerekliliği (İngiltere) vb). Bu kriterler bütün vatandaşların eczane hizmetleri ve ilaçlara uygun bir biçimde erişimini garanti altına aldığı için çok önemlidir. Bu kriterlerin oluşturulmasıyla birlikte ulusal sağlık politikaları uzak bölgelerde eczane açılabilmesi için finansal teşviklere başvurmak zorunda kalmamakta ve kamu kaynaklarına ait ciddi miktarda paradan tasarruf sağlanmaktadır.

Ek olarak, vatandaşlar bir serbest eczacıyı görmek için randevu almak zorunda kalmamakta ve serbest eczacılar bütün nüfusun kolaylıkla erişimine açık hale getirilmektedir. Eczacılar önemsiz hastalıkları tedavi edebilir ve tavsiyede bulunabilir, hastaların semptomlarını değerlendirebilir ve onları doktora yönlendirip yönlendirmemeye karar verebilirler. Aslında serbest eczacılar sağlık ihtiyaçlarının değerlendirilmesi açısından hastalar için geleneksel olarak ilk duraktır.

İngiltere'de yapılan araştırmalar eczanelerdeki konsültasyonların dörtte birinin ilaç satışından ziyade doktora danışmak yönünde tavsiye almakla sonuçlandığını göstermektedir.

2004 yılında İspanyol Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos diğer etmenlerin yanında serbest eczacı müdahalelerinin ekonomik etkisini ele alan bir çalışma hazırlattı. Bu çalışmaya göre İspanya'daki serbest eczaneler sağlık sistemine yılda yaklaşık 1.747 milyon euro tutarında tasarruf sağlamaktadır. Bu tasarruf miktarı

toplam sağlık bakım harcamalarının yaklaşık % 3.5'una eşittir.¹²

PricewaterhouseCoopers şirketinin tahminlerine göre İrlanda'da serbest eczacılar danışmanlık hizmeti sağlayarak pratisyen hekim, ilkyardım ve acil servis hizmetlerine olan talebi azaltarak devleti yılda 19.5 milyon euroluk masraftan kurtarmaktadır.

Öte yanda uluslararası veriler serbest eczacıların ilaç enformasyonu, sağlık desteği, hastalıkların önlenmesi ve hastalık yönetimi gibi alanlarla ilgilenmeleri sonucu maliyet tasarrufu sağlandığını göstermektedir. Sarfiyat ve yanlış kullanımın azaltılmasıyla birlikte ilaçların yetersiz kullanımını da azaltma hedefine yardımcı olmaktadır. Örneğin İngiltere'de reçete tekrarlama sistemlerine eczacının da katılması gereksiz ilaçları tanımlamak, eşdeğer olmayan reçetelemeyi dışarıda bırakmak ve artı olarak ilacın aşırı siparişi veya aşırı depolamadan kaçınmasını sağlamak yolu ile doğru ilaç kullanımını ve ilaç tasarrufunu artırmaktadır.

Gerçekte, yaşlı hastaların reçetelerinin eczacı tarafından tekrarlanması doğru tedavinin sağlanmasını ve maliyetlerin düşürülmesini garantilemektedir. Bu alanda yapılan araştırmalar, eczacılar tarafından yapılan konsültasyonun pratisyen hekimlerin iş yükünü artırmaksızın normal bakımdan daha fazla reçete değişikliği getirdiğini göstermektedir. Değişiklikler de hastaya müdahale

12 Assessment of Community Pharmacies Health Advice, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos, 2004.

le maliyetinden çok daha fazla olan ilaç harcamalarını azaltmaktadır. Bir yıl boyunca yapılan bir çalışmada eczacılar müdahale grubundaki hastaların yüzde 97'sini tekrar görürken, pratisyen hekimlerin ancak hastalarının yüzde 44'ünü tekrar gördüğü açığa çıkmıştır.¹³

2.2 Devlet Ödemelerindeki Roller

Serbest eczacılar reçeteli ilaçları ücretinin tamamını almaksızın karşılarlar. Reçetelenmiş ilacın tam bedelini alabilmek için reçete ile ilgili evrakları yetkili kurumlara göndermeleri ve geri ödemeyi beklemeleri gerekir. Geri ödeme süreleri ülkeden ülkeye değişmektedir. İspanya'da ortalama geri ödeme süresi bir ayken, İtalya'da bu süre birkaç ayı bulabilmektedir. Bu hizmetle birlikte serbest eczacılar devleti ve geri ödeme kurumlarını belirli sürelerle finanse etmekte ve birer finansal varlık olarak reçete karşılama ile devletin geri ödemesi arasında geçen sürenin dezavantajları ve risklerini karşılamaktadırlar.

