



ARAŞTIRMA MAKALESİ

Veteriner hekimliğinde farmakovijilans

Fatih Doğan*

Özet

Doğan F. Veteriner hekimliğinde farmakovijilans. *Eurasian J Vet Sci*, 2011, 27, 1, 19-25

Amaç: Türkiye'de mesleğini serbest klinisyen olarak icra eden Veteriner Hekimlere ulaşılarak meslek hayatları boyunca yaşadıkları ters ilaç reaksiyonları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma 22 farklı ilde çalışan 13 farklı üniversite mezunu 250 katılımcı klinisyen veteriner hekimle yüz yüze görüşülerek gerçekleştirildi. Araştırmada klinisyen veteriner hekimlere farmakovijilans hakkında verilen ön bilgiyi takiben bu konudaki tecrübelerini paylaşmaları istendi.

Bulgular: Hekimlerin %81'inin en az bir ters ilaç reaksiyonuna rastladığı belirlendi. İlaç grupları değerlendirildiğinde en çok ($p<0.05$) vitamin-mineral-aminoasit preparatlarının (%39) ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu, bu gruba antibakteriyel (%26) ve antiparaziterlerin (%26) takip ettiği tespit edildi. En sık gözlenen ters ilaç reaksiyonları ise anafilaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar olarak ifade edildi.

Öneri: Ters ilaç reaksiyonları raporlarının toplanabilmesi için spontane raporlama sistemine ve bu raporların toplanıp değerlendirileceği bir merkezin olması gerektiği belirlendi. Gelişen ters ilaç reaksiyonlarının ise veteriner hekimliği alanında faaliyet gösteren özel ve tüzel kişilere bildirilmesinin faydalı olacağı kanaatine varıldı.

Abstract

Dogan F. Pharmacovigilance in veterinary profession. *Eurasian J Vet Sci*, 2011, 27, 1, 19-25

Aim: The practising clinical veterinarians in Turkey were questioned about their opinions and experiences on adverse drug reactions.

Materials and Methods: The research was applied on 250 clinic veterinarian who graduated from 13 different universities working in 22 different cities. It was expected that veterinarians shared their experiences in research, after pharmacovigilance was mentioned.

Results: 81% of veterinarians had experienced at least one adverse drug reaction. When the drug groups were evaluated, most adverse drug reactions were determined ($p<0.05$) in vitamin-mineral-amino acid preparates (39%), and this group was followed by antibacterials (26%) and antiparasitics (26%). The most observed adverse drug reactions were anaphylaxis and the local reactions on the injected region.

Conclusion: It is confirmed that, a center where the adverse drug reaction reports could be evaluated and a spontaneous reporting system is needed. It is decided that it would be beneficial to report adverse drug reaction cases to the authorized veterinarians under circumstances of these cases.

ALKE Veteriner İlaçları, İstanbul, Türkiye

Geliş: 14.09.2010, Kabul: 13.10.2010

*f.dogan@alkenet.com

Anahtar kelimeler: Veteriner, farmakovijilans

Keywords: Veterinary, pharmacovigilance

► Giriş

Veteriner farmakovijilans, veteriner tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan ters ilaç reaksiyonlarının nedensel olarak ilaç alımı ile ilgili olup olmadığı, varsa bunun derecesini araştıran bir çalışma disiplini. Veteriner tıbbi ürünlerin pazarlama sonrası izlenmesi, tedavi edilen hayvanlarda olası ters ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve önlenmesi, aynı zamanda veteriner tıbbi ürünlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkilerini kapsar. Tedavi edilen hayvanlarda görülen ters ilaç reaksiyonları nedeninin çok iyi bir şekilde araştırılması gerekir. Eğer nedeninin ilaç olduğu kanıtlanmış ise "Ters İlaç Reaksiyonları" olarak tanımlanır. Veteriner farmakovijilansın kapsadığı alan oldukça geniştir. Öncelikle klinik güvenilirlikle ilgilidir. Ürünün normal şartlarda tedavi edilen hayvanlar veya insanlardaki ters reaksiyonları da içine alır, çünkü uygulayan kişi tedavi edilen hayvanlarla yakın temas halindedir (Anonim 1996, Das ve ark 2006). Ters ilaç reaksiyonları dört farklı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Etki, ilaçların farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin bir sonucu olabilir veya alerjik etkilerinden kaynaklanabilir. Antibiyotiklerin bazı hayvan türlerine özel antimikrobiyal etkilerinden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları gelişebilir. Enjeksiyon bölgesindeki lokal reaksiyonlar oluşabilir (Evans 2000, Keck ve Ibrahim 2001, Kayaalp 2002).

Avrupa Birliği ülkelerinde veteriner farmakovijilans sistemi yasalarla uygulanmaktadır. Bununla beraber ülkeden ülkeye bazı yapısal farklılıklar bulunabilmektedir. İngiltere'de veteriner farmakovijilans çalışmaları 1986 yılında başlamıştır (Gray 1997, Woodward 2005a). Veteriner farmakovijilans çalışmalarını Almanya'da BgVV (Bundesinstitut für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) ve Paul-Ehrlich Enstitüsü (Ibrahim 1997, Woodward 2005a) ve İsveç'te Uppsala Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bölümü (Tjalve 1997a, Woodward 2005a) yürütmektedir. Fransa'da Fransa Gıda Güvenliği Ajansı (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) bünyesinde kurulan Fransız Veteriner Hekimliği Ajansı (Agence Française de Médecine Veterinaire) tarafından yürütülmektedir (Raguet ve ark 1995).