2.3 Jenerik İkamesi

Jenerik ilaçlar, hastaların orijinal markalı ilaçlara yüzde 20 ila 80 arasında değişen oranlarda bir fiyata ulaşabilmesini sağlar. Bu yolla jenerik ilaçlar sağlık bakım sistemlerinin sürekliliğini destekler ve farmasötik harcamaların kontrol altında tutulmasına katkıda bulunur.

Eczacıların jenerik ikamesi verme yetkisinin sınırları Avrupa çapında ülkeden ülkeye değişmektedir. Jenerik ikamesine izin verilen ülkelerde hangi etken maddenin jenerik olarak verilebileceğine dair kesin kurallar bulunmaktadır. Eczacının jenerik ikame etmesine izin verilen ülkeler olduğu gibi, hekimin reçeteye doğrudan jenerik ikamesi istemediğini, reçetenin değiştirilemeyeceğini, aynen verilmesi gerektiğini işaretleyebildiği ülkeler de bulunmaktadır.

Eczacı tarafında jenerik ikamesi yapılması uygulaması ilaç fiyatlarını kontrol etmek için yaygın olarak yapılagelen bir uygulamadır. Nisan 2004 itibarıyla 15 Avrupa Birliği ülkesinden 10'unda jenerik ikamesinin belirli biçimleri bulunmaktadır. Ödeme kurumları veya hastalar için jenerik ikamesi oldukça çekici bir alternatiftir, zira çok büyük ölçülerde maliyet tasarrufu sağlamaktadır. ABD'deki Farmasötik Bakım Yönetimi Birliği'nin hesaplarına göre, jenerik ilaç kullanımındaki her yüzde 1'lik artış, toplam ilaç harcamalarında yüzde 0.5'lik bir düşüş anlamını taşımaktadır. Bazı ülkelerde jenerik ikamesi temel maliyet kontrol mekanizması olarak övülmektedir. Son olarak Finlandiya bu ülkeler arasına katılmıştır.¹⁴ Bu ülkede, Mart 2003 rakamlarına göre tüm reçetelerin yüzde 14'ünde uygulanan jenerik ikamesi 40 milyon euroluk bir tasarruf sağlamıştır. Bu 40 milyon euro Finlandiya'nın toplam ilaç harcamasının yüzde 5'ini temsil etmektedir.

13 Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ, Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly receiving repeat prescriptions in general practice, *BMJ* 2001;323:1340 (8 December)

14 Han de Gier, Generic substitution: An effective cost control policy?, *FIP Zoom Community Pharmacy*, July 2004.

2.5 Ulusal Sağlık Politikalarının Uygulanmasına Destek

Avrupa Birliği'ne üye devletler jenerik ikamesi yanında, sağlık harcamalarını azaltmak için eczanelere özgü başka birtakım uygulamalar da geliştirmektedir. Referans fiyat şemaları, paralel ticaret kotalarının belirlenmesi ve hastalardan katılım payı alınması bunlardan birkaçıdır. Eczacılar tüm bu ekonomik önlemlerin uygulanmasında devletle işbirliği içinde çalışırlar.

Serbest eczacılar ayrıca merkezi veya yerel otoriteler tarafından geliştirilen özel kampanyalarda da devletle işbirliği yaparlar.

Ek olarak eczacılar devletin tasarruf sağlamak için yürüttüğü yönetsel ya da işyeri ile ilgili uygulamalarda da devlete destek olurlar. Bunun bir örneği elektronik reçeteleme sistemine geçiştir.

Bir diğer örnek ise İrlanda'da ilaç kontrol şemalarının ve elektronik taleplerin karşılanmasıdır. Tüm eczacıların yaklaşık yüzde 75'i eczanelerden dile getirilen talepleri Topluluk İlaç Şeması'na elektronik olarak kaydetmektedir. Çalışma yaşamındaki bu temel değişiklik, devletin sistemi yönetmek için gerekli personel sayısını önemli ölçüde düşürmesini ve böylece çok büyük tasarruflar yapmasını sağlamaktadır. Uygun bilgisayar teknolojisinin yaratılması ve bunların eczanelere taşınması, bu tasarrufu gündeme getirmiştir. Üstelik sistem eczacılar tarafından satın alındığından, çalışma biçimindeki bu büyük değişiklik devlete

herhangi bir altyapı maliyeti de getirmemiştir. İrlanda Eczacılar Birliği çok asgari bir tahminle hükümetin personel tasarrufu ile sağladığı kazan- cın yıllık en az 1 milyon euro olduğunu tahmin etmektedir.

Daha da ötesi, pratikle uyum sağlamak ve yeni sağlık politikalarının uygulanmasını desteklemek için eczacılar gittikçe daha büyük oranlarda sürekli mesleki gelişime yatırım yapmaktadır. Pek çok ülkede bu yatırım devletin herhangi bir katkısı olmaksızın ve buna bütçeden herhangi bir pay ayrılmaksızın sadece eczane sistemi tarafından finanse edilmektedir.

2.5 Veri Toplama

Avrupa Birliği üyesi ülkelerin çoğunda eczacılar ilaç kullanımı ile ilgili verileri toplama işini de üstlenmiş durumdadır.

Demografik ve toplumsal değişimlerle paralel olarak, tüm Avrupa'da hükümetler sağlık giderlerinin artması ve buna karşılık vergilerin ve sosyal güvenlik primlerinin düşmesi sorunu ile karşı karşıyadır. Bunun sonucunda ilaç harcamalarına ayrılan bütçe her zaman maliyet azaltma önlemlerine konu olur. İlaç tüketimi hakkında doğru veriler, hükümetlerin hedeflenen farklı tasarruf önlemlerinin etkilerini analiz ve tahmin etmesine yardımcı olur.

Daha da ötesi, böyle bir veri toplama işlemi farmakovijilans çalışmalarında kullanılan "rutin verileri" tamamlayıcı bir işlev de görebilir.

Örneğin Portekiz'de Ulusal Eczacılar Birliği'ne bağlı olan Farmakoepidemiolojik ve Farmakoekonomik Araştırma Merkezi (CEFAR) 1994 yılından beri diğer verilerin yanında serbest eczane havuzundan aldığı bilgileri de değerlendirmektedir. Bu merkezin yaptığı çalışmalardan bir kısmı pazarlamadan ilaçların kullanımına, reçetelemekten ilaç dağıtımına kadar olan süreçleri de içerecek şekilde yapılan ilaç tüketimi / kullanımı (ilaç izleme) araştırmalarıdır. Merkezin araştırmalarında ilaç kullanımının (ilaçların yanlış kullanımının ortaya çıkardığı maliyetler de dahil olmak üzere) klinik, toplumsal ve ekonomik sonuçları irdelenmektedir. Böyle araştırmalar hiç kuşkusuz ilaçların akılcı kullanımını destekleyici stratejilerin tanımlanmasına da yardımcı olacaktır.

Pratik bir örnek vermek gerekirse; Portekiz Ulusal Eczacılar Birliği Farmakoepidemiolojik ve Farmakoekonomik Araştırma Merkezi (CEFAR) 2005 yılında referans fiyatlama ile ilgili olarak geri ödeme sistemi üzerine bir çalışma yapmış ve şu sonuçlara varmıştır:

- Referans fiyat sisteminin uygulanmaya başlaması ile birlikte Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) ve Azore ve Maderia Bölgeleri Özerk Yönetimleri Sağlık Hizmetleri (AR) ilaç harcamalarında ki düşüş nedeni ile yaklaşık 134 milyon Euro tasarruf sağlamışlardır. Diğer yandan alt sağlık sistemlerinin tasarrufu ise (özel ve kamu) 26 milyon Euro'dur.
- Bu siyasi önlemin alınması ile birlikte NHS sistemine dahil olan hastalar ve AR hastaları için

toplam tahmin edilen tasarruf miktarı 98 milyon Euro'dur.

Portekiz Ulusal Eczacılar Birliği Farmakoepidemiolojik ve Farmakoekonomik Araştırma Merkezi (CEFAR) tarafından yapılan bir diğer çalışma ilaç savurganlığı ile ilgilidir. İlaç savurganlığının toplam prevalansının yaklaşık yüzde 50 olduğu bulgulanmıştır. (yüzde 45'i kullanıma ve yüzde 30'u ilgili reçetelemeye bağlıdır).