Türkiye'de veteriner farmakovijilans konusunda Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı tarafından yayımlanan 23 Ekim 2002 tarih ve 24915 sayılı "Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Ruhsat Yönetmeliği"nde konu ile ilgili yükümlülük ruhsat sahibinin sorumluluğuna verilmiştir. Bu maddeye göre ruhsat sahipleri, veteriner ilaç ve müstahzarlarının kullanıma arz edildikten sonra önceden bilinen ve beklenmeyen, özellikle olumsuz farmakotoksikolojik etkileri yönünden izlemek, bulguları ve şikâyetleri kaydetmek, raporları ve bulguları değerlendirerek sonuçları Bakanlığa ve şikâyet sahibine bildirmek zorundadır (Resmi gazete 2002).

Türkiye'de beşeri hekimlik için ters ilaç reaksiyonlarının bildirileceği bir kurum (TÜFAM) bulunurken, veteriner hekimlik için bir merkez henüz bulunmamaktadır. Mevcut araştırmanın amacı Türkiye'de mesleğini serbest klinisyen olarak icra eden veteriner hekimlere ulaşılarak meslek hayatları boyunca yaşadıkları ters ilaç reaksiyonlarını belirlemektir.

► Gereç ve Yöntem

Yapılan çalışmada 22 farklı ilde çalışan 250 adet klinisyen serbest veteriner hekime ulaşıldı. Hekimlere yapılan çalışmanın amacı anlatıldı ve özellikle farmakovijilans terimi açıklanarak bu anlamda yaşamış oldukları tecrübelerini bildirmeleri istendi. Bulgular kikkare testi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri önemli kabul edildi.

► Bulgular

Yapılan veteriner farmakovijilans taramasına katılan klinisyen veteriner hekimlerin demografik yapıları Tablo 1-3 ve ilaç gruplarına ait ters ilaç reaksiyonları ise Tablo 4-11'de belirtildi. Ters ilaç reaksiyonları genellikle sığırlarda ve ilaçların enjektabl formlarında gözlemlendi. Farklı hayvanlar ve ilaç uygulamaları ile ilgili bilgiler tablolarda sunuldu. Formu dolduran meslektaşlarımız hayvanlara ait cinsiyet, ırk ve yaş bilgilerini net olarak hatırlayamadıklarını bildirdi. İlacın uygulama dozlarını ise önerilen dozlar olarak ifade ettikleri görüldü. Bu nedenle mevcut çalışmada hayvanların yaş, cinsiyet ve ırkları hakkında bilgiler verilemedi. En fazla ters ilaç reaksiyonuna vitamin-mineral-aminoasit preparatlarının neden olduğu ($p<0.05$) belirlendi.

Tablo 1. Hekimlerin çalışma süreleri (n:250).

Çalışma süresi	Sayı (n) ve yüzde (%)
1-5 yıl	n:47, %19
6-10 yıl	n:75, %30
11-15 yıl	n:60, %24
>15 yıl	n:68, %27

Tablo 2. Hekimlerin mezun oldukları üniversiteler.

Mezun olunan üniversite	Sayı (n) ve yüzde (%)
Selçuk Üniversitesi	n:68, %27
Ankara Üniversitesi	n:52, %21
Fırat Üniversitesi	n:37, %15
İstanbul Üniversitesi	n:29, %11
Uludağ Üniversitesi	n:23, %9
Yüzüncü Yıl Üniversitesi	n:16, %6
Kafkas Üniversitesi	n:10, %4
Afyon Kocatepe Üniversitesi	n:4, %2
Akdeniz Üniversitesi	n:4, %2
Diğerleri	n:7, %3

► Tartışma

Yapılan saha taraması, klinisyen veteriner hekimlerin farmakovijilans hakkında yeterli bilgilerinin olmadığını gösterdi. Mevcut araştırmada veteriner hekimlerin %19'u daha önce ters ilaç reaksiyonlarına rastladıklarını yönünde bildirimde bulunurken, %81'i ise en az bir ters ilaç reaksiyonuna rastladıklarını beyan etti (Tablo 4). Amerika Birleşik Devletleri'nde veteriner alanda FDA'na 2003 yılında 24.000 adet ters ilaç reaksiyonu rapor edilmiştir (Hampshire ve ark 2004). Veteriner sahada hayvanların geneli değerlendirildiğinde ters ilaç reaksiyonlarının görülme oranı sığırlarda %6-19 (Gehring 2001, Gray ve Knivett 2002, Naidoo ve Gehring 2002, Naidoo 2003, Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005, Linnett 2006, Naidoo ve Sykes 2006), koyunlarda %3-5, köpeklerde %38-62 ve kedilerde %14-37 (Gray ve Knivett 2002, Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005, Naidoo ve Sykes 2005, Naidoo ve Sykes 2006) olarak belirlenmiştir. Özellikle gelişmiş ülkelerde oldukça fazla olan kedi ve köpek sahipliği ve bu hayvanlarda kullanılan ilaç çeşitliliği fazla olduğundan bu iki hayvan türünde daha fazla ters ilaç reaksiyonu rapor edilmesi beklenen sonuçtur.