3. Toplum için Ek Hizmetler

3.1. Sağlık ve Eğitim Kampanyaları

Tüm Avrupa'da serbest eczacılar pek çok halk sağlığı projesinde önemli roller oynamaktadır. Son otuz yıl boyunca eczacılar ve onların örgütleri halk sağlığı ihtiyaçlarına yanıt vermek için çok sayıda programı gönüllü olarak uygulamaya koymuşlardır.

Serbest eczanelerde yürütülen programlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Önleme programları: örneğin kilo kontrol programı gibi
- Özel hastalık programları; diyabet kampanyası gibi
- Nüfusun belirli bir kesimine hitap eden programlar

3.2 İlaç Suiistimali ve Yanlış Kullanımın Engellenmesi

Eczacılar ilaç arzını kontrol ederken bir yandan da ilaçların yasadışı kullanımını denetlemede

çok önemli bir rol oynarlar. İlaçların aşırı reçete-
lenmesi ya da yasal reçetelemeye karşın hastanın
suiistimali olasılığını eczacılar kontrol altında tu-
tabilir.

Psikotrop ilaçların sıklıkla uygunsuz olarak
kullanıldığına dair çok sayıda kanıt mevcuttur.¹⁵
Yaşlı insanlar psikotrop ilaçların etkilerine karşı
özellikle duyarlıdır ve kardiyak toksisite, istenme-

etkiler, anti depresanlara zamanında başlanma-
mış olması veya yan etkilerin meydana gelmesi
gibi başlıklar altında toplanabilir.¹⁷¹⁸ Bütün bu
olgular, hastaneye gereksiz bir ikinci başvuruyu
doğurabilir.

Kanıtlar göstermektedir ki, sağlık meslekleri
arasındaki profesyonel toplantılarda anti dep-
resan ilaçların reçetelenmesini tartışmak yüksek



yen sedasyon gibi advers etkiler görülme olasılığı
diğer hastalara göre daha yüksektir.¹⁶ İlaçla teda-
viye uyumsuzluğun diğer nedenleri, psiko-sosyal

antikolinerjik antidepresanların yaşlı hastalara ya-
zılma sıklığını azaltmaktadır (reçeteleme desteği

15 Mort JR, Aparasu RR: Prescribing of psychotropics in the elderly: Why is it so often inappropriate? *CNS Drugs* 2002, 16:99-109.

16 Drug use in the elderly. Prescribing practice review. Sydney, National Prescribing Service Ltd; 2004.

17 Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, Golks D, Naber D: Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *European Psychiatry* 2004, 19:415-422.

18 Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss EM, Fleischhacker WW: Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004.

almayan hekimlerle alanlar kıyaslandığında yaşlı kişilere bu ilaçların reçetelenmesi ikinci grupta yüzde 40 oranında azalmıştır).¹⁹

Uluslararası literatüre geçen son araştırmalar göstermektedir ki, akıl hastalıkları için kullanılan ilaçların reçetelenmesini optimize etmek konusunda serbest eczacılar hem hekimler hem de hastalar bakımından çok uygun bir konuma sahiptir. Bu araştırmalardan elde edilen verilere göre antidepresan tedavisi alan hastalara serbest eczacılar tarafından yapılan ilaç danışmanlığı ve tedavi izleme hizmeti, tedaviye olan uyumu artırmaktadır. Akıl hastalığına sahip olan yaşlı hastalarda reçetelenen ilaçlar için eczacı tavsiyesi alınması potansiyel olarak uygunsuz reçetelemeyi azaltabilir.

Diğer yandan pek çok eczacı ilaçların yasal olmayan kullanımından kaynaklı zararları önleme konusunda bilgi edinme programlarına katılmaktadır. Özellikle metdon ve enjektör kullanımı konusunda eczacılar hastaları dikkatle takip etmektedir.

Büyük bir kısmının tedavisi için gitmekte olduğu eczanelerde bağımlı kişilerin bulunması, eczaneye gelenlerin tamamı ama özellikle yaşlı kişiler ve küçük çocuk sahibi olan anneler için caydırıcı bir unsurdur. Ek olarak, bağımlı kişiler için meta-

don hazırlanması dışarıya da verilse ya da izlem altında da kullanılsa, zaman alıcı bir faaliyettir. Eczacı izlemi altında hastaya metadon verilmesi eczacının zamanının önemli bir kısmını alır ve aynı zamanda bir dozun hasta tarafından alınmasını gözlemekten çok daha öte bir deneyimdir. Her koşulda, serbest eczacılar bunu yapmaya kendilerini adanmışlardır.

1993 yılından beri Portekizli eczacılar tarafından yürütülen İğne değişim Programı her 10bin kullanıcı için 7000 kişinin HIV/AIDS'ten korunmasını sağlamıştır. Ekonomik terimlerle bu HIV/AIDS enfeksiyonuna sahip olan kişiler için ayrılması gereken fondan 400 milyon Euro'nun üzerinde bir tasarruf edilmesi anlamını taşır. Daha da ötesi, hipotetik olarak bu Program bir yıl geç başlasa idi, 1000 yeni HIV/AIDS vakası ile karşılaşmak olası hale gelecekti ve bunun da Portekiz ekonomisi için anlamı 270 milyon euro idi. Bir başka deyişle, şırınga değiştirmenin parasal değeri ile herkese bir şırınga dağıtmanın parasal değeri arasında 350 kat fark vardır.

3.3 Atık Toplanması

Kullanılmayan ya da miadı dolmuş olan ilaçların serbest eczaneler aracılığı ile toplanması ve yok edilmesi sistemi, organizasyon biçimleri farklı olsa da hemen tüm Avrupa Birliği üye ülkelerinde uygulanmaktadır. Bazı sistemler ülke düzeyinde iken bazıları ise yerel ya da mahalli düzeyde olabilmektedir.

19 Van Eijk MEC, Avorn J, Porsius AJ, de Boer A: Reducing prescribing of highly anticholinergic antidepressants for elderly people: Randomised trial of group versus individual academic detailing. *British Medical Journal* 2001;322:654-657.

Toplumda kullanılmayan ilaçların sayısını azaltmak ve bu durumla bağlantılı olan sorunları ortadan kaldırmak ihtiyacı konusunda bir mutabakat söz konusudur. İlaçların kontrolsüz bir biçimde yok edilmesinin çevreye verdiği zararların ve evde saklanan ilaçların kazai zehirlenmelere yol açabileceğinin fazlasıyla farkındayız. Aşırı doza bağlı olarak kendi kendine zarar verme de çok biline bir olgudur.²⁰ Aynı zamanda ilaç-ilaç etkileşimleri de önemli bir tehlike olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kanıtların ışığında, Avrupa Birliği üyesi ülkelerin pek çoğunda kullanılmayan ya da miadı dolmuş olan ilaçların eczaneler aracılığı ile biriktirilmesi ve yok edilmesi bir sistem olarak tercih edilmektedir. Tüm sistemler hastaların kullanılmayan ya da miadı dolmuş ilaçlarını eczanelere getirmesine ve ilaçların güvenli ve etkili bir biçimde yok edilmesine dayanmaktadır.

Ulusal İntihar Kayıt Yıllık Raporu (2002) beş sağlık kurulundan aldığı bilgiye dayanarak hazırladığı raporda, 2001 yılında İrlanda'da toplam 10000 ilaçla intihar girişimine rastlandığını göstermektedir. Ulusal İntihar Araştırmaları Vakfı'nın araştırmasına göre sadece eski Batı Bölgesi Sağlık Kurulu'nun kayıtlarına göre bu bölgedeki ilaçla intihar girişimi vakası 1200'dür. Bu rakamlara ek olarak, İrlanda'da küçük çocuklarda kazai zehirlenmeler nedeni ile en az 3000 kişi acil yardıma başvurmuş, 1000 kişi ise hastaneye yatırılmıştır.