Tablo 3. Mesleğin icra edildiği iller.

İller	Sayı (n) ve yüzde (%)
Konya	n:72, %29
Balıkesir	n:28, %11
İzmir	n:24, %9
Mersin	n:24, %9
Adana	n:20, %8
Manisa	n:14, %6
Afyon	n:11, %4
Çanakkale	n:10, %4
Malatya	n:9, %4
Aksaray	n:8, %3
Kütahya	n:7, %3
Elazığ	n:4, %2
Osmaniye	n:4, %2
Kayseri	n:4, %2
Bursa	n:3, %1
Diğerleri	n:8, %3

Vitamin-mineral-aminoasit preparatlarının, ters ilaç reaksiyonuna en sık (%39, Tablo 11) neden olan ilaç grubu olduğu belirlendi. Diğer araştırmacılar sığırlara uygulanan ilaç grupları içinde vitamin ve minerallerin yaklaşık %5-28 oranında ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğunu bildirmiştir (Gray 1994, Gray ve Knivett 2002, Dyer ve ark 2004).

Tablo 4. Ters ilaç reaksiyonlarının rastlanırlığıyla ilgili değerlendirme.

Rastlanırlık	Genel değerlendirme
Evet	n:203, %81
Hayır	n:47, %19

Türkiye'de özellikle son yıllarda vitamin-mineral-aminoasit preparatlarından kaynaklanan anafilaktik reaksiyonlar sıklıkla bildirilmektedir. Bu grup ilaçların sık kullanılması, bunlardan kaynaklanan ters ilaç reaksiyonlarının da fazlaca gözlenmesine neden ola-

Tablo 5. Vitamin-mineral-aminoasit içeren ürünler ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Vitamin E + selenyum	Anafilaksi (n:27)
Vitamin A, D + E	Anafilaksi (n:25) Topallık (n:1)
Vitamin A ve E	Anafilaksi (n:2)
Vitamin B ₁₂	Anafilaksi (n:24)
Demir ve vitamin B ₁₂	Anafilaksi (n:10)
B vitamin kompleksi	Anafilaksi (n:1)
İz mineral kombinasyonları	İştahsızlık (n:2)
Kalsiyum preparatları	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Amino asit kombinasyonları	Anafilaksi (n:1)

bilir. Araştırmanın bulgularına benzer şekilde diğer ülkelerde de sığırlara vitamin uygulaması sonrasında ters ilaç reaksiyonlarının olduğu bildirilmiştir (Gray 1994, Maddison 1996, Gray ve Knivett 2002, Naidoo ve Sykes 2006). Yağlı adjuvantlı aşılarda ve lipid karakterli ilaç uygulamalarından sonra hayvanlarda klasik anafilaksi belirtilerini gösteren aşırı duyarlılık ve lokal reaksiyonların oluşabileceği ifade edilmiştir (Toman ve ark 1992, Gray 1994, Tjalve 1997b). Yağda eriyen vitaminler özellikle kondisyon artırmak, gebelik problemlerini düzeltmek ve beyaz kas hastalığını tedavi etmek amacı ile kullanılmaktadır. B grubu vitaminler ve mineraller ise felçler, sindirim sistemi problemleri, anemi tedavisi ve iştah artırmak için tercih edilmektedir (Kaya 2002a). İlaç suiistimaline varacak şekilde çok genel amaçlı olarak kullanılan bu ürünlerde, anafilaktik reaksiyonlar çok fazla gözlenmektedir.

Büyük hayvan kliniğinde kullanılan ilaçların yaklaşık %95'ini kemoterapotikler oluşturmaktadır. Antibakteriyellerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları (%26, Tablo 11) antiparaziterlerle birlikte ikinci sırayı almaktadır. Sığırlarda ilaç grupları içinde antibiyotiklerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının, yaklaşık %13-44 olduğu bildirilmiştir (Gray 1994, Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005). Antibakteriyeller arasında ise en fazla penisilin grubuna ait anafilaksi bildirilmiştir (Tablo 6). Bu sonuç özellikle penisilinlerde beklenen sonuçtur. Bir vakada ise lokal deri reaksiyonu (kıl dökülmesi) bildirilmiştir. Sığırlarda penisilin uygulaması sonrası ataksi, anafilaksi ve ölümlerin gelişebileceği rapor edilmiştir (Maddison 1996, Tjalve 1997b, Anonim 2008a). Oksitetrasiklin kullanımına bağlı anafilaksi ve lokal reaksiyonlar (apse, şişkinlik) bildirilmiştir (Tablo 6). Özellikle oksitetrasiklinin uzun etkili (LA) formunda lokal reaksiyonlar oldukça fazla gözlenebilmektedir (Giguere 2006a). Lokal reaksiyonlar, enjeksiyonun derin kas içi ve küçük hacimlere bölünerek uygulanması ile engellenebilir. Hayvanlarda tetrasiklinlerin aşırı duyarlılık, kollaps ve ölümlere neden olabileceği bildirilmiştir (Woodward 2005b, Giguere 2006a, Anonim 2008a). Sığırlarda oksitetrasiklin uygulaması sonrasında lokal reaksiyonların geliştiği rapor edilmiştir (Tjalve 1997b). Florokinolonlar veteriner hekimlik alanında

Tablo 6. Antibakteriyel ilaçlar ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Penisilin grubu	Anafilaksi (n:31) Kıl dökülmesi (n:1)
Amoksisilin + kolistin	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Tilmikosin	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:2) Ölüm (n:1, kuzu)
Tulatromisin	Anafilaksi (n:2)
Tilozin	Terleme ve sancı (n:2)
Oksitetrasiklin	Anafilaksi (n:6) Apse (n:3) Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:3)
Enrofloksasin	Anafilaksi (n:4) Abort (n:1) Salivasyon (n:2) Kıl dökülmesi (n:2)
Gentamisin	Kulak kaşıntısı (n:1, damla, köpek) Konstipasyon (n:1)

yaygın olarak kullanılan antibakteriyellerdendir (Woodward 2005c, Altan ve ark 2010). Veteriner hekimler enrofloksasinin anafilaksi, salivasyon, abort ve lokal olarak kıl dökülmesine neden olduğunu bildirmişlerdir (Tablo 6). Enrofloksasinin aktif metaboliti olan siprofloksasinin insanlarda (AHFS 2001) ve enrofloksasinin sığırlarda (Tjalve 1997b) ölümcül anafilaksi ve kollapsa neden olabileceği belirtilmiştir. Siprofloksasin ve enrofloksasinin, gebe laboratuvar hayvanlarında reproduktif sistem üzerine etkinliği ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur (Anonim 2008b, Anonim 2008c). Gerçekten antibiyotiklere atıf edilen abort olgularının ilaçtan veya enfeksiyöz hastalıktan kaynaklandığını ayırt etmek oldukça zordur. Makrolidler incelendiğinde tulatromisinin neden olduğu anafilaksi, tilozinin neden olduğu terleme ile sancı ve tilmikosinin neden olduğu ölüm (kuzu) ile lokal reaksiyon bildirilmiştir (Tablo 6). Tilmikosin makrolidler içinde kardiyotoksik yan etkisi en belirgin olanıdır. Kardiyotoksik yan etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılacak kadarıyla birlikte kalsiyumla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Giguere 2006b). Bu antibiyotikte hedef tür sığır ve koyunlardır. Bu hayvanlardan çok zayıf olanlar, yaşlılar ve kuzu ile buzağılarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (Giguere 2006b, Traş ve ark 2007). Makrolidlerin lokal uygulaması sonrasında uygulama yerinde lokal reaksiyonlar ve sindirim sistemi ile ilgili istenmeyen reaksiyonlara (kusma, diyare, sancı) neden olabileceği ifade edilmektedir (Giguere 2006b). Tilozinden kaynaklanan sancı bu etkileri ile ilişkili olabilir. Gentamisin kulak kaşıntısı (damla) ve konstipasyona (enjeksiyon) neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 6). Aminoglikozidlerin ototoksik (işitme kaybı, kulak çınlaması vs) ve nörotoksik (uyarı geçişini engellemesi) yan etkilerinin olduğu bilinmektedir (Woodward 2005b, Traş ve ark 2007). Gelişen kulak kaşıntısı antibiyotikle ilişkili olabileceği gibi enfeksiyondan da kaynaklanabilir. Aminoglikozidlerin nöromuskuler kavşaklarda asetil kolinin etkinliğini engelleyerek uyarı geçişini engelleyebileceği bilinmektedir (Dowling 2006). Aminoglikozidlerin konstipasyona neden olduğu ile ilgili bir kaynağa ulaşılamamıştır.

Antibakteriyeller değerlendirildiğinde penisilin grubunda olduğu gibi tetrasiklin, florokinolon ve makrolid antibiyotiklerin de ciddi oranda anafilaksiye neden olabileceği gözlenmiştir.