Batı Bölgesi Sağlık Kurulu'nun Akıl Sağlığı, Bağımlılık ve Paylaşılan Sağlık Hizmetleri Atık Yönetimi birimlerinden oluşan Yürütme Komitesi Kullanılmayan İlaçların Uygun Biçimde Yok edilmesi Projesi'ni (DUMP) intiharları ve intihar girişimlerini azaltmak, çocuk zehirlenmelerini önlemek ve çevre kirliliğini engellemek için uygun bir proje ve potansiyel bir yol olarak görmektedir. DUMP Projesi Ekim ve Kasım 2002 arasında altı eczacının katılımıyla eski Batı Bölgesi'nde pilot olarak uygulanmış ve pilot uygulama sonucunda projenin yaygınlaştırılması gerektiğine karar verilmiştir. Proje çerçevesinde poster ve broşürler basılmış, kişilere istenmeyen her türlü ilaçlarını güvenli bir biçimde yok edilmesi için eczaneye getirmesi gerektiği bilgisi iletilmiştir. Bu pilot çalışma boyunca toplamda 108 kilo ilaç eczanelere getirilmiştir. Önemli bir bulgu olarak belirtmek gerekir ki, geri döndürülen ilaçların cinsi çok belirgin oranda intihar girişimlerinde kullanılan ilaçlardır.

DUMP projesi eski Batı Bölgesi'nde 157 eczacının katılımı ile istenmeyen ve kullanılmayan ilaçların geri toplanması konusunda çok başarılı olmuştur. Bu eczacılardan 31 tanesi örnekleme olarak incelenmiş ve toplam 1706 ilacın eczacılara getirildiği ve güvenli bir biçimde yok edildiği gözlenmiştir. Bu ilaçların maliyeti tahminen 31.350 Euro'dur. İrlanda örneği, diğer Avrupa Birliği ülkelerinde de yürütülen bu faaliyet için iyi bir örnektir.

20 The 4th Annual Report on the National Parasuicide Registry, launched by Minister O'Malley in December 2005.

Muscoril® , ağırlı kas spazmlarında¹, spor travmalarında² hızlı, etkin, güvenilir ve nonsedatif^{3,4,5} tedavi sağlar.



Sabah / Akşam

1 ampul



Sabah / Akşam

2 kapsül



Günde

2-3 defa



MuscoRil® KAPSÜL
AMPUL
MERHEM
Tiyokolsikosid

Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi. 2. Arienti G et al, Ort e Traum. Oggi. Vol.3 No.1,1983;57-63. 3. Aksoy C. et al, J Orthopaed. Traum, (2002) 3:103-108. 4. Tüzün F. Et al. Joint Bone Spine, Volume 70; Issue 5, September 2003, Pages 356-361. 5. Ketenci et al. Int J Clin Pract. 2005 Jul;59(7):764-70.