Yapılan farmakovijilans taraması sonucunda antiparaziter ilaçların %26 (Tablo 11) oranında ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğu belirlenmiştir. Sığırlarda ilaç grupları içinde antiparaziterlerden kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının yaklaşık %15-26 olduğu ifade edilmektedir (Gray 1994, Gray ve Knivett 2002, Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005). Benzimidazol türevi antelmintiklerden albendazolün aşırı salivasyon ile ölüme, rikobendazolün ise enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 7). Benzimidazol veteriner sahada en fazla kullanılan antelmintiklerdir (Woodward 2005c). Albendazolün aşırı duyarlılık reaksiyonları yanında diyare, ateş, kaşıntı, kıl dökülmesi ve sinirsel bozukluklara neden olabileceği de belirtilmiştir (Gross 2003). Avermektinler grubunda olan ivermektin, ivermektin + klorsulon ve doramektin anafilaksi ve felce neden olduğu belirlenmiştir (Tablo 7). İvermektin uygulaması sonrasında sığırlarda abort (Tjalve ve 1997b), buzağılarda ölümler ve anormal davranışlara neden olduğu rapor edilmiştir (Anonim 2008a). Avermektinlerin Collie ırkı köpeklerde ve Murray Grey ırkı sığırlarda merkezi sinir sistemi baskısına neden olarak felç ve ölüme neden olduğu bilinmektedir. Bu iki tür hayvanın kan-beyin bariyerlerinde bir taşıyıcı protein olan p-glikoprotein aktif olmadığı ve avermektinlerin bariyeri aşarak beyni etkilediği belirlenmiştir (Woodward 2005c). Mevcut araştırmada ivermektin + klorsulon kombinasyonu uygulaması sonrasında aynı ahırda bulunan 40 adet besi sığırlarında felç bildirilmiştir (Tablo 7). Aynı flakonda bulunan ilacın başka sığırlara uygulamasında ise felç oluşmadığı ifade edilmiştir (Köklü 2008). Bu durumda oluşan felcin ilaç-gıda etkileşiminden kaynaklanabileceği düşünülmelidir. Veteriner hekimler levamizol kullanımına bağlı olarak aşırı salivasyon ve diyare geliştiğini bildirmişlerdir (Tablo 7). Levamizol uygulaması sonrasında buzağılarda diyare ile ölüm (Anonim 2008a), koyunlarda ataksi, aşırı duyarlılık ve ölüm (Gray

Tablo 7. Antiparaziter ilaçlar ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Albendazol	Salivasyon (n:4) Ölüm (n:1, oral)
Rikobendazol	Enjeksiyon bölgesinde şişkinlik (n:1)
Levamizol	Salivasyon (n:4) Diyare (n:1)
İvermektin + klorsulon	Anafilaksi (n:4) Felç (n:40)
İvermektin	Anafilaksi (n:1)
Doramektin	Felç (n:2)
Sipermetrin	Abort (n:2, dökme) Deri reaksiyonu (n:2, dökme)
İmidokarb	Abort (n:1) Anafilaksi (n:1)

Tablo 8. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ile ilgili değerlendirme.

İlaçlar	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Fluniksin meglumin	Anafilaksi (n:6) Yatıp kalkamama (n:2) Abort (n:1)
Diklofenak sodyum	Deri reaksiyonu (n:1)
Metamizol	Ölüm (n:1)

1994) gözlemlendiği rapor edilmiştir. Levamisol uygulaması sonrasında salivasyon, gözyaşı akıntısı ve kas titremeleri oluşabileceği belirtilmiştir (Kaya 2002b). Bu istenmeyen etkiler, ilacın kolinerjik etkilerinden de kaynaklanabilir. Sentetik piretroid olan sipermetrin, veteriner sahada dökme çözelti şeklinde satışa sunulan ektoparaziter bir ilaçtır. Sipermetrin kullanımına bağlı olarak abort ve lokal deri reaksiyonunun geliştiği bildirilmiştir (Tablo 7). Pretroidlerin sığırlarda dökme şeklinde uygulama sonrasında lokal deri reaksiyonları ve aşırı duyarlılığa neden olduğu rapor edilmiştir (Gehring 2001, Anomin 2008a). Babesioz ve anaplazmoz tedavisinde kullanılan imidokarbın abort ve anafilaksiye neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 7). Bu vakada gelişen abortun gerçekte ilaç veya enfeksiyondan kaynaklandığını ayırt etmek oldukça zordur. İmidokarbın bir köpekte solunum güçlüğü, taşikardi ve diyareye neden olduğu rapor edilmiştir (Abdullah ve ark 1984).

Tablo 9. Diğer ilaçlar ile ilgili değerlendirme.

Diğer ürünler	Rastlanılan ters ilaç reaksiyonu
Dinoprost	Anafilaksi (n:1)
Pilokarpin	Salivasyon (n:1, damla, köpek)

Rapor edilen ters ilaç reaksiyonları incelendiğinde dördüncü sırayı ise nonsteroid antienflamatuar ilaçlar almaktadır (%5, Tablo 11). 2003-2004 yıllarında yapılan değerlendirmelerde, sığırlarda ilaç grupları içinde nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan kaynaklanan ters ilaç reaksiyonları oranının yaklaşık %5-9 olduğu bildirilmiştir (Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005). Fluniksin megluminin en fazla kullanılan nonsteroid antienflamatuar olduğu söylenebilir. Bu molekülün kullanımına bağlı olarak sığırlarda anafilaksi, yatıp kalkamama ve abort, bir diğer nonsteroid antienflamatuar olan metamizol kullanımına bağlı ölüm olduğu bildirilmiştir (Tablo 8). Sığırlarda analjezik kullanımına bağlı olarak kollaps gelişebileceği belirtilmiştir (Woodward 2005a). Fluniksinin damar içi uygulaması sonrasında sığırlarda kollaps, ataksi, hızlı solunum ve ölüm olduğu rapor edilmiştir (Maddison 1992, Maddison 1996). Özellikle dehidre, zayıf ve anemik hayvanlara damar içi nonsteroid antienflamatuar uygulamasında dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (Maddison 1992). Fluniksin kullanımına bağlı yatıp kalkamamanın ise ilaçla bağlantısı kurulamamıştır. Metamizol genellikle güvenli kabul edi-

len bir nonsteroid antienflamatuar ilaçtır ve insan ile hayvanlarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak merkezi sinir sisteminde baskıya neden olabileceği bildirilmiştir (Ergün ve ark 2003). 56 yaşında bir erkeğin baklofen ile birlikte aldığı metamizol kullanımını sonrasında öldüğü, yapılan kan analizlerinde kanda baklofen ile metamizol bulunduğu ve ölüm sebebinin asfeksi olduğu belirlenmiştir (De Giovanni ve d'Aloja 2001). Bununla birlikte astım hastası 22 yaşında bir bayanın metamizol kullanımını sonrasında oluşan anafilaktik şoktan öldüğü bildirilmiştir (Jaszczuk ve ark 1999). Metamizolun insanlarda ciddi hipotansif krize neden olduğu bilinmektedir (Hoigne ve ark 1986). Bu sonuçlar güvenli kabul edilen ilaçların da her zaman takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tablo 10. Aşılar ile ilgili değerlendirme.

Aşılar	Rastlanılan ters aşı reaksiyonu
Şap aşısı	Anafilaksi (n:3) Sütte azalma (n:2)
Mastitis aşısı	Anafilaksi (n:2)

Östrus senkronizasyonunda kullanılan dinoprostun (prostaglandin F2 α), sığırdan anafilaksiye ve kolinerjik ilaç olan pilokarpinin köpekte salivasyona neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 9). Sığırlarda 2004 yılında ilaç grupları içinde prostaglandin uygulamasının yaklaşık %9 oranında ters ilaç reaksiyonuna neden olduğu (Dyer ve ark 2005) ve dinoprost uygulama sonrasında, lokal reaksiyonlardan ölüme kadar değişebilen ters ilaç reaksiyonlarının olabileceği belirtilmiştir (Gray ve ark 1989, Gray 1994, Tjalve 1997b). Ayrıca dinoprost uygulaması sonrasında kas tonusunda artış, diyare, karın ağrısı ve solunum güçlükleri oluşabileceği tespit edilmiştir (Papich 2002). Göze damla tarzında uygulanan pilokarpin ile oluşan salivasyon arasında ilişki kurulamamıştır. Pilokarpinin istenmeyen etkilerinin daha çok gözle (kızarıklık, kaşıntı vs) ilgili olduğu belirtilmiştir (AHFS 2001).

Yapılan tarama sonucunda aşı kaynaklı ters reaksiyonlar da (anafilaksi ve sütte azalma) ortaya konmuştur (Tablo 10). Aşı uygulamalarına bağlı oluşan ters reaksiyonlar "vaksinovijilans" olarak adlandırılmaktadır (Chen 2004). Aşı uygulaması sonucu hayvanlarda anafilaksi de dahil olmak üzere ters aşı reaksiyon-

Tablo 11. Ürün grupları ile ilgili genel değerlendirme.

Ürün grupları	Sayı (n) ve yüzde
Vitamin-mineral-aminoasit preparatları	n:94, %39 ^a
Antiparaziterler	n:64, %26 ^b
Antibakteriyeller	n:63, %26 ^b
Antienflamatuarlar	n:11, %5 ^c
Diğer ilaçlar	n:2, %1 ^c
Aşılar	n:7, %3 ^c

^{a, b, c}: Aynı sütündeki farklı harfler istatistiki açıdan önem arz eder (ki-kare test, p<0.05)

ları (enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon, depresyon, ateş, ölüm) gelişebileceği bildirilmiştir (Maddison 1992, Gehring 2001, Naidoo ve Sykes 2005, Naidoo ve Sykes 2006, Woodward 2005a). İsviçre’de 2006 yılında rapor edilen ters aşı reaksiyonlarının sığırlarda görülme sıklığı %10 olarak ifade edilmiştir (Müntener ve ark 2007). Sığırlarda ilaç ve aşı kaynaklı ters reaksiyonları birlikte değerlendirildiğinde, aşılardan oranı %3-13 olarak belirlenmiştir (Gray ve Knivett 2002, Dyer ve ark 2004, Dyer ve ark 2005). Sığırlarda uygulanan farklı aşılarla ilgili olarak enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar, uyuşukluk, iştahsızlık, anafilaksi ve ölümlerin geliştiği rapor edilmiştir (Gray ve ark 1989, Tjalve 1997b, Gehring 2001, Anonim 2008a). Canlı aşı uygulamasına bağlı oluşan anafilaktik reaksiyonların özellikle soğuk zincir kurallarına uyulmaması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Bu hataya bağlı olarak canlı bakterilerin öldüğü ve bu bakterilerden salınan lipid A’nın anafilaktik reaksiyonlara neden olabileceği ifade edilmektedir (Gehring 2001).