Formülü: Bir kapsül/ampulde: Tiyokolsikosid 4 mg. Bir tüpte (30 g): Tiyokolsikosid 0,075 g (Lavanta esansı, Nipagin M, Nipagin A ve Nipazol M içerir). **Farmakolojik Özellikleri:** Tiyokolsikosid, doğal bir glikozit olan kolşikosidin kükürtü yarı sentetik hale getirilmiş bir türevidir. Tiyokolsikosid farmakolojik olarak miyorelaksan (kas gevşetici) etkidir. Merkezi sinir sistemi kaynaklı kasılmaları anlamlı derecede azaltır veya ortadan kaldırır. Kürarizan ve nöromüsküler bloke edici etkisi yoktur. Merkezi sinir sistemi aracılığıyla etki yapar ve motor plak paralizisi yapmaz. Birçok çalışma tiyokolsikosidin GABA reseptörlerine agonist tipte selektif afinitesi ve glisinerjik agonist özellikleri olduğunu kanıtlamıştır. Bu da refleks romatizmal veya travmatik spazmlarda olduğu kadar merkezi kaynaklı spastik kasılmalarındaki etkisini de açıklar. Paralizisi oluşturmaz, solunuma ilgili problem görülmez ve kardiyovasküler sisteme etkisi yoktur. Miyorelaksan etki, i.m. uygulandıktan 30-40 dak. sonra, oral yoldan kullanıldığında 1-2 saat sonra başlar. Etki süresi 24 saattir. Tedavinin birkaç gün tekrarlanması sonunda kümülatif etki görülür. Tedavi kesildikten sonra da etki birkaç gün devam eder. **Endikasyonları:** Tiyokolsikosid aşağıda belirtilmiş olan durumlarda, ağırlı kas spazmlarının semptomatik tedavisi amacıyla kullanılır: -Tortikolis, dorsalji, lomberalji gibi dejeneratif vertebra hastalıkları ve vertebraanın statik patolojileri - Spastisitenin eşlik ettiği travmatolojik ve nörolojik kökenli bozukluklar - Rehabilitasyon sırasında. Tiyokolsikosid topikal uygulandığında kas gevşetici, antienflamatuar ve ağrı kesici özellikleri nedeniyle iskelet adalesinin romatizmal ve diğer ağırlı durumlarında etkilidir. Örneğin sırt ve sıyaltık ağrısı ve servikobrakial nevralji, inatçı tortikolis, spor ve diğer travmalarda, ameliyat sonrası görülen ağırlı sendromlar ve egzersiz tedavisi öncesinde kas kontraktürlerini gidermede. **Kontrendikasyonları:** Tiyokolsikoside aşırı duyarlılığı olanlarda, adale hipotonisinde, gevşek paralizide kontrendikedir. **Uyarılar/Önemler:** İshale neden olması halinde doz azaltılmalıdır. Topikal uygulama sırasında, özellikle uzun süreli kullanımda aşırı duyarlılık gelişebilir. Böyle bir durumda tedaviye son verilmelidir. Doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır. Gebelikte kullanımı: Hayvanlar üzerinde herhangi bir teratojen etki bildirilmemiştir. Laktasyonda kullanımı: Emziren kadınlarda ilacın hasta üzerindeki önemi dikkate alınarak, ya ilaç ya da emzirme kesilmelidir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** i.m. uygulama sonrasında nadir olarak tansiyon düşmesi, geçici bilinç bulanıklığı veya ekstrasiyon bildirilmiştir. Tiyokolsikoside karşı aşırı duyarlılığa bağlı olarak deri belirtileri ortaya çıkabilir. Oral yoldan alındığında nadiren sindirim sıkayetlerine (gastralji, ishal) yol açabilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Ancak benzer etkiye sahip diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. **Kullanım Şekli ve Dozu:** MuscoRil® Ampul: Günde 2 defa 1 ampul (4 mg) i.m. uygulanır. Şiddetli kas kramplarında tedaviye günde 2 defa intramüsküler uygulanan 1 ampul (4 mg) ile başlanır. Ampul formu ile önerilen tedavi süresi 3-5 gündür. Gerekirse tedavi 5-7 gün, oral olarak günde 2 defa 2 kapsül (8 mg) ile sürdürülür. Fizik tedavi seanslarında hazırlık için, kas gevşetici etkinin elde edilmesi için gereken süre i.m. enjeksiyondan sonra 30-40 dak. göz önünde bulundurulmalıdır. MuscoRil® Kapsül: Günde 2 defa 2 kapsül (8 mg) uygulanır. Tedavi süresi 5-7 gündür. Kapsüller tavsiye edilmediği takdirde günde 2-3 defa uygulanır. **Doz Aşımı:** Doz aşımı bildirilmemiştir. Böyle durumlarda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır. **Ruhsat tarih ve no:** MuscoRil® Ampul 13.05.1998-187/39, MuscoRil® Kapsül 13.05.1998-187/40, MuscoRil® Merhem; 25.02.1999-190/40 **Ticari şekli/ Fiyatı:** MuscoRil® Ampul; 2 ml'lik 6 ampullük ambalajlarda 9,42 YTL (KDV dahil, onay tarihi: Eylül 2006) MuscoRil® Kapsül; 4 mg'lık 20 kapsüllük blister ambalajlarda 13,20 YTL (KDV dahil, onay tarihi: Eylül 2006) MuscoRil® Merhem; % 0,25 30 g'lık alüminyum tüpte 11,96 YTL (KDV dahil, onay tarihi: Eylül 2006). **Yasal kategori: Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz.** Her üç form için ruhsat sahibi: Invernı Della Befra S.p.A Milano - İtalya İlanı ile Synthelabo İlaç A.Ş., Tekfen Plaza, Büyükdere Caddesi No: 209 Kat: 11-12-13 34394 4. Levent - İSTANBUL. Tel: 0212 339 10 00 **Basılı malzeme hazırlanış tarihi ve no'su: -Temel alınan prospektüslerin onay tarihi:** MuscoRil® Kapsül: 08.10.1999 MuscoRil® Ampul: 18.05.1998 MuscoRil® Merhem: 03.03.1999



sanofi aventis

Esas olan sağlıktır.