Araştırma bir bütün olarak değerlendirildiğinde, en fazla ters ilaç reaksiyonuna vitamin-mineral-aminoasit içeren preparatların neden olduğu belirlenmiştir. Anafilaksi ve enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ise en fazla bildirilen ters ilaç reaksiyonlarıdır. Frana ve ark (2006) aşırı duyarlılık reaksiyonları ve lokal reaksiyonların en fazla rapor edilen ters ilaç reaksiyonları olduğunu bildirmektedir. Alerjik reaksiyonlar, ters ilaç reaksiyonlarının etki mekanizmalarında ifade edilen ve ilaçla bağlantılı beklenen etkilerdir (Evans 2000, Keck ve Ibrahim 2001). Ters ilaç reaksiyonu olarak anafilaksi dışında bildirilen enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kıl dökülmesi, şişkinlik, topallık, kıl dökülmesi) ise hemen hemen tüm enjektabl ürünler için beklenen reaksiyonlardır. Özellikle yağlı taşıtlı (vitamin preparatları) veya uzun etkili depo formda ilaçlar (oksitetrasiklin, tilmikosin) sıklıkla lokal reaksiyonlara neden olmaktadır. Üretici firmalar enjektabl ilaçların hemen tamamının prospektüslerinde bu tür lokal reaksiyonlara neden olabileceğini bildirmektedir. Enjeksiyon sonrası oluşan topallıkların muhtemel sebepleri arasında ise oluşabilen aseptik apse, doku travması, büyük hacimli enjeksiyon ve sinire yakın enjeksiyon sayılabilir.

► Öneriler

Veteriner hekimlerin farmakovijilans konusunda daha fazla bilgilendirilmesi ve fakültelerdeki farmakoloji eğitimleri sırasında farmakovijilans konusunun daha ayrıntılı işlenmesi gerektiği gözlenmiştir. Türkiye’de kanunla ruhsat sahibine verilmiş olan veteriner ters ilaç reaksiyonlarının takibinin rasyonel bir şekilde izlenmesi ve kontrolünün, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi tarafsız bir kurum veya devlet birimi tarafından yürütülmesinin daha faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

► Kaynaklar

- Abdullah AS, Sheikh-Omar AR, Baggot JD, Zamri M, 1984. Adverse effects of imidocarb dipropionate (Imizol) in a dog (abstract). *Vet Res Commun*, 8, 55-59.
- AHFS Drug Information 2001. American Society of Health-System Pharmacists, MD, USA.
- Altan F, Elmas M, Er A, Uney K, Cetin G, Tras B, Yazar E, 2010. Effects of drugs on kinetic values of cytokines, adenosine deaminase and 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2 α in endotoxemia: A different approach. *Eurasian J Vet Sci*, 26, 15-19
- Anonim, 1996. Note for Guidance: Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medical Product, Veterinary Medicine Evaluation Unit., EMEA/CVMP/183/96-FINAL.
- Anonim, 2008a. <http://www.apvma.gov.au/qa/aer95.shtml>. Erişim tarihi: 18.12.2008.
- Anonim, 2008b. <http://www.safefetus.com/>. Erişim tarihi: 31.12.2008.
- Anonim, 2008c. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/enro01en.pdf>. Erişim tarihi: 31.12.2008.
- Chen RT, 2004. Evaluation of vaccine safety after the events of 11 September 2001: role of cohort and case-control studies. *Vaccine*, 22, 2047-2053.
- Das BP, Rauniar GP, Bhattacharya SK, 2006. Medical errors challenges for the health professionals: need of Pharmacovigilance to prevent. *J Nepal Med Assoc*, 45, 273-278.
- De Giovanni N, d’Aloja E, 2001. Death due to baclofen and dipyrone ingestion. *Forensic Sci Int*, 123, 26-32.
- Dowling PM, 2006. Aminoglycosides, in: *Antimicrobial Therapy*, Eds; Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, 4th edition, Blackwell, UK, pp:207-229.
- Dyer F, Mulugeta R, Weaver MS, Tait A, 2004. Suspected adverse reactions, 2003. *Vet Rec*, 154, 806-808.
- Dyer F, Mulugeta R, Weaver MS, Tait A, 2005. Suspected adverse reactions, 2004. *Vet Rec*, 156, 561-563.
- Ergün H, Frattarelli DAC, Aranda JV, Tulunay FC, 2003. Letter to the editor. *Forensic Sci Int*, 132, 233-234.
- Evans SJW, 2000. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies?. *Stat Med*, 19, 3199-3209.
- Frana TS, Elsen LA, Karli SA, 2006. Summary of adverse event reports for veterinary biologic products received by the USDA from 1999 through 2005. *JAVMA*, 7, 1100-1102.
- Gehring R, 2001. Suspected adverse reactions to veterinary drugs reported in South Africa (January 1998-february 2001). *J S Afr Vet Ass*, 72, 120-126.
- Giguere S, 2006a. Tetracyclines and glycolylines, in: *Antimicrobial Therapy*, Eds; Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, 4th edition, Blackwell, UK, pp:231-204.
- Giguere S 2006b. Macrolides, azalides, and ketolies, in: *Antimicrobial Therapy*, Eds; Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, Dowling PM, 4th edition, Blackwell, UK, pp:191-240.
- Gray AK, 1994. Suspected adverse reaction surveillance scheme 1992: summary of results. *Vet Rec*, 135, 77-81.
- Gray A, 1997. Experience the UK pharmacovigilance scheme since harmonization and highlights of current problem. *Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance*. 29-30.09.1997, BGVV Berlin, Germany.
- Gary AK, Knivett S, 2002. Suspected adverse reactions, 2001. *Vet Rec*, 151, 749-752.

- Gray AK, Kidd AR, O'Brien O, Evans CW, 1989. Suspected adverse reactions to medicines during 1988. *Vet Rec*, 124, 286-287.
- Gross U, 2003. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol Res*, 90, Supp 1, 14-18.
- Hampshire VA, Doddy FM, Post LO, Koogler TL, Burgess TM, Batten PO, Hudson R, McAdams DR, Brown MA, 2004. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for veterinary medicine. *JAVMA*, 225, 533-536.
- Hoigne R, Zoppi M, Sollberger J, Hess T, Fritschy D, 1986. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions*, 19, 189-195.
- Ibrahim C, 1997. Introduction to the German pharmacovigilance system with a special view on ADR report received during the past 3 years. Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 29-30.09.1997, BGVV Berlin, Germany.
- Jaszczuk E, Graczyk M, Oszukowski P, Brzezinski P, 1999. Anaphylactic shock leading to death in a young woman after oral administration of metamizole (Pyralsinum-Polfa), case report, (Abstract). *Przegl Lek*, 56, 175-176.
- Kaya S, 2002a. Vitaminler, in: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Eds; Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, cilt 2, baskı 3, Medisan, Ankara.
- Kaya S, 2002b. Antelmintikler, in: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Eds; Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, cilt 2, baskı 3, Medisan, Ankara.
- Kayaalp SO, 2002. *Farmakovijilans*, in: *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler*, baskı 2, Hacettepe-Taş, Feryal Matbaacılık, Sıhhiye, Ankara.
- Keck G, Ibrahim C, 2001. Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science. *J Vet Pharmacol Ther*, 24, 369-373.
- Köklü A, 2008. Serbest veteriner hekim, Konya (Kişisel görüşme).
- Linnett P, 2006. APVMA veterinary pharmacovigilance program: suspected adverse experience reports for 2005. *Aust Vet J*, 84, 418-420.
- Maddison JE, 1992. Adverse drug reactions: report of Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1992. *Aust Vet J*, 69, 288-291.
- Maddison JE, 1996. Adverse drug reactions: report of Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1994. *Aust Vet J*, 73, 132-136.
- Müntener CR, Bruckner L, Gassner B, Sturer A, Demuth DC, Althaus FR, Zwahlen R, 2007. Reported adverse reactions due to veterinary drugs in 2006, (Abstract). *Schweiz Arch Tierheilkd*, 149, 439-448.
- Naidoo V, 2003. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2002-February 2003). *J S Afr Vet Ass*, 74, 137-140.
- Naidoo V, Gehring R, 2002. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2001-February 2002). *J S Afr Vet Ass*, 73, 227-229.
- Naidoo V, Sykes R, 2005. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2003-February 2004). *J S Afr Vet Ass*, 76, 49-52.
- Naidoo V, Sykes R, 2006. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2004-February 2005). *J S Afr Vet Ass*, 77, 164-167.
- Papich MG, 2002. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. Saunders company, London, UK.
- Raguet Y, Keck G, Vassalo N, 1995. Accident consecutifs aux traitements hors lactation chez la vache laitiere (abstract). *Bulletin GTV*, 1, 21-28.
- Resmi Gazete, 2002. 23 Ekim 2002, Sayı 24915 Tarım ve Köy işleri Bakanlığı. Veteriner İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Yönetmeliği ve 27.03.2002 tarihli ve 24708 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Özel Hastaneler yönetmeliği.
- Tjalve H, 1997a. The Swedish experience: cooperation with university pharmacology/toxicology department and important drug reactions reported within the pharmacovigilance system. Proceeding 2nd International Symposium on Veterinary Pharmacovigilance. 29-30.09.1997, BGVV, Berlin, Germany.
- Tjalve H, 1997b. Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995. *Vet Pharmacol Ther*, 20, 105-110.
- Toman M, Krejci J, Pinka K, Mensik P, 1992. Causes of anaphylactoid reactions in cattle after administration of lipid preparations (abstract). *Vet Med (Praha)*, 37, 417-426.
- Traş B, Yazar E, Elmas M, 2007. *Veteriner Hekimliğinde İlaç Kullanımına Pratik ve Akılcı Yaklaşım*, 2. Baskı, Olgun Ofset Matbaa, Konya.
- Woodward KN, 2005a. Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice – the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union country – the UK, and schemes in other countries. *J Vet Pharmacol Ther*, 28, 149-170.
- Woodward KN, 2005b. Veterinary pharmacovigilance. Part 3. Adverse effects of veterinary medicinal products in animals and on the environment. *J Vet Pharmacol Ther*, 28, 171-184.
- Woodward KN, 2005c. Veterinary pharmacovigilance. Part 6. Predictability of adverse reactions in animals from laboratory toxicology studies. *J Vet Pharmacol Ther*, 28, 213-231.